HAL
open science

Glycoligands et Glycocomplexes – exploration de la chimie de coordination d'une nouvelle famille de ligands chiraux

Federico - Cisnetti

To cite this version:

Federico - Cisnetti. Glycoligands et Glycocomplexes – exploration de la chimie de coordination d'une nouvelle famille de ligands chiraux. Chimie. Université Paris Sud - Paris XI, 2007. Français. NNT : . tel-00369835v2

HAL Id: tel-00369835

https://theses.hal.science/tel-00369835v2

Submitted on 1 Jun 2009

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.

N° d'ordre : 8836

Université Paris-Sud 11
UFR scientifique d'Orsay

Thèse

présentée pour obtenir

le grade de docteur en sciences
de l'Université Paris-Sud 11 Orsay

par

Federico Cisnetti

Sujet : *Glycoligands et Glycocomplexes* – exploration de la chimie de coordination d'une nouvelle famille de ligands chiraux

Soutenue le 19 novembre 2007 devant la commission d'examen :

Dr. Hani Amouri	Université Paris 6	Rapporteur
Prof. Alan F. Williams	Université de Genève	Rapporteur
Prof. David Bonnaffé	Université Paris-Sud 11	Président du jury
Prof. Jean-Louis Pierre	Université J. Fourier Grenoble 1	Examinateur
Dr. Clotilde Policar	Université Paris-Sud 11	Directrice de thèse
Prof. Michel Thérisod	Université Paris-Sud 11	Examinateur

Résumé : les « glycoligands » sont des complexants obtenus par fonctionnalisation avec des bases de Lewis de structures centrales de type sucre. Nous avons fait varier de manière systématique la nature d'une plateforme centrale monosaccharidique (pyrannoses et furannoses de configurations et conformations variées) dans le cadre de l'étude des complexes dérivés de ligands contenant trois fonctions éther de 2-picolyle (ligands « triéther »). Nous avons considéré également des ligands « aminoéther » et « diamino » obtenus respectivement par fonctionnalisation de dérivés de type aminodésoxy-furannose et diaminodidésoxy-furannose. Les propriétés de complexation de cette famille de ligands pour les cations divalents $3d$ (Mn ... Cu) ont été appréciées à travers des études structurales (diffraction des rayons X) et spectroscopiques. Divers complexes ont été étudiés par dichroïsme circulaire prouvant le caractère diastéréosélectif de la réaction de complexation et mettant en évidence une corrélation empirique entre la conformation des cycles pyrannosique ou furannosique et la forme du signal. Dans un exemple choisi, la complexation a été caractérisée thermodynamiquement (par titration calorimétrique isotherme) afin de mettre en évidence l'effet de l'inclusion du site de chélation dans une structure cyclique. L'activité de type superoxyde dismutase d'un glycocomplexe diamino de manganèse s'oxydant à l'état Mn(III) en solution aqueuse aérobie a été mesurée à l'aide du test de McCord-Fridovich.

Mots-clés : chimie de coordination, glycochimie, synthèse diastéréosélective, dichroïsme circulaire, calorimétrie de titrage isotherme, activité antisuperoxyde.

Discipline : chimie. Spécialité : chimie inorganique.

Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (UMR 8182), Équipe de Chimie Bioorganique et Bioinorganique Bâtiment 420, Université Paris-Sud 11, Faculté des Sciences d'Orsay, 91405 Orsay cedex – cisnetti@gmail.com.

Glycoligands and glycocomplexes – Exploration of the coordination chemistry of a novel chiral ligand family

Abstract: *glycoligands* are metal chelators centred on carbohydrate scaffolds. They were obtained by functionalisation of monosaccharides with Lewis bases. Systematic variations of the central platform were performed (pyranoses and furanoses with various configurations and conformations) in the case of the ligands bearing three 2-picolyl ether functions (*trie-ther* ligands). We have considered also the functionalisation of aminodeoxy-furanoses to yield *aminodeoxy* and *diamino* ligands. The complexing properties of this family of ligands were studied for divalent late transition $3d$ metal cations. The complexes were studied structurally and spectroscopically. Some of the complexes were studied by circular dichroism (CD) spectroscopy. The diastereoselective nature of the complex synthesis was outlined as well as an empirical correlation between the pattern of the CD signal and the conformation of the pyranose or furanose scaffold. In a selected case, the thermochemical characterization of the glycoligand complexation reaction was performed by isothermal titration calorimetry. This study evidenced the effect of the inclusion of the chelating site in a cyclic pyranoside. The superoxide dismutase-like activity of an air-oxidised Mn(III)-diamino-glycocomplex was assayed by the means of the McCord-Fridovich test.

Keywords : coordination chemistry, carbohydrate chemistry, diastereoselective synthesis, circular dichroism, isothermal titration calorimetry, antisuperoxide activity.

Remerciements

Je commence ces remerciements par les deux rapporteurs de cette thèse, le Dr. Hani Amouri et le prof. Alan Williams. Je leur suis reconnaissant d'avoir émis des idées prometteuses le jour de la soutenance et je pense que celles-ci ont de fortes chances de faire avancer notre compréhension du sujet. Je remercie également mes examinateurs, le prof. Jean-Louis Pierre et le prof. David Bonnaffé d'avoir jugé ce travail de leurs points de vue respectifs de chimiste bioinorganicien et de spécialiste de la glycochimie.

Je remercie le prof. Jean-Pierre Mahy pour le bon accueil qu'il m'a réservé au sein de l'Équipe de Chimie Bioorganique et Bioinorganique et de l'École doctorale de Chimie de Paris-Sud qu'il dirige. Je remercie également tous les permanents présents et retraités du laboratoire que j'ai eu la chance de connaître : Rémi Ricoux, Stéphanie Pethe, Hafsa Korri, Hélène Dorizon, Martine Perrée-Fauvet, Florence Ramiandrasoa, Laurent Salmon, Catherine Verchère-Béaur, Chantal Latimier et Stéphanie Massoteau ainsi que les doctorants qui ont été mes camarades pendant tout ou partie de ces trois années. Je commencerai par les « anciens » Céline R., Céline D., Stéphanie, Mathieu, Fabio, Chaker et Frédéric pour continuer avec Lucie et Quentin qui m'ont accompagné du DEA à la fin de la thèse et par Ziad et Kader que j'ai connus au milieu de celle-ci. Et puis, il y a les « petits jeunes » qui ont commencé après moi, Johanna, Racha, Sandrine, Syrine et Gabin ainsi que les nouvelles doctorantes, Élodie, Anh et Soline qui ne sont qu'au début des surprises que leur réservera leur thèse. Grâce à vous tous, le laboratoire est devenu pour moi un lieu de partage et de convivialité et le souvenir des bons moments passés ensemble restera gravé dans ma mémoire.

Je réserve une mention particulière pour toutes les personnes ayant travaillé à mes côtés pendant ces années : François Bellot qui a essuyé les plâtres du sujet « glycoligands et glycocomplexes », Chrystel Neff, Jenny Waern et Vinita Ambike qui poursuivent actuellement les recherches dans l'équipe et je remercie Ludivine Garcia pour les échanges que nous avons eus quand elle était en M2 recherche et je lui souhaite beaucoup de réussite pour la thèse qu'elle vient de commencer sur l'étude des glycocomplexes de cuivre. Je n'oublierai pas d'associer à ces remerciements les stagiaires que j'ai encadrés ou co-encadrés et qui m'ont supporté de quelques semaines à quelques mois, ce qui n'est pas chose facile : Anne-Sophie Lefèvre, Cécile Roche, Fabien Maillot et Nada Ibrahim.

Je suis également redevable aux collaborateurs sans lesquels il n'aurait pas été possible de réaliser ce travail : le Dr. Régis Guillot pour l'énorme travail qu'il a fourni en cristallographie aux rayons X, le Dr. Michel Desmadril et le Dr. Magali Nicaise avec qui nous avons réalisé les études de dichroïsme circulaire et de microcalorimétrie, le Dr. Élodie Anxolabéhère-Mallart pour son aide en voltammétrie cyclique et le Dr. Jean-Pierre Baltaze pour son expertise en RMN, ainsi que le Dr. Nohad Gresh et le Dr. Jean-Didier Maréchal pour les études de

calculs moléculaires qu'ils sont en train de réaliser. Je remercie aussi Phi-Phong Nguyen et Rodolphe Adam pour leur aide informatique.

Cette thèse n'aurait pas été aussi enrichissante pour moi sans de nombreuses et longues discussions que j'ai menées avec François Lambert et Michel Thérisod sur des sujets divers et variés. Je les remercie de m'avoir beaucoup appris pendant ces années et j'espère, un jour, avoir la chance de me retrouver à leur place en train d'aider de jeunes scientifiques remuants.

J'ai eu beaucoup de chance d'avoir une directrice de thèse comme Clotilde Policar. J'ai pu bénéficier de son énergie inépuisable pendant toutes ces années et je la remercie de m'avoir accordé sa confiance en m'ayant permis de travailler avec une grande liberté dans le cadre des recherches que nous avons menées ensemble. Au-delà de tout ce qu'elle m'a apporté en chimie, je lui suis aussi très reconnaissant sur le plan humain : elle a été à mon écoute pendant cette période et je pense qu'elle a très bien compris le drôle de spécimen que je suis.

Pour finir, je n'oublierai pas ma famille qui m'a toujours soutenu et m'a fait comprendre depuis le plus jeune âge la valeur réelle des études ainsi que ma Céline qui partage ma vie depuis maintenant neuf belles années et qui me réserve un merveilleux cadeau pour très bientôt.

Il n'y a pas de recherche appliquée, il n'y a que des applications de la recherche fondamentale.

Louis Pasteur

À mes parents

À Céline

À notre bébé

Table des matières

1 Introduction **1**

1.1 Définition du sujet 1

1.2 Contexte historique 2

1.3 Complexes de coordination dérivés de sucres 4

1.4 Complexes des sucres et polyols non fonctionnalisés 5

1.4.1 Pouvoir coordonnant des polyols et sites de coordination privilégiés . 6

1.4.2 Complexes formés par les aminodésoxy-sucres 11

1.5 Complexes formés par des sucres fonctionnalisés 12

1.5.1 Complexes glycoconjugués 13

1.5.2 Complexes « sucre-imbriqués » 15

1.6 Glycoligands 20

1.7 Thermodynamique de complexation 22

1.8 La chiralité en chimie de coordination 26

1.8.1 Synthèses de complexes chiraux avec des ligands achiraux 27

1.8.2 Complexes avec des ligands chiraux 29

1.8.3 Synthèse stéréosélective de complexes avec des ligands dérivés de sucres 30

1.9 Intérêt de l'étude des glycoligands et glycocomplexes 32

1.9.1 État du sujet au laboratoire avant le début de cette thèse 32

1.9.2 Choix de nouvelles architectures centrales 34

Résultats et discussion **39**

2 Glycoligands et glycocomplexes triéther **41**

2.1 Nouveaux ligands avec des groupements *O*-2-picolyle 42

2.1.1 Réaction de polypicolylation de polyols 42

2.1.2 Châssis incluant un motif 1,2,4-butanetriol 43

2.1.3 Châssis incluant un motif glycérol 47

2.1.4 Châssis incluant un motif 1,2,5-pentanetriol 48

2.1.5 Analogues acycliques 49

2.2 Choix des cations métalliques 50
2.3 Réaction de complexation 51
2.4 Structures cristallines : type 1,2,4-butanetriol 53
2.4.1 Complexes des ligands dérivés du galactose 53
2.4.2 Complexes du ligand **LyxP$_3$** 56
2.4.3 Complexes du ligand **MAGP$_3$** 59
2.4.4 Tendances structurales 62
2.5 Complexes du ligand **RibP$_3$** 70
2.6 Complexe de Co(II) du ligand **ManP$_3$Bn** 71
2.7 Titrages UV-visible 74
2.7.1 Co(II) et Cu(II) 74
2.7.2 Ni(II) 75
2.8 Dichroïsme circulaire 77
2.8.1 Complexes de Co(II) 78
2.8.2 Complexes de Ni(II) 82
2.8.3 Hypothèse sur l'origine de l'induction asymétrique 83
2.9 Étude RMN du ligand **RibP$_3$** et de ses complexes 84
2.10 Étude thermodynamique 86

3 Glycoligands et glycocomplexes aminodésoxy 87
3.1 Synthèse de glycoligands pentadentes 88
3.1.1 Justification de la stratégie choisie 88
3.1.2 Glycoligands contenant une amine tertaire 89
3.1.3 Stratégie de synthèse 92
3.2 Complexes de **MAXP$_3$** et de **MARP$_3$** 97
3.2.1 Essais avec les cations de Mn, Fe, Co, Ni, Zn 97
3.2.2 Complexes de Cu(II) 100
3.2.3 Etudes en solution : RPE, VC, absorption UV-vis, CD 104
3.3 Complexes de **MAXP$_2\Phi$** et **MAXPΦ_2** 111

4 Glycocomplexe à activité antioxydante 112
4.1 La chimie inorganique médicinale 113
4.2 Complexes à activité antisuperoxyde 113
4.2.1 Espèces réactives oxygénées 113
4.2.2 Les superoxyde dismutases 115
4.2.3 Conception des complexes 117
4.2.4 Mesure de l'activité SOD 120
4.3 Glycoligand $N_4O_{\text{phénol}}$ 122

Conclusion générale **124**

Annexes **126**

A.1 Méthodes générales 128
A.2 Synthèse des glycoligands triéther 131
A.2.1 1,5-anhydro-2-désoxy-D-galactitol 131
A.2.2 α-D-lyxofurannoside de méthyle 132
A.2.3 Châssis de type glucofurannose 133
A.2.4 Synthèse en 4 étapes du β-D-ribopyrannoside de méthyle 135
A.2.5 Synthèse du 4-*O*-benzyl-α-D-mannopyrannoside de méthyle 138
A.2.6 Protocole général de picolylation 143
A.3 Dérivés polyazoture 147
A.4 Synthèse des glycoligands aminoéther et diamino 150
A.4.1 Ligands comportant une fonction éther 150
A.4.2 Ligand ne comportant aucune fonction éther 169
A.5 Synthèse des glycocomplexes 169
A.5.1 Protocoles généraux 169
A.5.2 Caractérisations 169
A.5.3 Glycocomplexes aminoéther et diamino. 177
A.6 Données structurales 179
A.6.1 Cristallographie aux rayons X 179
A.6.2 Conformations de cycle et paramètres de *puckering* 185
A.7 Test de McCord-Fridovich 188
Bibliographie 189

Liste des figures

1.1 Les deux inositols ayant permis d'élucider la nature des sites de chélation des polyols 7
1.2 Comparaison du pouvoir coordonnant de différents sites présents dans les polyols cycliques. 7
1.3 Complexe de calcium de l'*allo*,*allo*-trehalose 8
1.4 Équilibres modifiés par la présence de cations métalliques 9
1.5 Complexes de métaux du groupe du platine avec des ligands de type sucre 10
1.6 Complexe dinucléaire de Cu(II) reconnaissant le D-mannose 11
1.7 Changement conformationnel lors de la complexation d'un diaminodidésoxy-sucre *xylo* . . . 12
1.8 Exemples de complexes glycoconjugués 13

1.9 Ligands « sucre-imbriqués » pour les études structurales . . . 17
1.10 Exemples de ligands « sucre-imbriqués » par Ruffo *et al.* . . . 18
1.11 Exemple d'analogue de sidérophore sucre-centré . . . 19
1.12 Les différentes familles de ligands dérivés de sucres . . . 20
1.13 Glycocomplexes triéther (schéma général). . . . 21
1.14 Application de la rigidité conformationnelle du D-glucose en chimie peptidomimétique . . . 21
1.15 Exemple de ligand de la famille des bispidines . . . 23
1.16 Contraintes lors de la complexation d'un ligand . . . 25
1.17 L'« hexol » de Werner : premier composé chiral énantiopur sans carbone . . . 26
1.18 Isomérie de type Λ/Δ . . . 27
1.19 Ligand « chiragen » et complexe de Ru(II) . . . 29
1.20 Complexes tripodaux fonctionnalisés par le L-rhamnose . . . 31
1.21 Complexes glycoconjugés Cu(II)-dipicolylamine par Mikata *et al.* . . . 32
1.22 Glycoligands avec un châssis galactose synthétisés précédemment . . . 33
1.23 Les différentes structures centrales considérées dans le cadre de cette thèse . . . 35
1.24 Considérations conformationnelles sur le D-ribopyrannose et le D-allopyrannose . . . 36

2.1 Protocoles généraux de picolylation . . . 43
2.2 Ligands basés sur un châssis de type 2-désoxy-D-galactose . . . 44
2.3 Synthèse du ligand **LyxP**$_3$. . . . 45
2.4 Synthèse du ligand **MAGP**$_3$. . . . 46
2.5 Synthèse du ligand **ManP**$_3$**Bn**. . . . 48
2.6 Synthèse des ligands **glyP**$_3$ et **bu3OP**$_3$. . . . 49
2.7 Structures cristallines des complexes des ligands **Gal**^{it}**P**$_3$ et **Gal**^{dOMe}**P**$_3$ . . . 54
2.8 Structures cristallines des complexes du ligand **LyxP**$_3$ . . . 57
2.9 Structures cristallines des complexes du ligand **MAGP**$_3$ . . . 60
2.10 Variation des distances de coordination dans les glycocomplexes de type 1,2,4-butanetriol . 66
2.11 Comparaison des géométries de coordination octaédrique et trigonale prismatique. . . . 69
2.12 Structure du complexe de Co(II) du ligand **ManP**$_3$**Bn** . . . 71
2.13 Interactions faibles dans la structure du complexe de Co(II) du ligand **ManP**$_3$**Bn**. . . . 73
2.14 Glycocomplexes triéther de Ni : titrages UV-visible. . . . 76
2.15 Complexes de Co(II) : spectres d'absorption dans le visible . . . 78
2.16 Complexes de Co(II) : spectres de dichroïsme circulaire . . . 79
2.17 Complexes de Co : superposition des spectres CD solution-solide . . . 80
2.18 Métallacycles à six chaînons, complexes de Co(II). . . . 82

3.1 Dérivés polyazotures . . . 89
3.2 Glycoligands hexadentes contenant une fonction amine. . . . 90
3.3 Structures centrales de type 5-amino-5-désoxy-pentofurannose . . . 90
3.4 Le ligand tpoen et son complexe de Fe(II) . . . 91
3.5 Schéma rétrosynthétique du ligand **MAXP**$_3$. . . . 92
3.6 Schéma rétrosynthétique du ligand **MARP**$_3$. . . . 93
3.7 Synthèse de **MAXP**$_3$. . . . 95
3.8 Synthèse de **MARP**$_3$. . . . 97
3.9 Complexe dinucléaire de Fe(III) dérivant du ligand **MAXP**$_3$. . . . 98
3.10 Différents complexes possibles du ligand **MAXP**$_3$. . . . 100

3.11 Structure du complexe de Cu(II) du ligand **MAXP$_3$** 101
3.12 Structure du complexe de Cu(II) du ligand **MARP$_3$** 103
3.13 Analyse par VC des glycocomplexes aminoéther de cuivre(II) 105
3.14 Spectres RPE des complexes de Cu(II) des ligands **MAXP$_3$**, **MARP$_3$** et **proP$_3$** 108
3.15 Spectres UV-vis et CD des complexes de Cu(II) de **MAXP$_3$**, **MARP$_3$** et **proP$_3$**. 109

4.1 Potentiels redox des couples métalliques dans les SOD 116
4.2 Superoxyde dismutase à Mn mitochondriale humaine 117
4.3 Complexes de Mn mimes de SOD 119
4.4 Principe du test de McCord-Fridovich 121
A.1 Spectres RPE des glycocomplexes de Co(II) 175
A.2 Spectre RPE des complexes de Mn(II) des ligands **LyxP$_3$** et **Rib^{all}P$_3$** 176
A.3 Conformations des monosaccharides 186
A.4 Formation du formazan dérivé du NBT. 188

Liste des tableaux

2.1 Rayons cristallins des cations métalliques étudiés dans le cadre de cette thèse 50
2.2 Distances et angles de coordination des complexes des ligands **Gal^{it}P$_3$** et **Gal^{dOMe}P$_3$** . . . 55
2.3 Distances et angles de coordination le complexe de Mn(II) du ligand **LyxP$_3$** 58
2.4 Distances et angles de coordination des complexes du ligand **LyxP$_3$** 58
2.5 Distances et angles de coordination des complexes du ligand **MAGP$_3$** 61
2.6 Comparaison des distances interoxygène des complexes hexacoordonnés des glycoligands . . 64
2.7 Paramètres de *puckering* pour les glycocomplexes triéther. 65
2.8 Statistiques dans la banque de données du CCDC 67
2.9 Angles azimutaux pour les glycocomplexes à site de coordination de type 1,2,4-butanetriol . 69
2.10 Distances et angles de coordination du complexe de Co(II) du ligand **ManP$_3$Bn** 72
2.11 Glycocomplexes de Co(II) : caractéristiques des spectres de dichroïsme circulaire 81

3.1 Distances et angles de coordination du complexe de Cu(II) du ligand **MAXP$_3$** 102
3.2 Distances et angles de coordination du complexe de Cu(II) du ligand **MARP$_3$** 103
3.3 Voltammétrie cyclique des complexes de Cu(II) de **MAXP$_3$**, **MARP$_3$** et **proP$_3$** 104
3.4 RPE des complexes de Cu(II) de **MAXP$_3$**, **MARP$_3$** et **proP$_3$** 107
3.5 Spectres Vis et CD des complexes de Cu(II) des ligands **MAXP$_3$**, **MARP$_3$** et **proP$_3$** 110

4.1 La réaction de Haber-Weiss et ses étapes élémentaires. 114
A.1 Données cristallographiques : complexe de Co(II) du ligand **ManP$_3$Bn** 180
A.2 Données cristallographiques : complexes de **Gal^{dOMe}P$_3$** et **Gal^{it}P$_3$** 180
A.3 Données cristallographiques : complexes de **LyxP$_3$** 181
A.4 Données cristallographiques : complexes de **MAGP$_3$** 182
A.5 Données cristallographiques : ligand **RibP$_3$** et ses complexes 183
A.6 Données cristallographiques : complexes de **MAXP$_3$**, **MARP$_3$** et **proP$_3$** 184

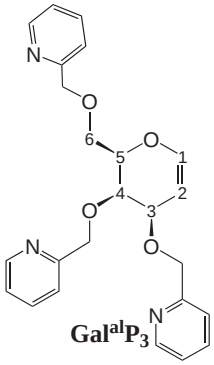
Liste des abréviations

anh.	anhydre
ACN	acétonitrile
ax-éq-ax	site 1,2,3-axial-équatorial-axial dans les polyols cycliques
bipy	2,2'-bipyridine
CCDC	*Cambridge crystallographic data centre*
CD	*circular dichroism* – Dichroïsme circulaire
CH	cyclohexane
cyt C	cytochrome C
DCE	1,2-dichloroéthane
DMSO	diméthylsulfoxyde
ECS	électrode au calomel saturé
H_4EDTA	acide 1,2-éthanediamino-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tétraacétique
ENH	électrode normale à hydrogène
enPI$_2$H	*N*,*N'*-di-(*N*-méthyl-imidazol-2-yl)-N-(2-hydroxybenzyl)-1,2-éthanediamine
IC_{50}	*50% inhibitory concentration* – Concentration d'inhibition à 50%
imidazylate	imidazol-3-yl-sulfonate
IR	infrarouge
ITC	*isothermal titration calorimetry* – calorimétrie de titrage isotherme
LMCT	*ligand to metal charge transfer* – transfert de charge du ligand au métal
NBT	nitrobleu de tétrazolium
NC	nombre de coordination ou coordinence
ox	oxalate
p. atm.	pression atmosphérique
2-picolyle	méthyl-pyridin-2-yl
PBC	pyramide à base carrée
PIPES	acide pipérazine-*N*,*N'*-éthanesulfonique
py	pyridine
RMN	résonance magnétique nucléaire
ROS	*reactive oxygen species* – espèce réactive oxygénée
RPE	résonance paramagnétique électronique
salen	*N*,*N'*-di(salicylidenato)-1,2-diaminoethane
SM-ES	spectrométrie de masse en mode d'ionisation électrospray
SOD / SODm	superoxyde dismutase / mime de SOD
TA	température ambiante
TBDMS	*tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS	*tert*-butyldiphénylsilyle
tpen	*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetra-(2-picolyl)-1,2-ethanediamine
tpoen	*N*,*N'*-*O*-tri-2-picolyl-ethanolamine
tren	tri-(2-éthylamino)-amine
trisphat	tris(tetrachlobenzènediolato)phosphate(V)
UV-vis	ultraviolet et visible
VC	voltammétrie cyclique

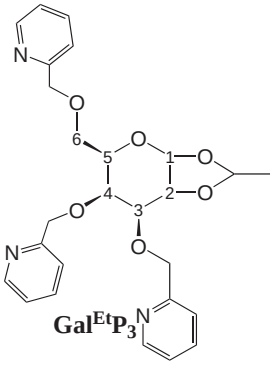
Nom systématique des ligands synthétisés

bu3OP$_3$	*(S)*-*O*,*O'*,*O"*-tri-(2-picolyl)-1,2,4-butanetriol
Gal^{al}**P**$_3$	3,4,6-tri-*O*-(2-picolyl)-D-galactal
Gal^{Et}**P**$_3$	1,2-*O*-éthylidène-3,4,6-tri-*O*-(2-picolyl)-α-D-galactopyrannose
Gal^{it}**P**$_3$	1,5-anhydro-2-désoxy-3,4,6-tri-*O*-(2-picolyl)-D-galactitol
Gal^{dOMe}**P**$_3$	2-désoxy-3,4,6-tri-*O*-(2-picolyl)-α-D-galactopyrannoside de méthyle
glyP$_3$	*O*,*O'*,*O"*-tri-(2-picolyl)-glycérol
LyxP$_3$	2,3,5-tri-*O*-(2-picolyl)-α-D-lyxofurannoside de méthyle
ManP$_3$**Bn**	4-*O*-benzyl-2,3,6-tri-*O*-(2-picolyl)-α-D-mannopyrannoside de méthyle
MAG**P**$_3$	1,2-*O*-isopropylidène-3,5,6-tri-*O*-(2-picolyl)-D-glucofurannose
L-MAG**P**$_3$	1,2-*O*-isopropylidène-3,5,6-tri-*O*-(2-picolyl)-L-glucofurannose
MAX**P**$_3$	5-amino-5-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-5-di-*N*-(2-picolyl)-3-*O*-(2-picolyl)-α-D-xylofurannose
MAX**P**$_2\Phi$H	5-amino-5-désoxy-5-*N*-(2-hydroxybenzyl)-1,2-*O*-isopropylidène-5-*N*-(2-picolyl)-3-*O*-(2-picolyl)-α-D-xylofurannose
MAX**P**Φ_2H$_2$	5-amino-5-désoxy-5-di-*N*-(2-hydroxybenzyl)-1,2-*O*-isopropylidène-3-*O*-(2-picolyl)-α-D-xylofurannose
MAR**P**$_3$	5-amino-5-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-5-di-*N*-(2-picolyl)-3-*O*-(2-picolyl)-α-D-ribofurannose
MAR**NP**$_2$**NMe**ΦH	3,5-diamino-3,5-didésoxy-5-*N*-(2-hydroxybenzyl)-1,2-*O*-isopropylidène-5-*N*-méthyl-3-di-*N*-(2-picolyl)-α-ribofurannose
proP$_3$	*N*,*N*,*O*-tri-(2-picolyl)-3-aminopropanol
RibP$_3$	2,3,4-tri-*O*-(2-picolyl)-β-D-ribopyrannoside de méthyle

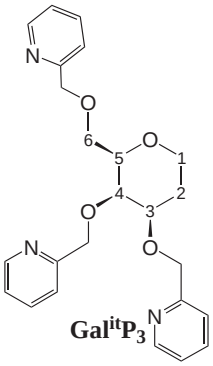
Ligands discutés dans le cadre de ce travail



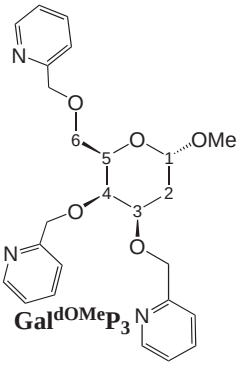
Gal^{al}P$_3$



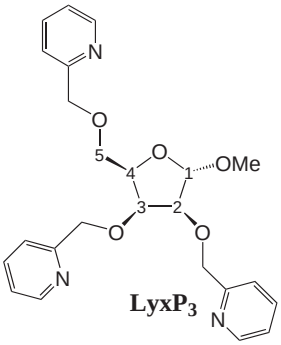
Gal^{Et}P$_3$



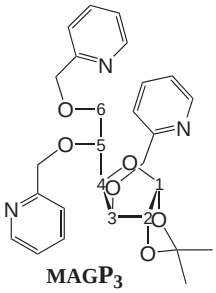
Gal^{it}P$_3$



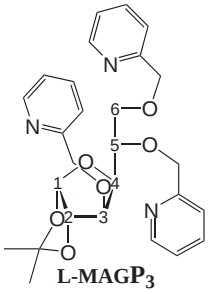
Gal^{dOMe}P$_3$



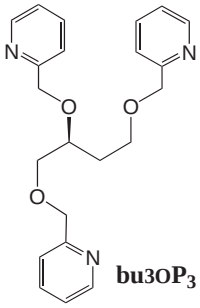
LyxP$_3$



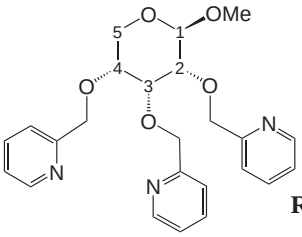
MAGP$_3$



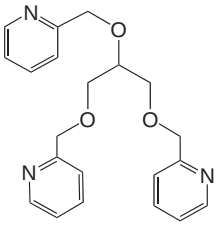
L-MAGP$_3$



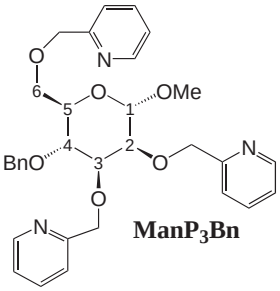
bu3OP$_3$



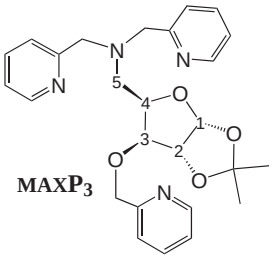
RibP$_3$



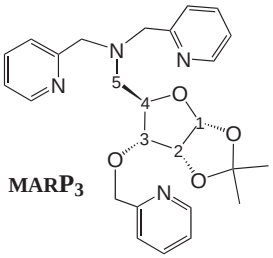
glyP$_3$



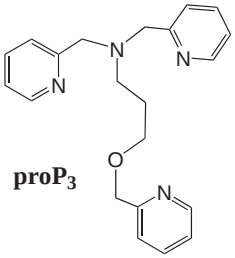
ManP$_3$Bn



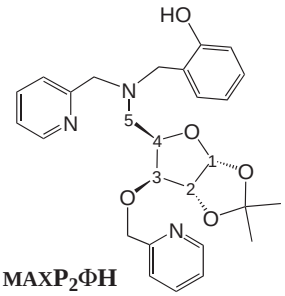
MAXP$_3$



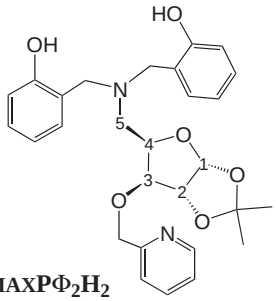
MARP$_3$



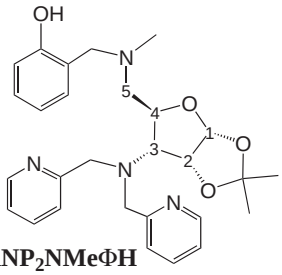
proP$_3$



MAXP$_2$ΦH



MAXPΦ$_2$H$_2$



MARNP$_2$NMeΦH

Chapitre 1

Introduction

1.1 Définition du sujet

Le sujet de cette thèse est la synthèse et la caractérisation de nouveaux complexes de cations de métaux de transition *3d* avec des ligands construits autour de structures centrales dérivées de monosaccharides. Ces dernières sont fonctionnalisées par des bases de Lewis et sont choisies de façon à obtenir des complexes mononucléaires. Nous appellerons ces sucres fonctionnalisés *glycoligands* et leurs complexes *glycocomplexes*.

Objectifs de départ

Les ligands synthétisés dans le cadre de ce travail font partie d'une famille originale développée depuis peu au laboratoire[1]. Les premiers glycoligands de cette famille intègrent dans la sphère de coordination de leur cation hôte trois fonctions éther de 2-picolyle (ligands « triéther ») dérivant des hydroxyles du « châssis sucré ». Les résultats cristallographiques obtenus avant le début de ce travail pour les complexes des deux premiers glycoligands ligands de type triéther laissent penser à un contrôle de la géométrie et de la stéréochimie de la sphère de coordination des complexes par la structure centrale « sucrée ». Celle-ci est chirale et présente une liberté conformationnelle restreinte. Le premier objectif de départ de cette thèse est donc la compréhension, au niveau fondamental, des caractéristiques des glycoligands « triéther », à travers la synthèse et l'étude structurale et spectroscopique de nouveaux complexes de cette famille. Deux questions ont particulièrement attiré notre attention :

1. La stéréochimie de l'édifice complexe, et en particulier de la sphère de coordination, est-elle contrôlée par le « châssis sucré » ?
2. La sphère de coordination est-elle préorganisée dans cette famille de complexe ?

Nous verrons comment, dans la famille des glycocomplexes de type triéther, l'imbrication de la sphère de coordination et du squelette monosaccharidique fait que les réponses à ces deux questions ne sont pas indépendantes.

Parallèlement, le second objectif de départ cette thèse est la synthèse d'un complexe de manganèse à activité de type superoxyde dismutase utilisant un ligand construit par fonctionnalisation d'un monosaccharide. Cette étude profite de l'expérience du laboratoire dans le domaine des mimes de superoxyde dismutase et s'inscrit dans un projet plus ambitieux visant à démontrer l'intérêt de l'utilisation des sucres comme plateformes fonctionnalisables en chimie bioinorganique à visée thérapeutique. Dans le cadre de ce projet, il serait souhaitable de synthétiser un complexe alliant une grande activité à une stabilité et/ou une inertie suffisante(s) pour permettre son étude *in vivo*.

[1] Ce travail a débuté lors de la thèse de François Bellot, soutenue en décembre 2005.

1.2 Contexte historique

La chimie des sucres et la chimie de coordination, bien qu'elles soient des spécialités très répandues dans le paysage de la recherche contemporaine en chimie, sont des domaines possédant une intersection plutôt réduite. Ceci mérite d'être abordé du point de vue de l'histoire de ces deux disciplines.

L'histoire de ces deux domaines de recherche débute de façon quasi-simultanée, dans la période 1885-1910, avec les travaux d'Emil Fischer (prix Nobel de chimie 1902) pour la glycochimie et d'Alfred Werner (prix Nobel de chimie 1913) pour la chimie de coordination. Avant les contributions de ces deux savants, leurs domaines de recherche respectifs n'avaient pu être décrits de façon satisfaisante et paraissaient d'une difficulté conceptuelle défiant l'entendement humain[1][2]. Aussi bien Werner que Fischer se sont distingués parmi leurs contemporains pour avoir réussi à jeter les bases de nouvelles spécialités de la chimie. Ils ont utilisé des résultats expérimentaux, fondés, en bonne partie, sur le dénombrement d'isomères et l'activité optique, obtenus avec les outils rudimentaires de l'époque (mesure du point de fusion, analyse élémentaire, mesure du pouvoir rotatoire, tests caractéristiques)[3, 4].

Le concept clé à partir duquel Werner et Fischer ont construit les paradigmes qu'ils ont élaborés est celui de la chiralité au niveau moléculaire. Ce dernier avait été révélé depuis peu, en 1874, avec la notion de « carbone asymétrique » développée par Van't Hoff (dans le livre *La chimie dans l'espace*) et Le Bel. L'idée de carbone asymétrique a permis à Fischer de synthétiser l'ensemble des monosaccharides naturels ainsi que de prévoir l'existence puis de synthétiser les monosaccharides artificiels. Elle a également inspiré Werner, qui l'a adaptée aux atomes métalliques. À partir du nombre d'isomères possibles, il a pu déduire la nature octaédrique d'une grande partie des complexes métalliques[5], ce qui a abouti à l'abandon de la théorie alors utilisée en chimie des éléments métalliques, la théorie des chaînes[4]. Il est à noter que la synthèse asymétrique (terme introduit par Fischer en 1894) fut une des grandes activités de recherche de l'équipe de Werner puisque la synthèse de paires d'énantiomères de complexes de ligands chélatants était une preuve indirecte de la nature octaédrique des complexes[4]. Werner et ses collaborateurs dédoublèrent le premier racémique d'un complexe de coordination en 1911[6, 7], et, trois ans plus tard, ils renouvelèrent leur succès avec un complexe purement inorganique[8, 7] (voir plus bas, figure 1.17). De plus, peu après la mort de Werner, un de ses anciens collaborateurs, Smirnoff, synthétisa en 1921 le premier complexe avec un ligand chiral (pn : 1,2-diaminopropane) sous forme non racémique. Il prouva, par des mesures de pouvoir rotatoire, qu'il avait réalisé une synthèse stéréosélective de diastéréoisomères des complexes $[Pt(pn)_2Cl_2]^{2+}$ et $[Pt(pn)_3]^{4+}$[9, 7].

Les travaux de Werner et de Fischer ont donc été fondateurs de nouvelles disciplines :

[2] L'adjectif « complexe » pour des sels comme $Co[(NH_3)_6]Cl_3$ dérive de cette situation de faible adéquation des cadres théoriques de l'époque aux faits expérimentaux[2].

la chimie de coordination et la glycochimie, respectivement. À la suite de ceux-ci, les histoires des deux disciplines ont suivi des évolutions différentes. En effet, d'une part, le cadre théorique développé par Fischer et ses successeurs était suffisant, en combinaison avec les techniques expérimentales de l'époque, pour une investigation fructueuse dans le domaine de la chimie des monosaccharides puis des oligo- et polysaccharides[1]. D'autre part, dans le domaine de la chimie de coordination, il manquait une théorie pour décrire la nature des liaisons dans les complexes. En même temps, le caractère exhaustif des travaux de Werner et de ses collaborateurs a pu donner l'impression qu'il n'y avait plus rien à découvrir dans ce domaine[1].

Quoi qu'il en soit, pour les deux disciplines, un tournant majeur eut lieu dans l'après-guerre avec l'apparition d'une « nouvelle façon de penser », selon les mots de Ferrier[10]. Dans le domaine de la glycochimie, celle-ci a été associée avec la considération des conformations des dérivés de sucre (voir par exemple la revue de 1969[11]). Cette nouvelle vision a été rendue possible par l'introduction, comme technique de routine dans les laboratoires, de la résonance magnétique nucléaire dans les années 1960-1970[3], sans oublier l'utilisation du spectromètre de masse et les possibilités offerts par la chromatographie sur colonne comme méthode préparative[10]. Cette « nouvelle façon de penser » s'est développée assurément également dans le domaine de la chimie inorganique, avec, en plus de la RMN, la généralisation de l'utilisation de la cristallographie aux rayons X et de diverses autres techniques spectroscopiques[13]. Ce renouveau induisit, par exemple, la création des journaux spécialisés tels que *Inorganic Chemistry* (1962) et *Carbohydrate Research* (1965).

Depuis quelques décennies, les outils instrumentaux sont donc à la disposition des chimistes pour poursuivre des recherches dans le domaine de la chimie de coordination de ligands chiraux synthétiques élaborés. Nous pouvons nous demander pourquoi, dans ce contexte, les sucres, qui constituent la classe de molécules biologiques la plus abondante en masse de la biosphère[14], n'ont été que très peu utilisés comme matériel de départ pour la synthèse de ligands chiraux pour la synthèse asymétrique de complexes de coordination. Pourtant, cette problématique est, nous l'avons vu, aussi ancienne que la chimie de coordination elle-même ; les sucres naturels sont chiraux et disponibles sous forme énantiopure et l'arsenal synthétique de la glycochimie permet l'introduction de fonctions pouvant servir de ligands sur un dérivé de sucre. Peut être que l'explication est à chercher dans le concept de *traditions de recherche* développé par le sociologue et historien des sciences Thomas Kuhn[15]. La chimie des sucres et la chimie de coordination, avec chacune plus d'un siècle d'histoire, sont des disciplines constituées dans lesquelles les chercheurs suivent des parcours de formation distincts ce qui aboutit à des cultures scientifiques différentes. Il est donc improbable que des chercheurs

[3] L'observation du fait que les constantes de couplage ^{3}J ^{1}H-^{1}H des sucres varient avec les angles dièdre intracycliques a été établie dès 1957[12].

issus de l'un ou l'autre domaine choisissent d'utiliser des concepts, des techniques et des résultats de l'autre discipline, d'où le nombre limité de recherches réalisées dans ce cadre.

1.3 Les diverses classes de complexes de coordination des dérivés de sucres

Afin de faciliter la lecture de ce chapitre introductif, les paragraphes suivants détaillent les diverses classes de composés qui y seront décrits. Dans le cadre de cette introduction de thèse, nous nous sommes limités presque exclusivement à la discussion des complexes mononucléaires.

Complexes formés à partir de sucres non modifiés

Les complexes des sucres avec les cations métalliques sont connus depuis la première moitié du XXe *siècle, bien que les mécanismes de leur formation et leurs structures n'aient pas bien été compris à l'époque. Toutefois, les recherches sur les dérivés de sucres polyhydroxylés se sont heurtées, d'une part, à la faible stabilité des complexes due au faible pouvoir coordonnant des fonctions hydroxyle et, d'autre part, au caractère polyfonctionnel des sucres nécessitant des stratégies de protection-déprotection pour isoler les fonctions hydroxyles chélatantes. Une sélection des travaux de recherche concernant ce sujet sera passée en revue dans le paragraphe 1.4.*

Complexes formés à partir de sucres fonctionnalisés

L'idée de former des complexes à partir de dérivés synthétiques de sucres est une idée bien plus récente que celle d'étudier les complexes impliquant des sucres non modifiés. Parmi les complexes obtenus à partir de sucres fonctionnalisés, il faut distinguer les complexes glycoconjugués *et les complexes que nous appellerons «* sucre-imbriqués *».*

Les progrès dans le domaine de la glycobiologie ont eu un impact positif sur les applications médicinales des chimies organique et inorganique. Une idée qui s'est largement répandue dans la communauté scientifique est le concept de molécule glycoconjuguée *: un dérivé de sucre est greffé à une molécule d'intérêt pharmaceutique afin d'en modifier les propriétés chimiques et/ou biologiques. Dans ce contexte, des ligands et des complexes glycoconjugués ont été conçus. Il s'agit de la fonctionnalisation en un point d'un sucre par un groupement dont les propriétés de coordination sont bien connues. L'utilité des sucres dans le cadre de ces stratégies est de moduler les propriétés de solubilité de complexes (par la présence des fonctions hydroxyle du sucre) pour permettre leur utilisation en milieu aqueux biologique et de mettre à profit l'interaction de certains saccharides avec des récepteurs biologiques spécifiques*

pour l'adressage cellulaire des complexes. Une présentation de ces recherches sera faite au paragraphe 1.5.1.

Parallèlement aux recherches concernant les complexes de sucres non modifiés et de ligands glycoconjugués, quelques études ont eu pour objet des complexes « sucre-imbriqué *» dans lesquels la partie « sucre » et la partie complexante sont partiellement fusionnées. Au sein de ces entités, il existe des atomes communs aux cycles chélates du complexe et à un cycle pyrannosique ou furannosique. Cette approche se fonde sur la synthèse de ligands dans lesquels plusieurs atomes coordonnants (O, N, S, P...), éventuellement fonctionnalisés par des bases de Lewis, sont directement liés à un cycle furannose ou pyrannose et définissent la sphère de coordination pour un cation métallique. Elle sera décrite au paragraphe 1.5.2. Une attention particulière sera accordée aux études s'intéressant à la chiralité des édifices obtenus (paragraphe 1.8.3).*

1.4 Complexes des sucres et polyols non fonctionnalisés

Les premières recherches à l'interface de la chimie de coordination et de la glycochimie ont consisté dans la complexation de cations métalliques par les fonctions hydroxyle des sucres et leurs dérivés les plus simples (glycosides, acétals cycliques...)[16, 17, 18, 19]. Ces travaux, qui se poursuivent jusqu'à présent[20], sont d'intérêt biologique puisque de tels processus de complexation sont impliqués dans la biodistribution des cations métalliques *in vivo*[21, 22], dans la liaison de substrats de type sucre au site actif d'enzymes (références citées dans [23, 24]) et la complexation des cations métalliques par les chaînes oligosaccharidiques de la paroi cellulaire[19, 25]. Toutefois, ces études se sont heurtées à des difficultés d'isolation (en particulier sous forme cristalline) des complexes, du fait du faible pouvoir coordonnant des fonctions OH et du caractère hygroscopique des complexes étudiés. L'isolation de complexes discrets, en particulier mononucléaires, est difficile[18, 19, 26, 22] en raison de la multifonctionnalité des monosaccharides. Ceci induit ce que ci a été appelé par Yano *et al.* la « flexibilité thermodynamique » de la chélation par les monosaccharides[27] qui cause la formation non contrôlée de différents édifices mono- ou oligonucléaires en solution. Ensuite, les complexes polyol-cation métallique sont souvent très hygroscopiques. Dans le cas particulier des complexes des sucres non fonctionnalisés, il existe, de plus, différentes formes cycliques à l'équilibre en solution *via* la forme ouverte. Finalement, le caractère oxydable des sucres est également une entrave dans leur utilisation comme complexants[28].

1.4.1 Pouvoir coordonnant des polyols et sites de coordination privilégiés

Le fait que de nombreux sucres forment des adduits cristallins est connu depuis le XIXe siècle[19]. Certains de ces adduits ont vu leur structure cristalline résolue avant les années 1960 : une revue avec 172 références bibliographiques concernant les complexes métalliques (principalement de cations alcalins et alcalino-terreux) des sucres a été publiée en 1966[16]. Mais, comme le souligne Angyal, un des pères du domaine de la chimie de coordination des sucres et polyols[4], l'empilement dans le cristal est souvent basé sur des liaisons hydrogène entre différentes molécules du sucre. Ces liaisons ne sont pas maintenues en solution dans les solvants protiques. L'obtention d'une structure cristalline d'un complexe sucre-cation métallique ne prouve donc pas que le complexe est présent en solution et ne donne pas d'information sur sa stabilité[19].

Jusque dans les années 1960, les questions suivantes restaient en suspens :

- Quels sont les sucres qui forment des complexes ?
- Quelles sont les caractéristiques conformationnelles et stéréochimiques requises ?
- Quelle est la structure des complexes et leur stabilité ?

Pour répondre à ces questions, deux techniques ont été utilisées successivement, principalement par l'équipe d'Angyal[17, 18, 19], l'électrophorèse sur papier et la RMN. Bien que ces travaux soient assez anciens, ils continuent de faire autorité dans le domaine de la compréhension de la complexation des sucres[22].

Comme bien souvent en chimie, la compréhension au niveau moléculaire de l'interaction sucre-métal a résulté d'une découverte fortuite suivie d'études systématiques. Mills a découvert en 1966 que les sucres et les polyols avaient un certain pouvoir coordonnant en solution car, dans une expérience d'électrophorèse sur papier, ils migraient vers la cathode en présence d'ions Ca^{2+}[29]. Angyal s'est aperçu que le polyol qui migrait le plus en présence de calcium était le *cis*-inositol, suivi par l'*épi*-inositol. Ces deux polyols sont présentés dans la figure 1.1.

Le *cis*-inositol possède un arrangement de 3 hydroxyles 1,3,5-triaxiaux, alors que, dans l'*épi*-inositol, 3 hydroxyles adjacents sont dans un arrangement axial-équatorial-axial (ax-éq-ax). En raison d'une difficulté plus grande à rapprocher les 3 atomes d'oxygènes, le site ax-éq-ax est adapté aux cations avec un rayon supérieur à 0,8 Å, alors que le site 1,3,5-triaxial s'accommode également de cations de rayon compris entre 0,6 et 0,8 Å[5]. Le site 1,3,5-triaxial n'existe pas dans les dérivés de sucres, mais le site ax-éq-ax est largement répandu dans les formes pyrannose des monosaccharides. La mobilité électrophorétique des pyrannoses pos-

[4]Stephen J. Angyal est un « petit-fils » chimique d'Emil Fischer. Il a, en effet, commencé sa carrière scientifique sous la direction de Geza Zemplén qui fit un séjour postdoctoral avec Fischer.

[5]Pour la discussion à ce sujet, voir la section 2.4.4.

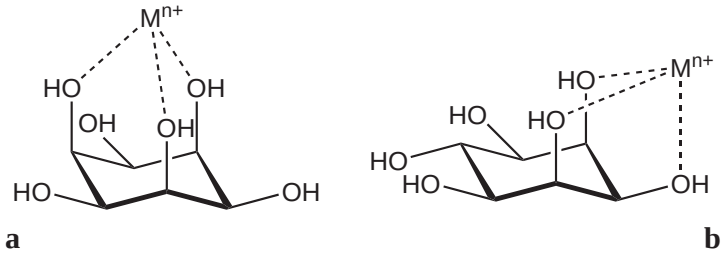


Fig. 1.1 – Les deux inositols (**a** : *cis*, **b** : *épi*) ayant permis d'élucider la nature des sites de chélation des polyols, représentés dans leur conformation la plus stable.

sédant ce site a confirmé les prédictions d'Angyal ainsi que des études de modification des déplacements chimiques en RMN du proton[30, 31] et du carbone-13[32] en présence de cations de métaux diamagnétiques et paramagnétiques. En analysant les mobilités électrophorétiques des furannoses, Angyal a découvert également qu'un autre site existait ; dans le cas des furannoses, trois hydroxyles adjacents *cis*-*cis* peuvent jouer également le rôle de site chélatant puisque la flexibilité conformationnelle des furannoses est telle que ces trois hydroxyles peuvent adopter facilement un arrangement pseudoaxial-pseudoéquatorial-pseudoaxial. Les complexes d'Al(III) du D-ribose, dont les différentes formes furannosiques et pyrannosiques contiennent les sites de chélation que nous venons de décrire, ont été passés en revue[33]. Relevons aussi que dans le cas du lyxofurannose (voir la figure 1.23), certains auteurs ont postulé que la fonction hydroxyméthyle exocyclique pouvait contribuer à la complexation[34], bien que ceci n'ait jamais été observé dans une structure cristallographique.

Notons finalement que les diols 1,2-*cis* et 1,2-*trans* substituant des cycles à 6 chaînons possèdent également un faible pouvoir complexant, alors que dans le cas des cycles à 5 chaînons, seuls les diols *cis* possèdent une faible aptitude à la complexation. Une représentation imagée de la force relative des sites de coordination présents dans les polyols cycliques est présentée dans la figure 1.2.

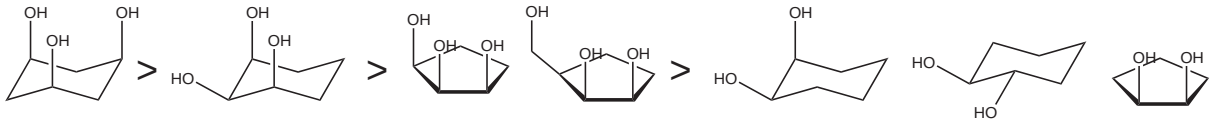


Fig. 1.2 – Comparaison du pouvoir coordonnant de différents sites présents dans les polyols cycliques.

Une fois que la nature des sites de coordination des monosaccharides a été élucidée, Angyal *et al.* se sont attachés à la synthèse et la caractérisation cristallographique d'un complexe pentadente de l'*allo*,*allo*-trehalose[35]. Ce disaccharide possède trois oxygènes dans un motif 1,2,3-axial-équatorial-axial sur les deux unités du sucre de telle façon qu'il peut

jouer le rôle de ligand pentadente. La sphère de coordination est complétée par 4 molécules d'eau (figure 1.3).

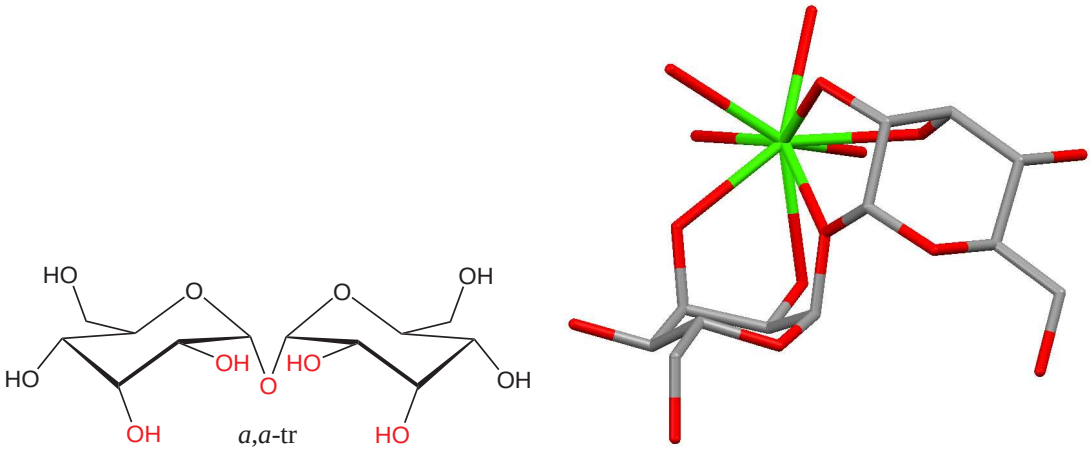


Fig. 1.3 – L'*allo,allo*-trehalose (*a,a*-tr) et la structure du complexe $[Ca(a,a\text{-tr})(H_2O)_4]^{2+}$ obtenue par diffraction des rayons X[35]. Les atomes d'oxygène se coordonnant au calcium sont en rouge dans le schéma moléculaire.

Les constantes de formation des complexes métalliques de ces polyols dans l'eau sont faibles, puisque l'eau elle-même est un ligand compétitif au vu du faible pouvoir coordonnant des polyols. Une étude systématique a été menée dans la famille des lanthanides : la valeur estimée de la constante de formation du complexe 1:1 Ln-*cis*-inositol n'est que de 10 dans le cas du cation métallique présentant le rayon le plus adapté au ligand, le Nd(III). Les constantes de stabilité sont plus élevées dans des solvants de type alcool[18, 19].

Application en synthèse : glycosides en conditions de Fischer modifiées

En présence de sels métalliques (alcalino-terreux, lanthanides), la répartition à l'équilibre des différentes formes cycliques (α/β-furannose/pyrannose) est modifiée en faveur des formes présentant un site ax-éq-ax dans une conformation de basse énergie. Par exemple, le D-allopyrannose possède un site ax-éq-ax dans sa forme α, mais pas dans sa forme β (figure 1.4**a**). La répartition à l'équilibre des deux formes est modifiée en présence de cations métalliques en faveur de la forme α dans le cas de ce sucre[18].

Ceci peut être exploité pour la synthèse de glycosides dans les conditions de Fischer (monosaccharide + alcool + acide) modifiées par l'ajout de sels métalliques. Par exemple, dans les conditions usuelles de glycosylation du D-ribose avec le méthanol, l'α-D-ribofurannoside de méthyle ne se forme pratiquement pas, mais il peut être isolé avec un rendement de 69% en présence de chlorure de calcium[36] (figure 1.4**b**). D'autres applications en synthèse de la complexation des sucres aux cations métalliques peuvent être trouvées dans le cadre de

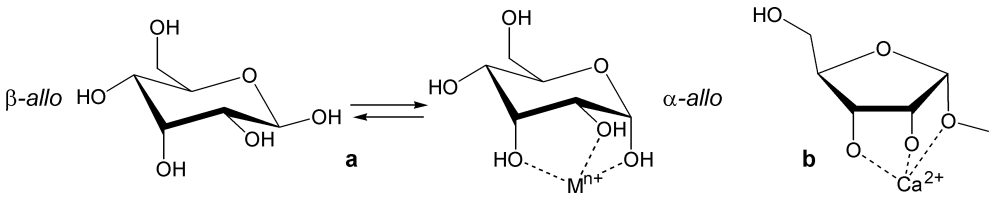


Fig. 1.4 – Équilibres modifiés par la présence de cations métalliques. **a** : les deux D-allopyrannoses. Seule la forme α contient un site de chélation ax-éq-ax. **b** : complexe de calcium de l'α-D-ribofurannoside de méthyle (voir texte).

l'étude de l'épimérisation en C2 des aldoses catalysée par des ions métalliques, en particulier le Ca^{2+}[37].

Purifications sur colonnes échangeuses d'ions

La purification des sucres sur colonne échangeuse d'ions chargée cations de métaux alcalino-terreux ou de lanthanides est une technique utile pour la purification des sucres puisque l'ordre d'élution est prévisible *a priori* en estimant le pouvoir coordonnant des dérivés à séparer (voir à ce sujet une publication récente de Angyal[20] et les références qui y sont citées). L'utilisation de conditions optimisées (choix du cation métallique en fonction de la séparation) peut permettre de simplifier des procédures synthétiques en séparant des mélanges de polyols. Un exemple consiste en l'utilisation d'une purification sur colonne de Nd(III) dans la synthèse en une étape du L-ribose à partir du L-arabinose[38] (ce dernier est un composé naturel abondant).

Polyols déprotonnés

Les sucres et polyols *déprotonnés* forment également, en solution protique, de nombreux complexes mononucléaires et oligonucléaires des cations métalliques, pourvu que la déprotonation du ligand soit facilitée par une acidité de Lewis suffisante du cation métallique[39]. Du fait de la nature chargée des ligands, les liaisons métal-oxygène sont plus courtes et les complexes sont considérablement plus stables que les complexes des polyols neutres. La nature des complexes en solution et en phase solide peut être influencée par la stéréochimie du sucre choisi[34, 24]. Par exemple, des édifices supramoléculaires intéressants peuvent être obtenus à partir de cyclodextrines[40].

La chimie des complexes des polyols déprotonnés peut aboutir à la formation d'un grand nombre d'espèces en fonction du pH. Quelques unes parmi celles-ci ont été étudiées par EXAFS et XANES[41]. La capacité de former des liaisons hydrogène des hydroxyles non déprotonnés peut aboutir à une organisation supramoléculaire en phase cristalline[39]. Dans le cadre de cette thèse, nous allons discuter des ligands offrant la coordination d'atomes

d'oxygène neutres au centre métallique. Nous ne continuerons donc pas la discussion de ces complexes polyolate-cation métallique.

Sucres et polyols dans des complexes incluant également d'autres types de ligands

Steinborn a passé récemment en revue[28] les complexes organométalliques de métaux du groupe du platine. Comme les complexes des métaux de ce groupe ont des applications en catalyse homogène, l'utilisation de sucres non fonctionnalisés comme ligands stéréogènes dans des solvants non coordonnants pourrait s'avérer intéressante dans le domaine de la catalyse asymétrique. Parmi les travaux qui sont mentionnés dans cette revue, deux types de structures sont pertinents pour la présente discussion (figure 1.5).

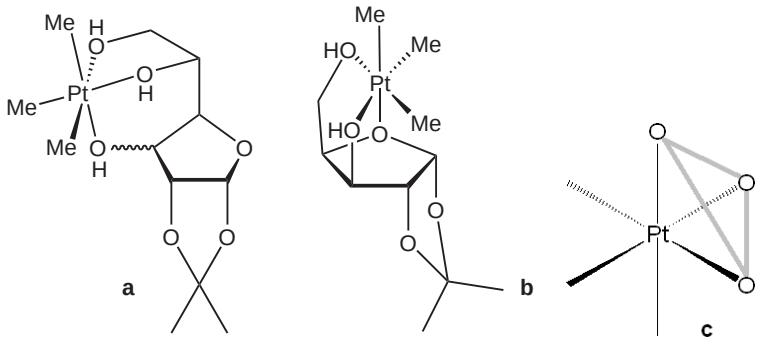


Fig. 1.5 – Complexes organométalliques de Pt(IV) **a** : avec des dérivés 1,2-*O*-isopropylidène-α-D-hexofurannose de configuration *allo* et *gluco*. **b** : avec le 1,2-*O*-isopropylidène-α-D-xylofurannose (liaison de l'atome d'oxygène intracyclique au Pt). **c** : caractère facial de la coordination des oxygènes.

Les auteurs de la revue soulignent le caractère de coordination obligatoirement faciale des triols monosaccharidiques présentés dans la figure 1.5[6].

Après ces exemples impliquant la formation de complexes mononucléaires, nous pouvons relever une étude récente par Striegler et Dittel qui met en évidence la liaison de monosaccharides à un site dinucléaire de Cu(II)[43]. Des complexes étudiés dans le cadre de cette étude sont présentés dans la figure 1.6. Nous pouvons constater que la disposition équatoriale-axiale-équatoriale d'un 1,2,3-triol est favorable à la complexation à un système dinucléaire et non à un seul cation métallique comme pour le site 1,2,3-triol axial-équatorial-axial.

[6]De même, Klüfers *et al.* ont récemment publié un complexe du fragment $Re(CO)_3$ présentant une coordination faciale du β-D-ribopyrannoside de méthyle en conformation $^1C_4$ sous forme déprotonnée (site 1,2,3 ax-éq-ax)[42].

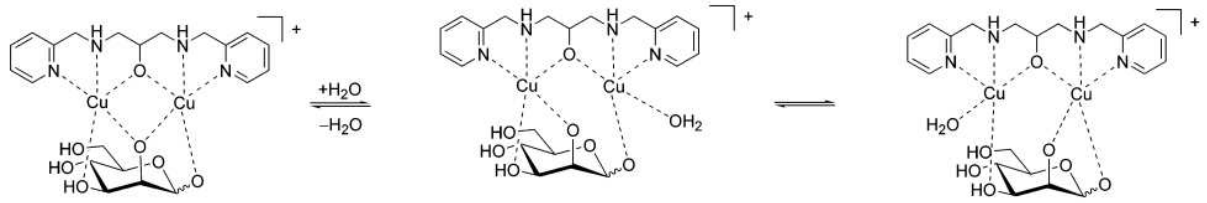


Fig. 1.6 – Complexe dinucléaire de Cu(II) reconnaissant le D-mannose : liaison avec le motif triol éq-ax-éq en 1,2,3 (figure tirée de [43]).

1.4.2 Complexes formés par les aminodésoxy-sucres

Les aminodésoxy-sucres sont très répandus dans la nature et en synthèse[44]. La présence de fonctions amine augmente la stabilité des complexes et facilite l'isolation d'espèces définies[25]. Comme les groupements amine ont un pouvoir coordonnant beaucoup plus élevé que les alcools, l'énergie de complexation peut être suffisamment grande pour imposer un changement conformationnel d'un cycle pyrannosique, en particulier dans le cas où il n'y a pas de substituant en C5 (cas des pentopyrannoses).

Cette propriété a été utilisée dans deux exemples montrés dans la figure 1.7[45, 46]. Les unités centrales de type 2,4-diamino-2,4-didésoxy-β-D-xylopyrannoside présentent comme conformation la plus stable la chaise ${}^4C_1$[7]. L'autre conformation chaise (${}^1C_4$) présente une stabilisation due à l'effet anomérique et n'est pas déstabilisée par la présence d'un substituant axial en C5 comme les chaises ${}^1C_4$ des hexopyrannoses[47, 48]. Il en résulte une faible différence d'énergie entre les deux conformations chaise, ce qui permet l'interconversion de ces deux conformations par la chélation d'un ion métallique par les groupements amino en 2,4 qui doivent se trouver nécessairement en position axiale pour former un cycle chélate à six chaînons avec le cation métallique. L'équipe japonaise à l'origine de ce travail souligne la possibilité d'utiliser ces unités qu'elle a nommées « charnière » comme éléments mobiles dans la conception de machines moléculaires[49, 46, 45].

[7]Dans le cas des monosaccharides la notation conformationnelle utilise, selon les règles de l'IUPAC, la numérotation des carbones du cycle des monosaccharides. ${}^1C_4$ signifie une conformation chaise dans laquelle le carbone 1 est au dessus et le carbone 4 est au dessous du plan moyen du cycle monosaccharidique. Dans la série D le cycle est représenté conventionnellement en plaçant C1 et C4 dans le plan de la feuille et l'atome d'oxygène intracyclique derrière ce plan. Voir l'annexe A.6.2 pour des rappels sur les conformations des monosaccharides.

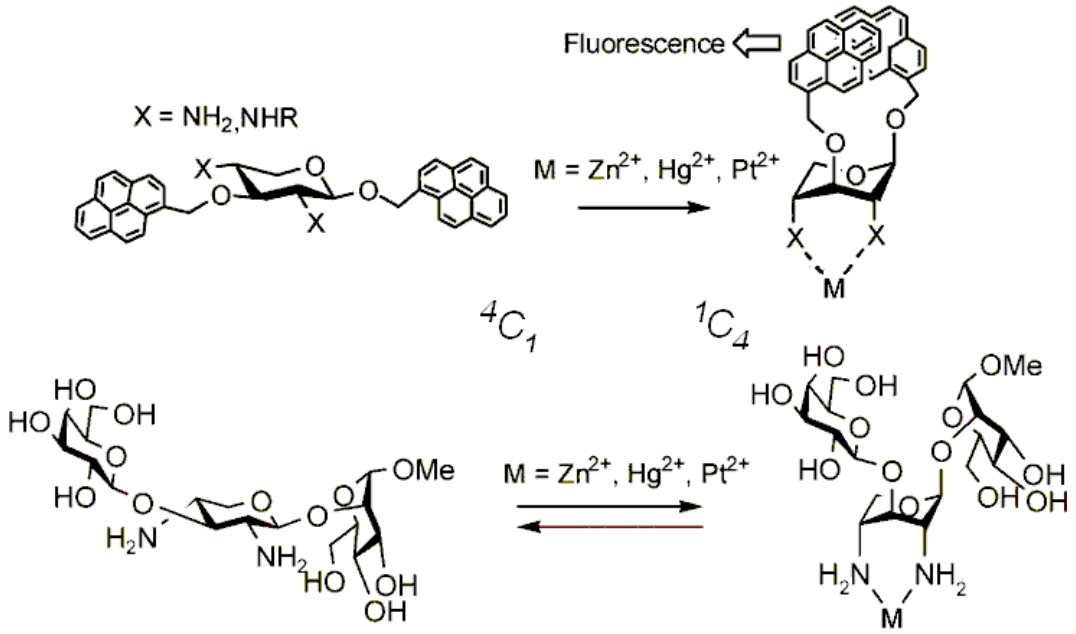


Fig. 1.7 – Changement conformationnel induit par la complexation de dérivés de type 2,4-diamino-2,4-didésoxy-β-D-xylopyrannoside. En haut : un signal de fluorescence d'excimère du pyrène est observé après complexation. Le π-stacking des unités pyrène favorise le passage à la forme $^1C_4$ (tiré de [45]). En bas, le fragment « charnière » est introduit comme unité centrale d'un trisaccharide (tiré de [46]).

1.5 Complexes formés par des sucres fonctionnalisés

Comme nous l'avons mentionné dans la section 1.2, la glycochimie est une branche importante de la chimie organique depuis les travaux de Fischer à la fin du XIXe siècle. La chimie des sucres est par essence une chimie polyfonctionnelle : la principale difficulté que le glycochimiste se doit de surmonter est la « surfonctionnalisation » des sucres. Il se pose la question : « comment différencier les fonctions hydroxyle ? » C'est cette complexité synthétique qui a découragé les chimistes de coordination désireux de se lancer dans la synthèse de ligands dérivant de sucres. Néanmoins, l'étendue des recherches en glycochimie est telle que celle-ci peut aisément être vue comme une *bibliothèque* de méthodes dans le cadre de laquelle un grand nombre des problèmes synthétiques complexes ont déjà été résolus par des stratégies de synthèse stéréo- et régiosélectives efficaces qui ont été développées se fondant sur des méthodes de protection-déprotection. Pour cette raison, des auteurs issus, pour certains, de la glycochimie et, pour d'autres, de la chimie de coordination, ont entrepris l'étude des complexes formés à partir de ligands contenant des dérivés de sucre. L'étude de cette

chimie a réellement pris son envol dans les années 1980[50].

Sans vouloir donner une image exhaustive de la littérature dans le cadre du domaine des complexes de dérivés de sucres fonctionnalisés, nous allons nous attarder sur quelques exemples choisis pour représenter les différentes familles de composés.

1.5.1 Complexes glycoconjugués

La première classe de composés que nous allons aborder sont les complexes glycoconjugués. Pour commencer, il est essentiel de définir ce concept. Dans le cadre de cette thèse, les complexes glycoconjugués sont définis comme les complexes dans lesquels il n'y a pas de cycle chélate impliquant des atomes d'un cycle pyrannosique ou furannosique[8]. Les recherches dans le domaine des complexes glycoconjugués sont principalement motivées par la perspective d'applications biologiques, facilitées par les avancées récentes dans le domaine de la glycobiologie[53].

Exemples choisis d'applications biologiques

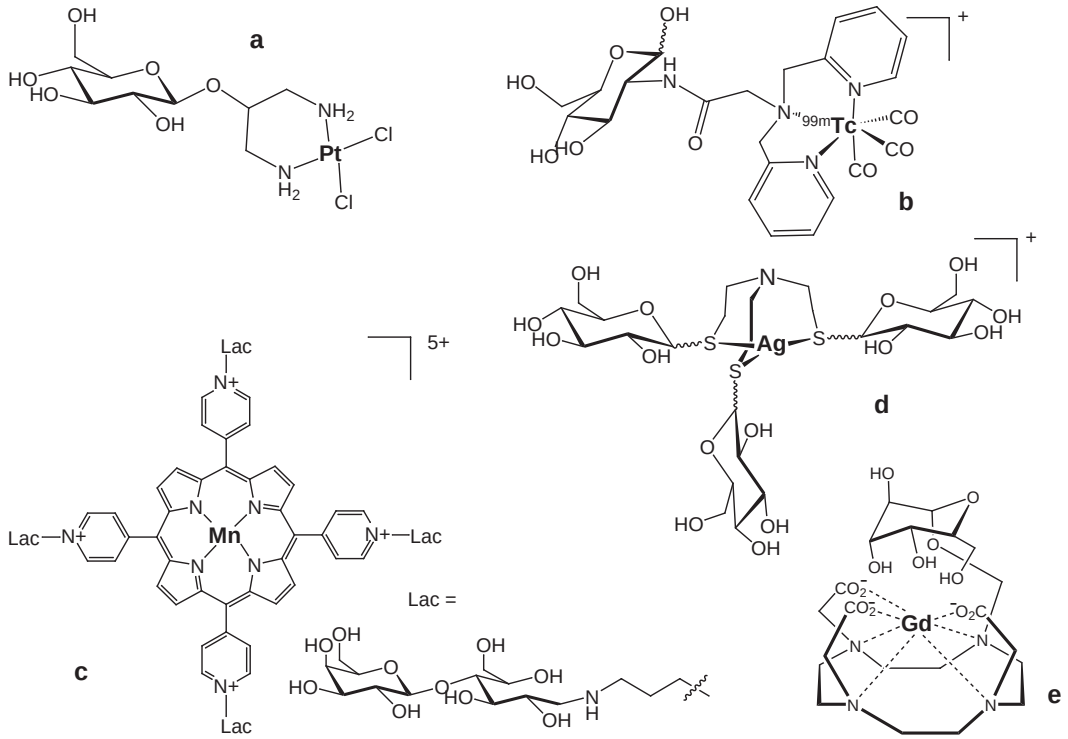


Fig. 1.8 – Exemples de complexes glycoconjugués – Références : **a**[54], **b**[55], **c**[56], **d**[57] **e**[58].

[8]Nous n'allons pas considérer dans cette discussion les conjugués de cyclodextrines dont les propriétés recherchées dérivent de la cavité hydrophobe de ces oligosaccharides cycliques (voir par exemple[51, 52]).

Le complexe 1.8**a** fait partie d'une série de complexes glycoconjugués basés sur des glycosides dont l'aglycone (substituant en position O1) contient une diamine pouvant chélater le Pt(II)[54]. Il s'agit d'un complexe archétypique des stratégies utilisant des glycoconjugués en thérapeutique. Dans le cas présenté, la conjugaison à un sucre semble réduire la toxicité des complexes, tout en maintenant l'effet thérapeutique recherché. Ce mécanisme pourrait être dû à une internalisation sélective des complexes par les cellules cancéreuses[54].

De même, des complexes glycoconjugués d'isotopes métalliques utilisés en radioimagerie (tels que le ^{99m}Tc) sont développés pour le diagnostic des pathologies cancéreuses (ex 1.8**b**). La partie sucre améliore la solubilité en solution aqueuse et peut induire des propriétés de reconnaissance cellulaire. Le domaine est très actif comme le montrent les publications récentes par diverses équipes (à titre d'exemple nous pouvons citer les références suivantes [59, 55, 60, 61])[9].

Le complexe 1.8**c** synthétisé par Asayama *et al.* est un complexe porphyrinique de Mn(III). Les porphyrines cationiques de Mn(III) sont connues pour avoir une activité de type superoxyde dismutase (voir les références [63, 64]). Comme la surproduction du superoxyde est associée à de nombreuses pathologies (voir section 4.2.1), le développement de mimes de l'enzyme superoxyde dismutase présentant des propriétés de reconnaissance cellulaire est une voie prometteuse pour des applications thérapeutiques. Asayama *et al.* ont montré que la présence des groupements dérivant du lactose (Lac dans la figure 1.8**c**) entraînait une reconnaissance du complexe par des cellules tumorales du foie. Cette reconnaissance est inhibée par le galactose, ce qui confirme que la reconnaissance est assurée par la lectine membranaire hépatique.

Le complexe 1.8**d** préparé par Gottschaldt *et al.* est un exemple de tripode glycoconjugué complexant un cation Ag(I)[57]. Les groupements sucres (β-D-glucopyrannose dans l'exemple choisi) greffés sur les atomes de soufre coordonnés au métal rendent les complexes hautement solubles dans l'eau, ce qui est d'intérêt pour les applications de ces complexes en tant qu'antimicrobiens.

Le complexe 1.8**e** préparé par Meade et collaborateurs est un complexe de Gd(III) complexé par un ligand macrocyclique. Le Gd(III) est le cation qui possède le spin électronique le plus élevé ($S = \frac{7}{2}$) : il est donc utilisé en imagerie par résonance magnétique (IRM) pour diminuer les temps de relaxation longitudinaux des protons des molécules d'eau présentes dans les tissus biologiques. En utilisant des agents de contraste, la résolution spatiale des analyses par IRM est améliorée[65]. Du fait de la toxicité des sels de Gd(III), ce cation doit être administré sous la forme de complexes extrêmement stables contenant le plus souvent des

[9] Dans une perspective inversée Sasaki *et al.* ont synthétisé des complexes de Fe(II) hexacoordonnés de monosaccharides conjugués à des ligands bipyridine. Les auteurs ont utilisé la complexation pour assembler dans un espace restreint trois monosaccharides. L'édifice que les auteurs ont obtenu a été reconnu par une lectine, il s'agit donc d'un mime de polysaccharide[62].

ligands macrocycliques. Parmi les facteurs déterminant l'efficacité d'un agent de contraste (la relaxivité[10]), la présence de molécules d'eau en première sphère de coordination du gadolinium est essentielle[66]. Les résidus dérivant de sucres ont été utilisés comme fonction d'adressage des agents de contraste par interaction avec des lectines (voir par exemple [67]). Dans le complexe glycoconjugué 1.8**e**, l'application originale est la détection de l'activité de l'enzyme galactosidase. En effet, la sphère de coordination du gadolinium est initialement complétée par la coordination des hydroxyles du fragment galactose qui est incorporé dans le ligand. La coupure de ce fragment galactose par l'enzyme fait passer le complexe d'un état de faible relaxivité à un état de forte relaxivité, ce qui permet de visualiser l'activité d'une enzyme particulière. Le travail de Meade *et al.* a été le précurseur d'une grande série d'études dans le domaine de l'imagerie fonctionnelle de l'activité enzymatique par IRM[65] et inspire toujours des travaux très récents[68].

Des complexes de Cu(II) de ligands dipicolylamine glycoconjugués seront également décrits plus bas dans le cadre de la discussion sur la synthèse stéréosélective de complexes de coordination (section 1.8.2).

1.5.2 Complexes « sucre-imbriqués »

Sous le terme de complexes « sucre-imbriqués », nous aborderons quelques complexes avec au moins un cycle chélate fusionné avec le cycle du sucre. Cette distinction glycoconjugué/sucre-imbriqué est justifiée par l'influence directe, dans le cadre de cette dernière famille, de la conformation du cycle du sucre sur la géométrie de coordination du cation métallique.

La synthèse de ce type de ligands a connu un intérêt renouvelé dans les dernières années. De nombreux travaux de recherche sur ces sujets ont été relevés dans des revues récente[50, 69]. Une autre revue s'est intéressée plus particulièrement aux applications en catalyse asymétrique des complexes contenant des ligands dérivés de sucres[70]. Parmi les ligands présentés dans ces revues, notons néanmoins que la majorité des travaux rapportés portent sur des ligands de denticité inférieure ou égale à 4 et que les recherches réalisées par de nombreux groupes se sont limitées à l'utilisation d'une position ou de deux positions adjacentes sur un cycle furannosique ou pyrannosique, ce qui aboutit à une sphère de coordination à la *périphérie* du squelette sucré.

Études structurales

La monofonctionnalisation d'un sucre par un groupement complexant de faible denticité simplifie la spéciation en solution et facilite la caractérisation structurale des complexes. Les

[10] La relaxivité longitudinale r_1 est définie par l'équation suivante : $r_1 = \frac{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_1^0}}{C}$ où T_1 et T_1^0 sont les temps de relaxation longitudinaux des protons respectivement en présence et en absence de l'agent de contraste et C est la concentration en mol L^{-1} de l'agent de contraste.

complexes obtenus forment plus facilement un nombre restreint d'espèces stables que les complexes ne présentant que des hydroxyles comme fonctions coordonnantes. Dans les exemples choisis présentés ci-dessous, les hydroxyles attachés au cycle saccharidique et permettant la formation de cycles chélates stables peuvent néanmoins intervenir dans la coordination au métal, avec ou sans déprotonation.

L'équipe de Rao a étudié les ligands contenant des fonctions salycilidèneimine dérivant de la D-glucosylamine (figure 1.9**a**). La présence de cette fonction complexante a permis l'isolation de complexes de cuivre(II) avec la participation d'une fonction hydroxyle déprotonnée. La formation de cette liaison définit un cycle chélate à 5 chaînons supplémentaire dans le complexe. Les complexes formés sont dinucléaires[71, 72]. Les auteurs postulent que la nucléarité des complexes est contrôlée par la formation de liaisons hydrogène avec une fonction hydroxyle non impliquée dans la coordination[72]. Les études cristallographiques de complexes mononucléaires de Zn(II) avec des ligands de cette famille ont mis en évidence une liaison faible (>2,7 Å) au métal de l'atome d'oxygène intracyclique [73, 74].

Plass *et al.* ont récemment obtenu des complexes tétranucléaires de Cu(II) avec des ligands salycilidèneimine dérivés de la D-glucosamine[75]. Ces composés sont d'intérêt comme modèles de briques élémentaires de complexes contenant des polysaccharides fonctionnalisés puisque la D-glucosamine est l'unité monomérique du chitosan, qui est un polymère dérivant de la chitine naturelle (composant principal des carapaces des crustacés[44]). Klemm *et al.* ont obtenu des composés di- et trinucléaires de cuivre similaires à ceux synthétisés par Rao *et al.* en utilisant des ligands de type β-oxo-ènamine basés sur des aminosucres[76] (figure 1.9**b**) et les ont utilisés comme systèmes mimes de catéchol oxydase[77, 78].

En substance, les études structurales mentionnées ci-dessus mettent clairement en évidence une influence de la structure monosaccharidique sur l'environnement du cation métallique. Comme les complexes présentent une grande variété de nucléarités et d'environnements de coordination du cation métallique, il est difficile de dire à quel point les propriétés des complexes ont été prédeterminées par la structure du ligand.

L'équipe de Yano a, de son côté, étudié les complexes formés par interaction entre des ligands glycosides de di- et polyamines et les cations métalliques (voir les articles [27, 23, 21] et les références incluses). Dans le cas des aldopentoses sous forme pyrannosique[27], l'hydroxyle en 2 participe à la coordination, sauf s'il se trouve en position *trans*-diaxiale par rapport à l'azote en 1 (un exemple de ligand de cette famille est représenté dans la figure 1.9**c**). La signature en dichroïsme circulaire des complexes de ce type de ligand dépend du monosaccharide choisi et peut être expliquée en invoquant la configuration des atomes de carbone et des arguments sur la stabilité relative des conformations de cycle. Un exemple de complexe d'une famille apparentée avec une amine tripodale comme aglycone sera discuté dans la section 1.8.2.

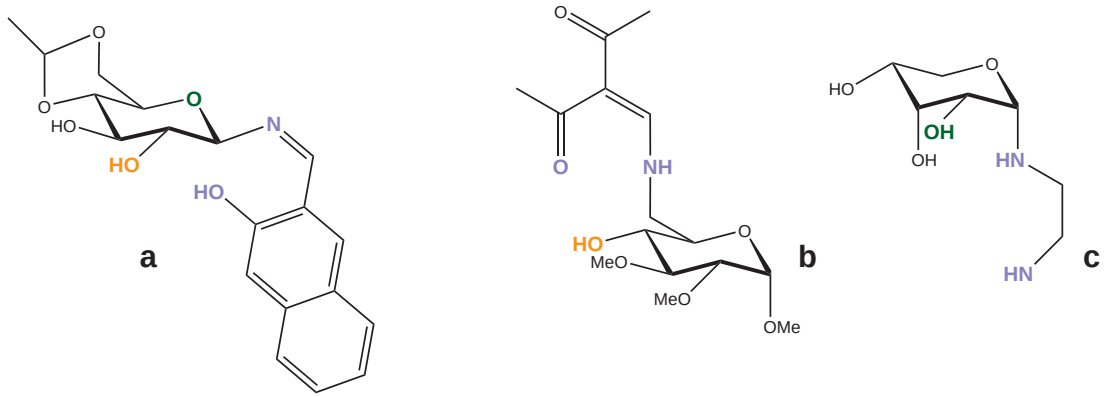


Fig. 1.9 – Ligands permettant d'obtenir des dérivés de type « sucre-imbriqué » pour les études structurales. **a** : ligand dérivé de la β-D-glucosylamine par Rao *et al.* Des complexes dinucléaires de Cu(II) sont formés avec liaison de la fonction hydroxyle en orange sous forme déprotonnée ainsi que des complexes de Zn(II) avec liaison de l'atome d'oxygène intracyclique (en vert). **b** : ligand de type β-oxo-ènamine formant des complexes dinucléaires de cuivre avec liaison de la fonction hydroxyle en orange sous forme déprotonnée[76]. **c** : ligand synthétisé par Yano *et al.* L'hydroxyle en 2 (en vert) est lié sans déprotonation.

Applications analytiques

Leary *et al.* ont développé une méthode d'analyse par spectrométrie de masse impliquant l'analyse de complexes glycoconjugués de Ni(II)[79] et Co(II)[80] et de Zn(II)[79] semblables à ceux décrits par Yano *et al.*. Ces derniers sont formés par réaction des complexes de ligands polyaminés des cations métalliques que nous venons de mentionner avec des monosaccharides. Les méthodes d'analyse décrites par Leary *et al.* permettent de différencier les monosaccharides selon leur stéréochimie, cette dernière modifiant la composition des produits de fragmentation. Ceci présente l'avantage de nécessiter des quantités très réduites de matière à analyser, qui peut être sous forme impure.

Exemples d'application en catalyse asymétrique

Bien que l'utilisation de ligands de symétrie C_2, depuis la publication du ligand DIOP par Kagan *et al.*[81], ait permis de nombreux succès en catalyse asymétrique, les ligands de symétrie C_1 sont appelés à un grand développement du fait de l'augmentation des possibilités synthétiques offertes au chimiste pour adapter le ligand à un problème donné[82].

Les travaux de l'équipe de Ruffo sont un exemple concernant les applications potentielles des ligands chiraux de symétrie C_1 dérivés de sucres en synthèse asymétrique [83, 84, 85, 86, 87]. Des exemples de ligands et complexes sucre-imbriqués synthétisés par l'équipe de Ruffo sont donnés dans la figure 1.10.

Les éléments métalliques utilisés sont le cuivre[84] (catalyse énantiosélective vis-à-vis

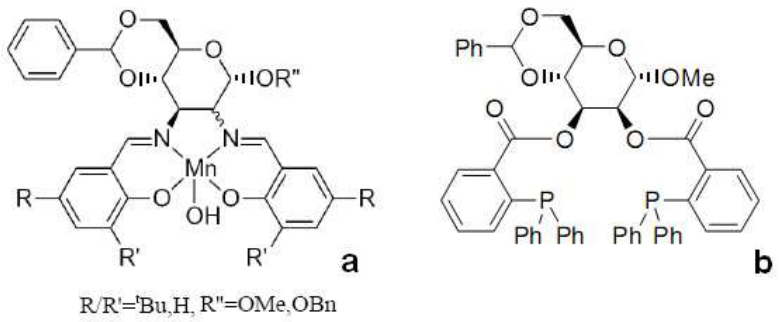


Fig. 1.10 – Complexes et ligands « sucre-imbriqué » synthétisés par Ruffo *et al.* dans le contexte d'applications en catalyse asymétrique **a** : complexes de Mn(III) avec des ligands α-*gluco* et α-*manno* de type salen[85] **b** : ligands α-*manno* de type phosphinoester[87].

de la cyclopropanation du styrène), le platine [83, 86, 87] (catalyse de la réaction de dissymétrisation d'un *méso*-cyclopent-2-ène-1,4-diol-biscarbamate[86]), le manganèse[85] et le vanadium[88] (avec des ligands de type iminophénolate), pour la catalyse asymétrique d'oxydation.

Les complexes sucre-imbriqués de type Mn(III)-salen se sont révélés être des catalyseurs d'époxydation efficaces et induisant des excès énantiomériques modérés à élevés pour l'époxydation des dérivés du styrène[85]. Les complexes de configuration *gluco* catalysent l'époxydation asymétrique des dérivés du styrène avec un excès énantiomérique semblable à celui des complexes de type Mn(III)-salen habituellement utilisés [89]. Les complexes de configuration *manno* ont abouti à une induction asymétrique moins efficace et à la synthèse des énantiomères de configuration opposée. Les auteurs ont pu formuler des hypothèses pour expliquer ces deux observations en se fondant sur des arguments concernant la structure putative des complexes. Il est à noter que ces résultats sont nettement meilleurs en termes d'excès énantiomérique que ceux obtenus par d'autres auteurs avec des complexes de type Mn(III)-salen glycoconjugués[90].

Utilisation du sucre comme répartiteur

Le groupe de Crumbliss a conçu des analogues de sidérophores[11] dans lesquels trois groupements de type acide hydroxamique (présentant une grande affinité pour le Fe(III) après déprotonation) sont liés à une structure centrale de type monosaccharide[92, 93] (figure 1.11). Les composés de ce type répondent à notre définition de dérivés sucre-imbriqués, mais la présence d'espaceurs entre les acides hydroxamiques et le châssis monosaccharidique rend peu vraisemblable une modulation des propriétés de coordination d'un tel ligand par la partie monosaccharidique.

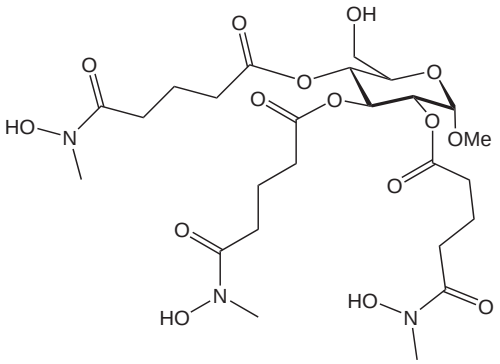


Fig. 1.11 – Exemple d'analogue de sidérophore sucre-centré développé par Crumbliss *et al.*[93].

[11] Pour les applications thérapeutiques des analogues de sidérophores, voir la revue récente[91].

1.6 Glycoligands

Après avoir passé en revue les complexes glycoconjugués et les complexes présentant un site de chélation à la périphérie d'un sucre, nous pouvons apprécier la spécificité du thème de recherche « glycoligands et glycocomplexes » engagé depuis quelques années au laboratoire. Une représentation schématique des différents types de ligands dérivés de sucres est esquissée dans la figure 1.12.

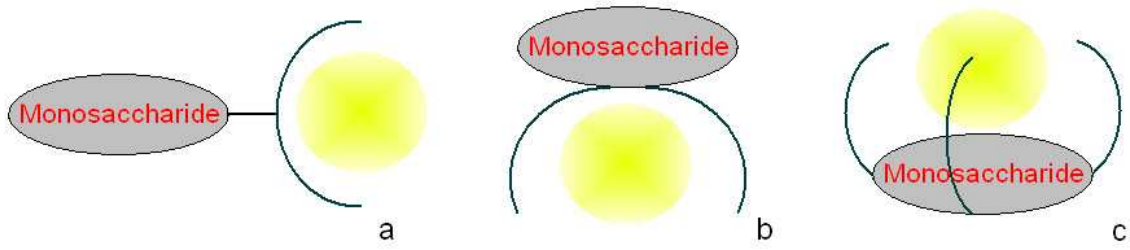


Fig. 1.12 – (a) : ligand glycoconjugué (b) : ligand avec site de chélation à la périphérie d'un monosaccharide (c) glycoligand. Le site de chélation est représenté par le disque jaune.

Définition

Les glycoligands *triéther* sont des monosaccharides, dans des formes cycliques furannosiques ou pyrannosiques, portant des bases de Lewis (dans le cas présent, des fonctions éther de picolyle) cofiaciales, ce qui permet de générer un site de chélation N_3O_3 à proximité immédiate du cycle pyrannosique ou furannosique. Plus précisément, dans les glycocomplexes qui seront présentés, le glycoligand définit avec le cation métallique central des cycles chélates O-M-O fusionnés avec le cycle pyrannosique ou furannosique. Les glycoligands *aminoéther* et *diamino* sont construits à partir d'aminodésoxy-sucres.

Avant de détailler le choix de structures centrales monosaccharidiques fait dans le cadre de cette thèse, nous allons discuter, d'une part, des paramètres thermodynamiques de complexation, et, d'autre part, de la synthèse et des applications de complexes métalliques chiraux. Ces discussions sont d'intérêt pour notre exploration de la chimie de coordination des glycoligands.

Mimétisme d'échafaudage

En plus d'être inspirée par les travaux réalisés dans les diverses classes de composés que nous avons détaillées dans la première partie de ce chapitre, l'idée de développer des ligands « sucre-centrés » est, par ailleurs, une application originale du concept de *mimétisme d'échafaudage* élaboré dans le cadre de la chimie peptidomimétique[94, 95, 96]. Des plateformes

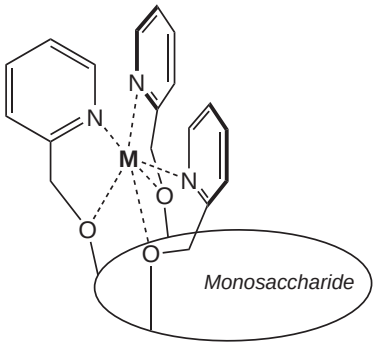


Fig. 1.13 – Glycocomplexes triéther (schéma général).

centrales monosaccharidiques ont été utilisées avec succès pour la répartition spatiale de groupements mimant les chaînes latérales d'acides aminés, afin d'interagir avec des sites spécifiques de protéines (1.14).

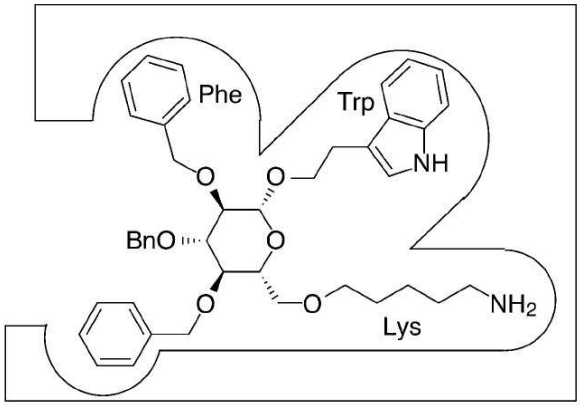


Fig. 1.14 – Exemple d'application de la rigidité conformationnelle du D-glucose en chimie peptidomimétique. Les codes d'acides aminés à trois lettres indiquent les chaînes latérales d'acides aminés mimées par les groupements portés par le châssis de type β-D-glucoside. Figure tirée de [97].

Le concept de mimétisme d'échafaudage a été adapté, en l'inversant, pour la conception des glycoligands : des structures centrales de type sucre sont développées en tant que répartiteurs de fonctions coordonnantes, pour permettre une chélation d'ions de métaux de transition. De plus, le nombre de positions disponibles (jusqu'à 5 dans le cas d'un pyrannose) permet d'en réserver au moins une pour une *fonctionnalisation surnuméraire*, ce qui est d'intérêt pour des applications potentielles (voir plus loin, figure 1.22 et section 4.3).

1.7 Thermodynamique de complexation : flexibilité et rigidité du ligand

Dans le cadre d'un effort de compréhension des processus de complexation des glycocomplexes, nous allons maintenant aborder quelques considérations sur la thermodynamique de complexation de différents types de ligands polydentes rencontrés en chimie de coordination.

Si l'on écrit la réaction de formation d'un complexe monométallique à partir d'un cation métallique (complexe *aqua*) et d'un ligand polydente neutre L, nous avons[98] (éq. 1.1) :

$$[\mathrm{M(H_2O)}_m]^{n+}_{aq} + \mathrm{L}_{aq} \overset{K}{\rightleftharpoons} [\mathrm{ML}]^{n+}_{aq} + m\mathrm{H_2O} \tag{1.1}$$

avec la constante d'équilibre K qui est reliée à l'énergie de Gibbs standard de complexation ΔG_c° selon l'équation suivante :

$$K = e^{\frac{-\Delta G_c^\circ}{RT}} \tag{1.2}$$

$$\Delta G_c^\circ = \Delta H_c^\circ - T\Delta S_c^\circ \tag{1.3}$$

De nombreux auteurs se sont attachés à étudier l'importance relative des termes enthalpiques et entropiques dans le cas des complexes de coordination. Ces études ont été entravées par le fait que ΔH_c° et ΔS_c° sont des termes contenant de multiples contributions. Il n'a été possible d'avoir une interprétation aisée que lorsque, du fait du choix des composés étudiés, certains de ces paramètres venaient à être isolés des autres. Par exemple, certains auteurs ont étudié l'influence de la taille de cycles chélates dans des polyamines cycliques[99]. Récemment, Comba *et al.* ont mesuré les constantes d'affinité de ligands rigides de la famille des bispidines (un exemple de structure cristalline de bispidine tétradente est présenté dans la figure 1.15) pour divers métaux. La hiérarchie des constantes de stabilité en fonction de la nature de l'élément métallique ne suit pas la série d'Irving et Williams[100] pour ces ligands. Dans le cadre de cette dernière, l'ordre des constantes de stabilité des complexes cations $3d$ divalents est : Mn $<$ Fe $<$ Co $<$ Ni $<$ Cu $>$ Zn. Il est imposé essentiellement par la hiérarchie des rayons ioniques. Comba *et al.* ont expliqué l'effet observé en considérant la rigidité (voir plus bas pour la définition du terme) de la conformation coordonnée du ligand bispidine[101, 102].

Nous nous intéresserons ici à la thermodynamique de complexation de cations métalliques de transition par des ligands polydentes neutres **L** pour donner des complexes $[\mathrm{M}(\mathbf{L})]^{n+}$. Dans ce cadre, les différents termes contribuant à l'énergie de Gibbs de complexation[12] seront détaillés.

[12] Il s'agira d'une vision simplifiée qui ne tiendra pas compte des effets de solvatation et de formation de paires d'ions[98].

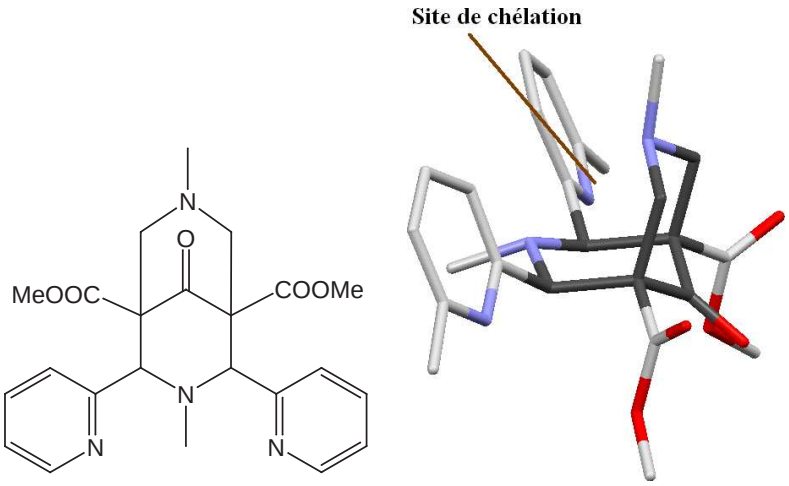


Fig. 1.15 – Exemple de structure cristalline de ligand tétradente de la famille des bispidines[103].

Sélectivité des processus de complexation

Des analyses des contributions entropique et enthalpique à l'énergie de Gibbs de complexation ont été à la base de la compréhension de la sélectivité des processus de complexation par les ligands polydentes. Il s'agit d'un sujet qui a été étudié depuis de nombreuses décennies de façon approfondie. Les exemples les plus célèbres sont issus de la famille des cryptands, sphérands et autres ligands macrocycliques[99, 104]. Ce type de ligands possède une sélectivité métallique prononcée en fonction du rayon ionique du cation coordonné. Des parallèles peuvent être faits avec les complexes des dérivés de l'inositol[105] et des polyamines cycliques[106], dans lesquels, comme pour les glycocomplexes, les atomes chélatants ne sont pas inclus dans une structure polycyclique mais sont rigidifiés (chélates O,O dans le cas des glycocomplexes) par la fusion de cycle avec la plateforme centrale monosaccharidique ayant des contraintes conformationnelles.

Le nombre d'atomes inclus dans les *cycles chélates* est une source de sélectivité métallique des processus de complexation. En effet, les longueurs de liaison M-L optimales dans les cycles chélates comportant des éthers ou des amines coordonnées ont été estimées à 2,50 Å pour les cycles chélates à 5 chaînons et à 1,52 Å pour les cycles chélates à 6 chaînons[107, 98, 99]. Comme ces deux valeurs correspondent à des ions de dimensions respectivement très grandes ou très petites, par exemple le Be^{2+} (0,59 Å en coordinence 6) et le Pb^{2+} (1,33 Å en coordinence 6)[108][13]. Les complexes de cations métalliques ayant un rayon intermédiaire entre ces deux extrêmes peuvent être plus ou moins stabilisés, en fonction de leur taille par le remplacement de cycles chélates à 5 chaînons par des cycles chélates à 6 chaînons suivant

[13]Les rayons ioniques que nous considérerons dans le cadre de cette thèse sont les rayons cristallins qui ont été tabulés par Shannon en 1976[108] et qui constituent toujours la référence des manuels de chimie inorganique actuels.

leur rayon. À titre d'exemple, nous pouvons considérer le fait que lors du remplacement de deux cycles chélates à 5 chaînons par 2 cycles chélates à 6 chaînons dans le cas d'une paire de ligands macrocycliques (12[ane]N_4 et 14[ane]N_4), la stabilité des complexes de Ni^{2+} (rayon cristallin de 0,83 Å en coordinence 6[108]) est améliorée de plus de deux ordres de grandeur alors que celle des complexes de Cd^{2+} (1,09 Å en coordinence 6) est diminuée de deux ordres de grandeur[107].

Pour décrire qualitativement les différents types de ligands polydentes, nous allons reprendre les termes de Comba[109]. L'*inflexibilité* caractérise la présence d'un nombre limité de conformations de basse énergie du ligand alors que l'*élasticité* traduit le fait qu'une conformation donnée a la capacité de se déformer. À titre d'exemple, les cryptands sont des ligands inflexibles et rigides et un ligand comme l'EDTA est flexible et élastique. Les ligands définissant une cavité rigide doivent correspondre aux dimensions et aux éventuelles préférences géométriques du cation métallique, une cavité trop grande ou trop petite pour un cation métallique donné résultera en une affinité fortement réduite. Nous allons aborder maintenant les termes entropiques et enthalpiques liés à la complexation.

Entropie de complexation

L'entropie de complexation pour un ligand polydente peut être séparée en termes dus :
- à l'augmentation du nombre global de molécules en solution (pour la complexation décrite par l'équation 1.1, ce nombre est $m - 1$),
- à la perte de la liberté de rotation autour des liaisons simples de la molécule. Des valeurs de -0,4 à -6 J mol^{-1} K^{-1} ont été proposées pour la différence d'entropie associée à la perte d'une libre rotation autour d'une liaison simple[99].

Le deuxième terme mérite d'être détaillé pour la compréhension des propriétes de complexation des glycoligands. En effet, la perte de degrés de liberté de rotation n'a pas lieu si les liaisons du ligand sont incluses dans des structures cycliques. Les glycoligands présentent un cœur cyclique (liaisons sans libre rotation) mais sont fonctionnalisés par des fonctions éther de picolyle susceptibles de rotation autour des liaison C_{sucre}-O, -O-CH_2 et CH_2-$C_{pyridine}$.

Enthalpie de complexation

La variation d'enthalpie associée à la complexation d'un cation métallique donné comprend un terme ΔH_{ML} associé à la formation des liaisons métal-ligand en remplacement des liaisons métal-solvant et un terme $\Delta U_{\text{contrainte}}$ dû aux contraintes supplémentaires imposées au ligand lors de la complexation (équation 1.4). Ce dernier terme est nul dans le cas d'un ligand parfaitement préorganisé pour le métal et généralement défavorable.

$$\Delta H_c^\circ = \Delta H_{ML} + \Delta U_{\text{contrainte}} \tag{1.4}$$

De plus, la réorganisation du ligand lors de la complexation, associée à $\Delta U_{contrainte}$, peut être décomposée en deux termes. Le premier est l'adoption d'une conformation coordonnante par le ligand, le second est la déformation de cette conformation pour que les atomes donneurs soient disposés de façon à lier le métal dans une géométrie acceptable pour celui-ci. Cette discussion, élaborée par Comba[98] est particulièrement pertinente pour comprendre les processus thermodynamiques de complexation associés à la formation de complexes avec des ligands possédant un nombre limité de conformations, c'est-à-dire avec une grande inflexibilité conformationnelle. Les glycoligands triéther, et tous les autres ligands obtenus par polyfonctionnalisation d'un système cyclique (ou à plus forte raison polycyclique) sont dans ce cas.

En fonction d'une coordonnée x (par exemple une combinaison de distances de liaisons, d'angles et d'angles de torsion), les différentes conformations apparaissent comme des puits de potentiel distincts. Bien souvent, la conformation fondamentale (a) n'est pas la conformation liante (b). Dans ce cas, il faut fournir une énergie conformationnelle ΔU_{conf}, puis il faut surmonter une contrainte supplémentaire ΔU_{comp} pour adapter le ligand aux exigences du cation métallique (figure 1.16). Un ligand rigide est associé à des puits de potentiel étroits pour ses différentes conformations, ce qui peut induire une *sélectivité* accrue des processus de complexation, le terme $\Delta U_{contrainte}$ n'étant pas négligeable devant ΔH_{ML}.

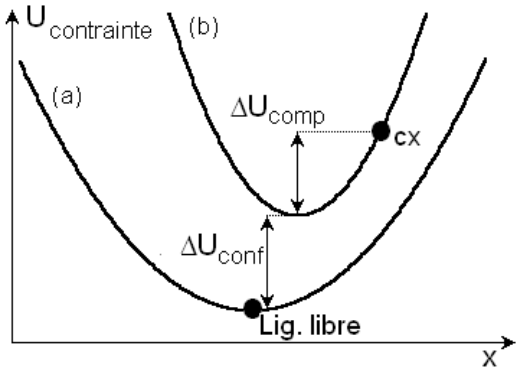


Fig. 1.16 – Les différentes contraintes mises en jeu lors de la formation d'un complexe [M(**L**)] avec un ligand polydente (voir texte).

1.8 La chiralité en chimie de coordination

Comme nous l'avons relevé au paragraphe 1.2, la chiralité des complexes de métaux de transition a été étudiée depuis le début du XXème siècle par Werner. Il a, le premier, synthétisé, en 1914, les formes énantiomériquement pures de deux complexes de coordination chiraux du Co(III) ne contenant aucun atome de carbone[8]. Ces deux composés ont été nommés « hexol » par Werner. Le premier hexol est un composé tétranucléaire dont la structure 1.17 avait été correctement prédite par Werner[14].

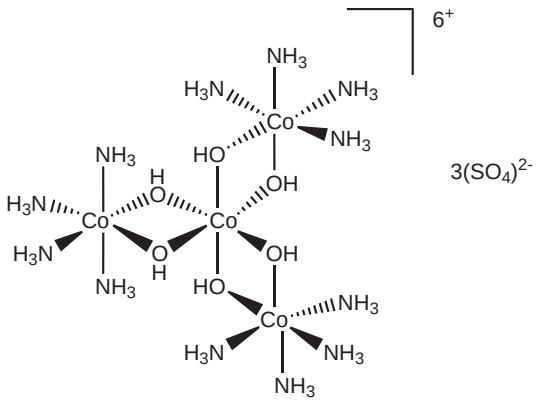


Fig. 1.17 – L'« hexol » de Werner : premier composé chiral sans carbone à avoir été dédoublé.

Cette découverte a montré de façon non ambiguë que la chiralité n'était pas une propriété liée exclusivement à la disposition tétraédrique des liaisons autour de l'atome de carbone. En effet, de nombreux arrangements de ligands autour d'un métal hexacoordonné peuvent être chiraux[111]. Un cas particulier très répandu est celui de la chiralité qui existe dans les complexes comportant trois ligands bidentes autour d'un cation métallique. Les ligands forment un enroulement hélicoïdal autour du cation métallique et les descripteurs associés à cette *chiralité hélicoïdale* sont Λ et Δ (figure 1.18). Contrairement à la chiralité induite par la présence d'un atome de carbone en géométrie tétraédrique portant quatre substituants différents, ce type de chiralité n'est pas associée à un centre ponctuel en dépit de l'utilisation répandue de l'expression « chiralité au métal » par certains auteurs[111].

De nos jours, la synthèse de complexes chiraux sous forme énantiopure présente un intérêt en catalyse asymétrique[112] et en chimie supramoléculaire[113], notamment pour des applications dans le domaine de l'optique non linéaire[114] et du magnétisme (voir par exemple [115]).

[14]Dans le cas du second hexol, Werner s'était trompé puisqu'il avait prédit une structure trinucléaire linéaire alors que la structure, récemment étudiée par diffraction des rayons X a montré que le composé est hexanucléaire[110].

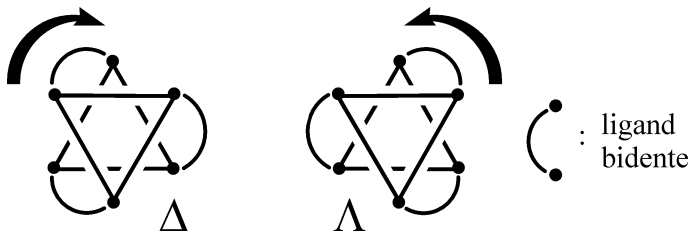


Fig. 1.18 – Schéma illustrant l'isomérie de type Λ/Δ. Les octaèdres de coordination sont vus selon l'axe C_3

1.8.1 Synthèses de complexes chiraux avec des ligands achiraux

Si l'on réalise la synthèse d'un complexe chiral qui comporte des ligands achiraux, un mélange équimolaire d'énantiomères de ce complexe est obtenu. Comme pour toutes les solutions de mélanges racémiques d'un composé, dans la majorité des cas, le complexe cristallise dans un groupe d'espace achiral (sur les 230 groupes d'espace, 165 sont achiraux[113]) et les cristaux contiennent la même quantité des deux énantiomères. Un processus de *dédoublement spontané* peut avoir lieu lors duquel un mélange de cristaux contenant chacun une des deux formes du composé est obtenu (chaque cristal est, dans cette situation, un *conglomérat*)[113]. Parfois, des cristaux énantiomorphes hémiédriques peuvent être observés et séparés manuellement (comme Pasteur le fit pour séparer les cristaux des formes *d* et *l* de l'acide tartrique obtenus par dédoublement spontané en 1849). Le dédoublement par cristallisation, dont l'efficacité peut être grandement améliorée par une connaissance approfondie des diagrammes de phase du système, reste encore largement utilisé de nos jours, y compris à l'échelle industrielle[116].

Alternativement, les deux formes d'un complexe peuvent être séparées par cristallisation fractionnée en présence d'un contre-ion chiral configurationnellement stable sous forme énantiopure[117]. Les cristaux sont alors des diastéréomères ayant des propriétés (dont la solubilité) différentes. Par exemple, les formes Δ et Λ du complexe $[Ni(phen)_3]^{2+}$[118]ou de l'anion trisphat[15] (tris(tétrachlobenzènediolato)phosphate(V))[119] ont été utilisés dans ce cadre. Des complexes de Ru(II) avec des ligands aromatiques achiraux ont pu être isolés sous forme énantiomériquement pure par cristallisation avec l'anion trisphat. Dans ces complexes l'enroulement hélicoïdal des ligands est le seul élément stéréogène. Ces complexes ont été utilisés en catalyse asymétrique, avec des résultats plutôt modestes[120].

Les techniques de HPLC chirale peuvent être également mises à profit pour le dédoublement de mélanges racémiques de complexes chiraux, mais ces applications sont restreintes aux complexes les plus inertes[121].

[15]Une légère limitation est le fait que le trisphat se racémise en présence d'acide.

Paires d'ions : effet Pfeiffer

La difficulté d'obtenir des complexes chiraux avec des cations métalliques configurationnellement labiles est de taille puisque l'origine d'un excès d'un diastéréoisomère par rapport à un autre ne peut être que thermodynamique. Dans ce cadre, le trisphat a été utilisé comme agent chiral supramoléculaire : la formation de paires d'ions avec des complexes de Fe(II) chiraux configurationnellement labiles a permet un excès énantiomérique d'un des deux isomères Λ ou Δ en solution[122]. Ce type d'effet a été décrit par la première fois par Pfeiffer en 1931[123] et a été nommé d'après son découvreur. L'effet Pfeiffer a été utilisé pour caractériser spectroscopiquement des solutions énantiomériquement enrichies de complexes configurationnellement labiles se racémisant trop vite pour être étudiés en solution pure[124].

Dans le cas des complexes configurationnellement inertes, l'étude de la formation de paires d'ions où les deux partenaires sont chiraux est d'intérêt pour déterminer quelles sont les interactions intermoléculaires préférentielles (voir par exemple [125]), ce qui nous amène au domaine de la chimie supramoléculaire.

Point de vue de la chimie supramoléculaire

La chimie supramoléculaire s'intéresse au transfert de la chiralité[104, 126] de l'échelle moléculaire (un complexe) à l'échelle supramoléculaire (réseaux à 1, 2, ou 3 dimensions). La synthèse de réseaux de coordination chiraux a donc été réalisée (dans le cadre conceptuel de cette discipline, un cristal peut être vu comme une supramolécule). Par exemple, des réseaux de coordination poreux basés sur des oxalates homo- et bimétalliques $[MM'(ox)_3]^{2-}$ avec des cations-hôtes de type $[M(bipy)_3]^{2+}$ont été obtenus par Descurtins *et al.*[127, 128]. Ces réseaux de coordination se sont avérés contenir des unités homochirales de chiralité soit tout-Δ soit tout-Λ, le dédoublement ayant lieu lors de la cristallisation[128, 129][16]. Dans ce genre de stratégies impliquant le dédoublement d'un racémique, le rendement théorique maximal de chaque espèce énantiomère est de 50% sauf dans le cas rare, où les cinétiques de cristallisation et de racémisation sont telles qu'un processus autocatalytique basé sur la chiralité aléatoire des premiers germes peut aboutir à un lot de cristaux présentant un excès énantiomérique. Ces conditions cinétiques ont été satisfaites dans une étude d'Andrés *et al.* en utilisant la technique de cristallisation sur gel[131] (voir aussi les références qui y sont citées). Andrés *et al.* ont également obtenu énantiosélectivement des réseaux de coordination en utilisant comme cations-hôtes des complexes moléculaires chiraux ($[M(bipy)_3]^{2+}$, M=Ni,Ru ou $[Cr(ox)_3]^{3-}$) sous forme énantiopure[131]. Ces auteurs ont démontré le caractère énantiosélectif de leur synthèse, c'est à dire que la chiralité hélicoïdale associée aux enroulements des ligands autour

[16] La formation lors de la cristallisation de ce genre de réseau impliquant des processus de reconnaissance entre unités élémentaires porteuses d'une information peut être abordée en utilisant le cadre conceptuel de la *techtonique moléculaire*[130].

de tous les centres métalliques était induite par la configuration absolue du seul complexe énantiopur utilisé.

1.8.2 Complexes avec des ligands chiraux

L'utilisation de ligands chiraux sous forme énantiopure peut aboutir à la synthèse exclusive d'un seul stéréoisomère d'un complexe métallique. Dans ce cas, le rendement théorique maximal de la forme énantiopure est de 100%, contre 50% pour les stratégies impliquant le dédoublement de racémiques (sauf dans de rares cas, comme nous venons de le voir).

La synthèse stéréosélective de complexes avec des ligands chiraux a été remise au goût du jour récemment. Les travaux de l'équipe de von Zelewski sont un exemple de cette renaissance récente. Von Zelewski *et al.* ont utilisé des bipyridines condensées à des terpénoïdes naturels énantiopurs tels que le pinène et le mirténal pour synthétiser un seul diastéréoisomère de complexes de Ru(II)[132, 7, 133, 134] ; en effet l'encombrement stérique des groupements dérivant du (-)-myrténal induit une configuration exclusivement Λ des complexes de type [Ru(chiragen)X_2][17].

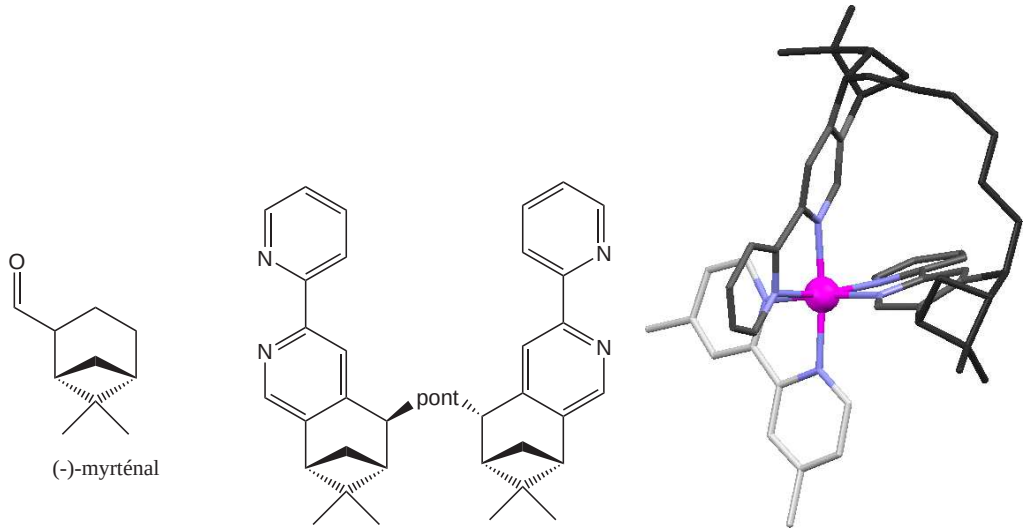


Fig. 1.19 – Ligands « chiragen » dérivant du (-)-myrténal et complexe de Ru(II) du [6]chiragen (pont à 6 carbones) et du ligand bidente 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine[132] (les atomes de carbone des parties dérivant des terpènes et du pont sont indiqués en noir, ceux des bipyridines du chiragen en gris foncé et ceux du ligand bidente en gris clair).

[17] X_2 représente un ligand bidente ou deux ligands monodentes en *cis*. Dans la publication originale, les auteurs mettent également en évidence le fait que l'utilisation du ligand chiragen induit la présence d'un seul isomère en solution, ce qui facilite l'isolation des complexes sous forme monocristalline.

On peut parler de chiralité prédéterminée par le ligand si des éléments structuraux du ligand influencent de façon univoque la configuration des éléments de chiralité (chiralité hélicoïdale, configuration δ/λ des métallacycles à 5 chaînons[135]...) présents dans le complexe[132, 136]. Une utilisation très fructueuse des ligands de type chiragen s'est révélée être la synthèse diastéréosélective d'édifices chiraux supramoléculaires (voir une revue[137] et quelques articles de recherche[138, 139, 140, 141] récents).

Dans le cadre des recherches citées dans une revue récente[136], un intérêt particulier a été accordé aux complexes octaédriques de ligands tétradentes car une utilisation de tels complexes présentant une sphère de coordination non saturée peut être envisagée en catalyse asymétrique. Toutefois, la synthèse diastéréosélective de ce type de complexes n'est nullement restreinte à la coordinence 6. Ainsi, des exemples de complexes glycoconjugués de Cu(II) ayant une coordinence 5 obtenus à partir de ligands tétradentes seront discutés plus bas. Les travaux d'une équipe allemande ayant synthétisé stéréosélectivement des complexes de géométrie bipyramidale pentagonale (NC=7) avec des ligands énantiopurs pentadentes de symétrie C_2 comportant des groupements de type oxazoline[142, 143] peuvent également être cités.

1.8.3 Synthèse stéréosélective de complexes avec des ligands dérivés de sucres

Comme la synthèse stéréosélective de complexes de coordination est elle-même, nous l'avons vu ci-dessus, un domaine de recherche récemment redécouvert, il y a peu d'exemples d'études ayant impliqué l'utilisation de ligands dérivant des sucres dans ce cadre, en tout cas dans une perspective de recherche de chimie inorganique[18]. Par ailleurs, il est à noter que divers auteurs ont utilisé une autre classe de biomolécules très abondantes, celle des acides aminés, comme source de chiralité dans les complexes de coordination (voir par exemple [144, 145, 146]).

Constable *et al.* ont étudié la synthèse d'un complexe de $[Fe(II)(\mathbf{L})_3]^{2+}$ où **L** est un ligand de type bipy fonctionnalisé en 4,4' par des groupements espaceurs (-O-CH_2-CH_2-O-) liés à une unité 1,2,3,5- tétra-*O*-acetyl-β-D-ribofurannoside[147]. Puisque la partie « sucre » et la sphère de coordination sont bien séparées et ne possèdent pas d'interactions intramoléculaires fortes (comme les liaisons hydrogène pour les complexes de Mikata *et al.*, voir plus bas), l'excès diastéréomérique induit par l'utilisation de ce ligand chiral est très modeste (<20%)[19].

[18] C'est-à-dire impliquant la caractérisation structurale et/ou spectroscopique des complexes formés. De nombreux auteurs ont étudié indirectement la chiralité du complexe induite par un ligand dérivant de sucres par l'analyse des produits de réactions catalytiques[70], sans caractériser les espèces métalliques formées.

[19] En revanche, la présence des groupements dérivant de sucre module l'effet Pfeiffer observé en présence des deux énantiomères du trisphat.

Des travaux de l'équipe de Yano, qui ont déjà été cités dans le cadre de la discussion au sujet des ligands glycoconjugués (paragraphe 1.5.1) seront abordés ici. Un exemple qui mérite d'être développé est le cas des complexes dérivés d'un tripode de type tren trifonctionnalisé par des monosaccharides (figure 1.20)[148, 21]. Le fait que chaque amine secondaire du tren soit en β de l'hydroxyle en C2 du monosaccharide qui y est greffé définit un ensemble de trois chélates N,O. En absence de contre-ions pouvant jouer le rôle d'accepteur de liaisons hydrogène, le complexe a une configuration absolue (des chélates N,O) Δ, alors qu'en présence de sulfate, la configuration absolue est inversée [20]. Dans cet exemple, le monosaccharide influe sur la chiralité au métal à travers la formation de liaisons hydrogène avec les hydroxyles qui ne sont pas impliqués dans la chélation.

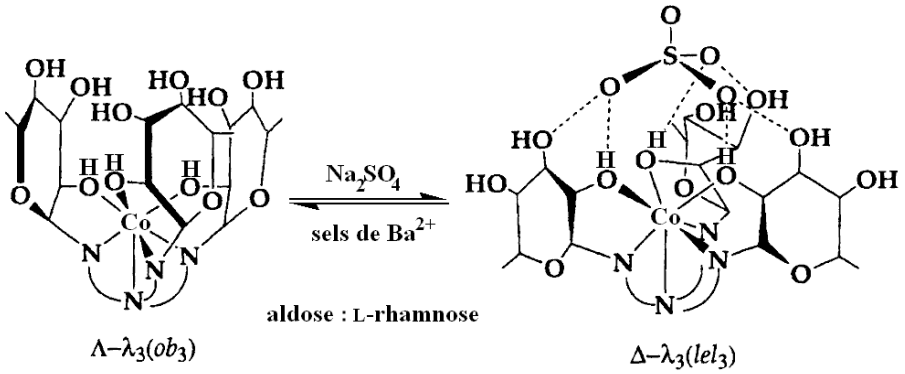


Fig. 1.20 – Complexes de Co(II) avec des tripodes fonctionnalisés par le L-rhamnose : inversion de la configuration absolue du complexe par la liaison de l'anion sulfate (figure adaptée de [21]).

Cette équipe s'est par ailleurs intéressée à la synthèse asymétrique de complexes de cuivre(II) comportant un ligand glycoconjugué avec un groupement dipicolylamine [149, 150]. Ces auteurs ont constaté que le fait d'avoir un monosaccharide acétylé ou non (respectivement L et L' figure 1.21**a**) influait sur la chiralité de la structure. En effet, les structures des deux complexes avec L, d'une part (1.21**b**), et L', d'autre part (1.21**c**), montrent des cycles chélates définis par O1 et N1 respectivement λ et δ (1.21**d**). Cette différence de chiralité conformationnelle est induite, selon les auteurs, par la présence d'une liaison hydrogène faisant intervenir O7 et le groupement OH en 2 du sucre (en italique dans la figure 1.21**a**). Ceci se traduit par l'observation de spectres de dichroïsme circulaire de signe opposé.

[20] Notons au passage que la rapidité de la conversion entre les deux formes avec ou sans sulfate prouve la labilité configurationnelle du Co(II) dans ce système.

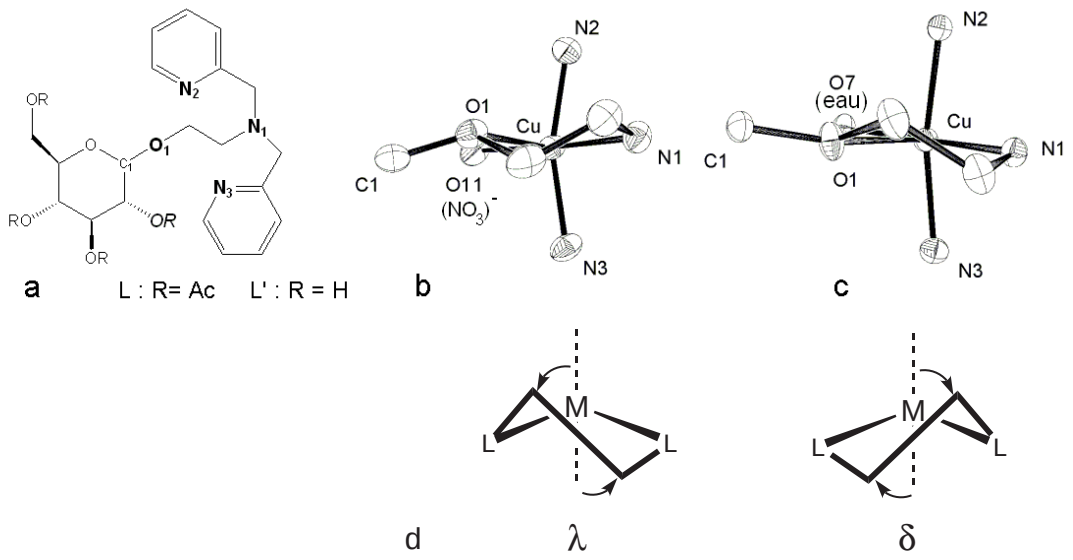


Fig. 1.21 – **a** : ligand glycoconjugué de la dipicolylamine dérivant du D-glucose par Mikata *et al.* Les atomes coordonnés au métal sont en **gras**. Le groupement OR en *italique* est impliqué dans le contrôle de la chiralité au métal. **b** : fragment de la structure du complexe $[Cu(\mathbf{L})(NO_3)]^+$. **c** fragment de la structure du complexe $[Cu(\mathbf{L'})(H_2O)]^+$. (figure adaptée de [149]). **d** : formes λ et δ de métallacycles à 5 chaînons (chiralité conformationnelle).

1.9 Intérêt de l'étude des glycoligands et glycocomplexes

1.9.1 État du sujet au laboratoire avant le début de cette thèse

Les premiers glycoligands ayant abouti à l'isolation de glycocomplexes caractérisés structuralement sont des dérivés du D-galactose sous forme pyrannosique trifonctionnalisés par des groupements 2-picolyle. Ils ont été synthétisés lors de la thèse de F. Bellot[151] et ont permis d'isoler des complexes à spin fort de métaux de transition divalents (Mn, Co[152], Ni[153]) et de Zn avec une stœchiométrie de 1 métal pour 1 ligand. Le ligand est lié au cation métallique par les azotes des pyridines et par les oxygènes des fonctions éther portant les picolyles. Une telle liaison résulte de la formation de cycles chélates impliquant les oxygènes (en dépit du faible pouvoir coordonnant des fonctions éther). L'ensemble du système incluant le cation métallique, les 3 atomes d'oxygène et les 3 atomes d'azote permet de définir non seulement 3 chélates O,N, mais également 2 chélates O,O (voir figure 1.13). Pour reprendre les termes définis à la section 1.7, ces glycoligands centrés sur le galactose nous paraissent être des ligands plutôt *inflexibles* (nombre limité de conformations de basse énergie) mais

possédant une certaine *élasticité* (substituants 2-picolyle pouvant s'adapter à la variation du rayon de l'ion coordonné).

Une des conclusions de la thèse de F. Bellot, était que la *cofacialité* des trois fonctions chélatantes paraissait une condition nécessaire, mais non suffisante, pour l'obtention de complexes mononucléaires cristallisés. Dans le galactose, les hydroxyles situés aux positions 3, 4 et 6 sont cofaciaux, mais l'hydroxyle en 2 se situe du côté opposé par rapport au plan moyen du cycle. Les « châssis » utilisés étaient le 1,2-*O*-éthylidène-α-D-galactose où les OH en 1 et 2 sont protégés dans un acétal cyclique et le D-galactal où il n'y a pas de substituant en 1 et 2. Ces deux ligands sont présentés dans la figure 1.22. On peut remarquer que ces ligands incluent un motif 1,2,4-butanetriol inclus dans un cycle fonctionnalisé par des fonctions éther de 2-picolyle.

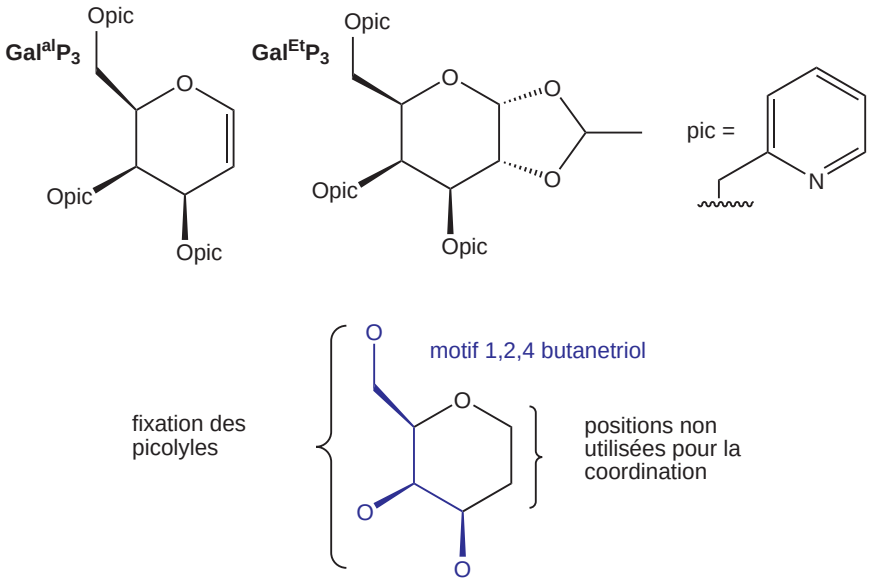


Fig. 1.22 – Les ligands centrés sur le D-galactal ($\mathbf{Gal}^{\mathrm{al}}\mathbf{P}_3$) et sur le 1,2-*O*-éthylidène-α-D-galactose ($\mathbf{Gal}^{\mathrm{Et}}\mathbf{P}_3$), synthétisés précédemment au laboratoire.

Pour les deux ligands $\mathbf{Gal}^{\mathrm{al}}\mathbf{P}_3$ et $\mathbf{Gal}^{\mathrm{Et}}\mathbf{P}_3$, les complexes de Co(II), Ni(II) et Zn(II) se sont révélés être isostructuraux. La coordinence du cation métallique, la conformation du cycle monosaccharidique et de tous les cycles chélates ainsi que la chiralité hélicoïdale associée à l'enroulement des fonctions éther de picolyle sont les mêmes dans tous les cas. Autrement dit, ces complexes sont des objets semblables du point de vue conformationnel et configurationnel. La conformation du cycle pyrannoïde est différente selon les fonctionnalités qu'il porte : demi-chaise ${}^{5}H_4$[21] pour le ligand $\mathbf{Gal}^{\mathrm{al}}\mathbf{P}_3$ (double liaison en 1,2 causant la coplanarité des atomes C1, C2, C3 et O5), et bateau ${}^{O,3}B$ pour $\mathbf{Gal}^{\mathrm{Et}}\mathbf{P}_3$ (acétal cyclique

[21] Voir l'annexe A.6.2 pour les conformations des monosaccharides.

en 1,2 induisant une valeur proche de 0° pour l'angle dièdre O5-C1-C2-C3)[152, 153, 154]. De ce fait, il est vraisemblable que la conformation chélatante est stabilisée par la présence des éléments limitant la mobilité conformationnelle, ce qui est équivalent à affirmer que le site chélatant est partiellement préorganisé dans le cas de ces glycoligands.

Intérêt des glycoligands pour la synthèse diastéréosélective de complexes

Le rapide survol de la littérature dans le domaine de la synthèse stéréosélective des complexes de métaux de transition présenté dans la section 1.8.2 met en évidence l'intérêt potentiel des molécules de la famille des glycoligands dans ce cadre. L'isostructuralité des complexes chiraux de Co(II), Ni(II) et Zn(II) d'un ligand donné, décrite par F. Bellot, est en effet remarquable au regard des propriétés de coordination très différentes de ces cations métalliques. Pour cette raison, nous allons entreprendre la synthèse de nouveaux glycoligands afin d'étudier, sur une famille s'étendant au-delà des dérivés de sucres *galacto*, l'influence des motifs de substitution des cycles monosaccharidiques sur la configuration des éléments stéréogènes dans le complexe. Nous avons donc, comme les auteurs des travaux cités dans la section 1.8.3, étudié l'induction asymétrique en solution et en phase solide par l'utilisation de la spectroscopie de dichroïsme circulaire (sections 2.8 pour les glycocomplexes triéther et 3.2.2 pour les glycocomplexes aminoéther).

1.9.2 Choix de nouvelles architectures centrales

Régiochimie

Nous avons vu que les glycoligands développés précédemment étaient basés sur un motif de type 1,2,4-butanetriol inclus dans un cycle galactopyrannose. Dans le cadre de cette thèse, d'autres structures centrales présentant ce motif seront développées ainsi que des structures centrales basées sur un motif 1,2,3-propanetriol (glycérol) et sur un motif de type 1,2,5-pentanetriol. Dans les glycocomplexes basés sur les châssis de type galactose les éthers sont liés et définissent des cycles chélates. Cette variation de motifs structuraux a pour but de moduler les propriétés des complexes. En effet, le nombre d'atomes d'un cycle chélate O,O est lié à l'angle O-M-O qui influence bien évidemment la géométrie de coordination du complexe. En particulier, les angles chélates à 5 chaînons induisent des angles O-M-O $< 90°$[98].

Nature de la plateforme centrale

Les différentes structures centrales considérées dans le cadre de l'étude des glycoligands triéther sont présentées dans la figure 1.23. Nous allons détailler le choix des structures centrales pour les glycoligands aminoéther au début du chapitre 3, dans la section 3.1.1. Ces

choix tiennent compte des résultats qui seront présentés dans le chapitre 2, concernant les glycocomplexes triéther.

Le galactopyrannose est le seul hexopyrannose (mis à part le talopyrannose[22]) incluant le motif 1,2,4-butanetriol avec une cofacialité des 3 positions.

L'application du critère de cofacialité développé lors de la thèse de F. Bellot permet de sélectionner d'autres structures centrales. En premier lieu, en série furannose, le lyxofurannose (figure 1.23) dispose de la stéréochimie adéquate (les positions 1, 2 et 4 du butanetriol correspondent aux positions 2, 3 et 5 du lyxofurannose, la position 1 devra être protégée).

Le motif 1,2,4-butanetriol est inclus également dans le glucofurannose (les positions 1, 2 et 4 du butanetriol correspondent aux positions 6, 5 et 3 du glucose, les positions 1 et 2 devront être protégées). Les positions 5 et 6 sont exocycliques.

Dans le cas du motif 1,2,5-pentanetriol, le monosaccharide de choix est le mannopyrannose (les positions 1, 2 et 5 du pentanetriol correspondent aux positions 2, 3 et 6 du mannose, les positions 1 et 4 devront être protégées).

Finalement, dans le cas du motif 1,2,3-propanetriol, les structures centrales de choix sont basées sur le ribopyrannose et sur l'allopyrannose (les positions 1, 2 et 3 du propanetriol correspondent aux positions 2, 3 et 4 de ces deux sucres, la position 1 et la position 6 dans le cas de l'allose devront être protégées).

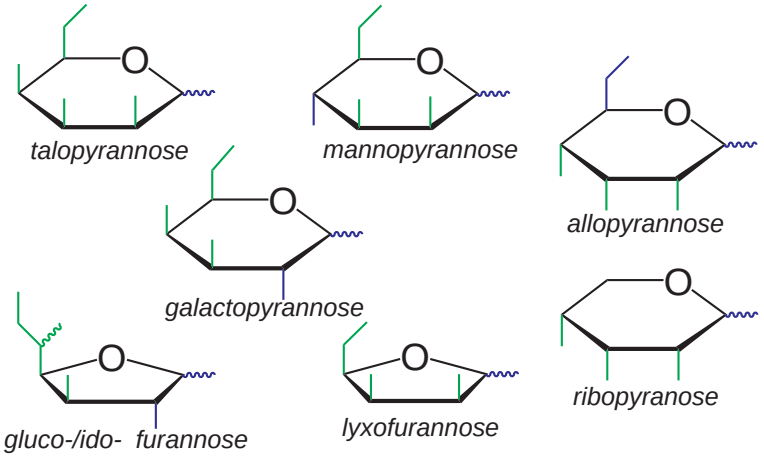


Fig. 1.23 – Les différentes structures centrales considérées dans le cadre de cette thèse pour la synthèse des glycoligands triéther. Les positions consacrées à la fonctionnalisation par des groupements éther de picolyle sont représentées en vert et les positions non utilisées pour la chélation en bleu.

[22]Dans le cas du talopyrannose, tous les 4 hydroxyles non anomériques sont cofaciaux. Un ligand obtenu par tétrafonctionnalisation d'un glycoside dérivé du talose serait potentiellement octadente. Nous ne pouvons pas prédire *a priori* si un tel ligand sera adapté pour la synthèse de complexes mononucléaires d'ions de métaux 3*d*.

Analyse conformationnelle – cas des glycoligands allo *et* ribo

Des glycoligands basés sur la fonctionnalisation en 2, 3 et 4 de dérivés de type α-D-allopyrannose ont été synthétisés précédemment au laboratoire[151]. Ils n'ont pas permis l'isolation de glycocomplexes sous forme cristalline. Bien que les dérivés *allo* et *ribo* possèdent la même stéréochimie des carbones intracycliques, ils sont susceptibles d'avoir un comportement conformationnel différent. En effet, si l'on considère les deux conformations chaise classiquement observées pour les monosaccharides, $^1C_4$ et $^4C_1$, nous pouvons remarquer que dans le cas du β-D-ribopyrannoside de méthyle, la forme $^1C_4$ est favorisée par l'effet anomérique du substituant OMe en axial, il s'agit d'ailleurs de la forme qui est présente en phase cristalline[155]. En revanche, dans le cas de l' α-D-allopyrannoside de méthyle, c'est la forme chaise $^4C_1$ qui est favorisée par l'effet anomérique et par la présence du substituant en C5 en position équatoriale. La conformation $^1C_4$ est déstabilisée relativement à la conformation $^4C_1$ à cause de la perte de la stabilisation par l'effet anomérique et aux interactions 1,3-diaxiales défavorables induites pas la présence du substituant en C5 en position axiale[47, 48].

Autrement dit, les oxygènes liés au cycle du sucre se retrouvent plus facilement dans un arrangement axial-équatorial-axial (ax-éq-ax) dans le cas des dérivés du D-ribose que dans le cas des dérivés du D-allose, pour lesquels l'arrangement équatorial-axial-équatorial est très favorisé. Or, nous avons vu dans la section 1.4 que, parmi ces deux types de sites, seuls les sites ax-éq-ax peuvent former des complexes mononucléaires.

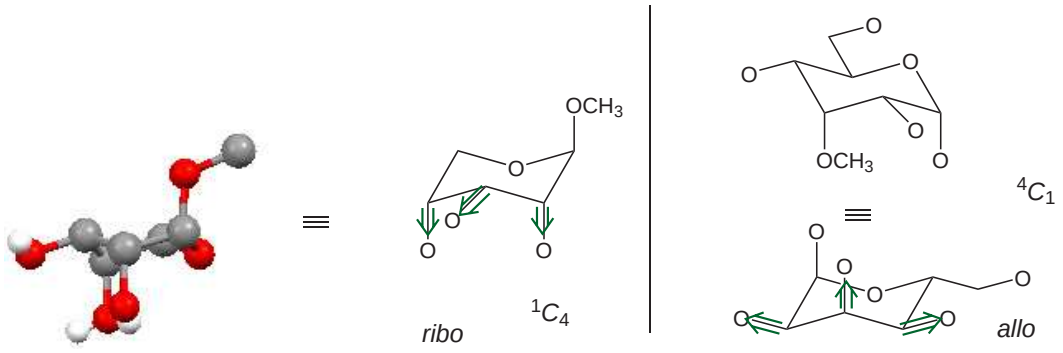


Fig. 1.24 – Considérations conformationnelles sur le β-D-ribopyrannoside de méthyle et l'α-D-allopyrannoside de méthyle (voir le texte). En vert sont montrées les directions des liaisons C-O définissant la potentielle sphère de coordination. À gauche, la structure cristalline du β-D-ribopyrannoside de méthyle[155].

Intérêt d'une étude thermodyamique de la complexation d'un glycoligand

Comme les glycoligands sont des objets présentant une certaine inflexibilité conformationnelle du fait des interactions stériques causées par les substituants des cycles pyrannosique ou furannosique, nous avons réalisé une étude thermodynamique de la complexation d'un cation métallique par un glycoligand (section 2.10) afin de considérer les différentes contributions aux processus de complexation qui ont été détaillés dans la section 1.7. Le cas d'un ligand centré sur une structure de type β-D-ribopyrannoside de méthyle nous semble particulièrement intéressant puisque, comme nous venons de le voir, la conformation chaise contenant le site de chélation ax-éq-ax est stabilisée par l'effet anomérique et n'est pas déstabilisée par la présence d'un substituant en C5.

Résultats et discussion

Chapitre 2

Glycoligands et glycocomplexes triéther : structure et chiralité

2.1 Nouveaux ligands avec des groupements *O*-2-picolyle

Dans la première partie des travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes attachés à synthétiser des ligands centrés sur des monosaccharides présentant des formes cycliques variées (pyrannoses, furannoses) et les complexes qui en dérivent. Nous avons étudié ces complexes par diffraction des rayons X et diverses techniques spectroscopiques. L'objet principal de cette étude a été d'étudier le contrôle de la structure des complexes formés par les glycoligands.

2.1.1 Réaction de polypicolylation de polyols

Nous nous sommes fixé comme objectif de synthétiser des ligands par fonctionnalisation des positions hydroxyle par des groupements 2-picolyle. Les synthèses qui ont été utilisées au laboratoire dans un premier temps faisaient intervenir des conditions inspirées des protocoles usuels de benzylation utilisés en glycochimie. Il s'agit de l'action d'halogénures de benzyle sur les polyols déprotonnés par de l'hydrure de sodium dans . Les conditions doivent être strictement anhydres sinon une partie de l'halogénure d'alkyle de départ est convertie en alcool qui aboutira *in fine* à l'obtention d'éthers non souhaités. Ceci est difficile à réaliser dans le cas de la picolylation[1]. Il y a, de plus, des problèmes liés à l'utilisation à de grandes quantités de NaH (inflammable au contact de l'eau) pour les expériences réalisée à une échelle multigramme.

Des procédures de benzylation en conditions de catalyse par transfert de phase [156] des dérivés de sucres ont été mises au point par Szeja *et al.* pour pallier ces inconvénients des conditions strictement anhydres. Ces protocoles, bien qu'étant efficace et publiés il y a près de 20 ans, ont été très rarement cités. Szeja *et al.* utilisent une solution aqueuse de ($NaOH_{aq}$ 50%), avec catalyse du transfert de la base en phase organique par l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium en présence d'alcool *tert*-amylique. Selon les auteurs, la solubilité de l'ion hydroxyde est améliorée en phase organique (benzène) par la présence de cet alcool[2]. Ce protocole présente l'avantage de pouvoir alkyler des sucres peracétylés en économisant une étape de déprotection. Les rendements des deux procédures sont comparables, mais la procédure par transfert de phase est plus facile à mettre en œuvre et à reproduire et ne nécessite évidemment pas l'utilisation de solvants anhydres. Deux variantes ont été décrites

[1] Le chlorhydrate du chlorure de 2-picolyle commercial (solide hygroscopique) doit être neutralisé avec de l'hydrure de sodium dans le DMF, puis le surnageant doit être transféré par *via* une canule dans le mélange réactionnel, sans aspirer le précipité. Ainsi, malgré toutes les précautions qui ont pu être prises, une certaine quantité d'éther de 2-picolyle a été formée dans toutes les expériences. La formation de ce composé ne peut être expliquée qu'en faisant intervenir de l'eau dissoute dans le milieu réactionnel.

[2] Ils n'ont pas considéré l'hypothèse que la base en phase organique pourrait être l'alcoolate *tert*-amylique de tétrabutylammonium.

par Szeja *et al.*, une méthode avec transfert de phase liquide-solide plus adaptée pour les substrats peu solubles en milieu organique (inspirant la méthode A dans la figure 2.1) et une méthode avec transfert de phase liquide-liquide, plus simple (inspirant la méthode B dans la figure 2.1, voir partie expérimentale).

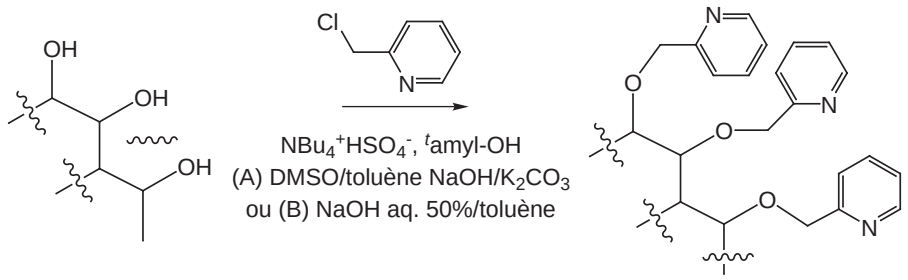


Fig. 2.1 – Protocoles généraux de picolylation des polyols en conditions de catalyse par transfert de phase (rendement : 65-87% pour les tripicolilations des triols).

Nous avons pu mettre au point des conditions de picolylation en conditions de catalyse par transfert de phase inspirées de celles de Szeja *et al.* (le benzène a été remplacé par le toluène). Ces conditions peuvent être directement transposables à la fixation d'autres groupes fonctionnels[3].

2.1.2 Châssis incluant un motif 1,2,4-butanetriol

Galactopyrannose

Pour comprendre l'influence de la rigidité conformationnelle sur la coordination, il était intéressant de synthétiser des glycoligands de configuration *galacto* ne présentant pas de contraintes conformationnelles telles que celles induites par la double liaison dans le cas du D-galactal ou par la présence de l'acétal cyclique dans le cas du 1,2-*O*-éthylidène-α-D-galactose (figure 2.2). L'intérêt de tels ligands, que nous considérons plus *élastiques* (voir la section 1.7 pour la définition du terme) que les glycoligands synthétisés précédemment (figure 1.22), est d'étudier la structure du site de chélation dans les complexes mononucléaires dérivés en présence de contraintes conformationnelles réduites. Nous verrons plus loin que la présence ou l'absence d'un groupement OMe en 1 dans un des deux ligands n'est pas anodine et influe sur la conformation du cycle pyrannoïde dans les complexes cristallisés.

Pour réaliser la synthèse, nous sommes partis du D-galactal[157] que nous avons réduit par le dihydrogène (catalyseur : Ni de Raney) en 1,5-anhydro-2-désoxy-D-galactitol[158], qui

[3]En particulier, elles ont été appliquées avec succès à la fixation de fonctions méthyl-(*N*-méthyl-imidazol-2-yl) à partir du chlorhydrate du chlorure correspondant qui s'était avéré très peu soluble dans le DMF et le THF, compliquant la synthèse selon la méthode classique (Stage de M2 recherche de Ludivine Garcia, 2007).

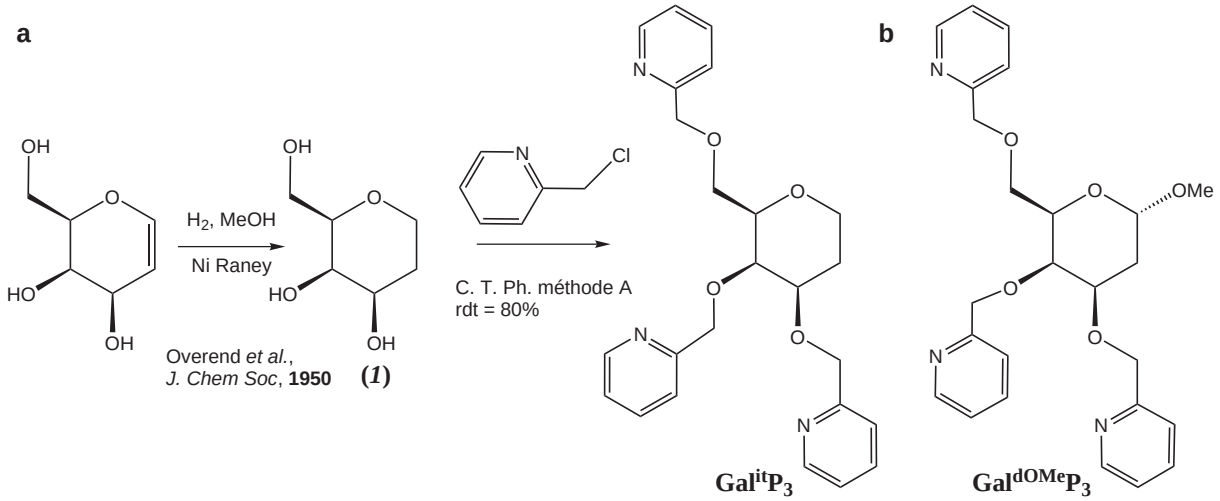


Fig. 2.2 – Ligands basés sur un châssis de type 2-désoxy-D-galactose. **a** : châssis de type 1,5-anhydro-2-désoxy-D-galactitol, **b** : châssis de type 2-désoxy-D-galactopyrannoside de méthyle.

a été par la suite picolylé pour obtenir le ligand $\mathbf{Gal^{it}P_3}$. Nous allons également discuter du ligand $\mathbf{Gal^{dOMe}P_3}$, qui comporte une structure centrale 2-désoxy-α-D-galactopyrannoside de méthyle[158][4].

Cycles furannosiques

Les différentes conformations des cycles furannosiques présentent des différences d'énergie relatives plus faible par rapport à celles des cycles pyrannosiques[47]. Il est donc vraisemblable, pour des dérivés de sucres de stéréochimie choisie, qu'une conformation chélatante avec proximité spatiale des oxygènes des fonctions éther de picolyle soit accessible énergétiquement. Au début de cette thèse, nous avons donc supposé que les cycles furannosiques constitueraient une possibilité intéressante pour agrandir la famille des glycoligands.

[4]Synthétisé par Nada Ibrahim lors de son stage de M2 recherche en 2006.

Lyxofurannose

L'utilisation de cycles de type furannose qui présentent une amplitude conformationnelle moindre par rapport aux cycles pyrannose[5] peut également être intéressante du point de vue de l'étude de l'influence de la rigidité conformationnelle du ligand sur le complexe[47]. De plus, les énergies conformationnelles des furannoses sont connues pour être plus faibles que celles des pyrannoses. Nous avons vu dans l'introduction que l'enthalpie de complexation comprend une terme défavorable dû au passage du ligand dans une conformation chélatante. Pour des ligands avec des cycles furannose, il est probable que la conformation chélatante soit accessible énergétiquement.

Le lyxofurannoside de méthyle (*2*) est le seul pentofurannoside de méthyle présentant une cofacialité des fonctions hydroxyle en 2, 3 et de la fonction hydroxyméthyle en 4. Dans le cadre de l'investigation des propriétés de complexation des polyols, certains auteurs avaient émis l'hypothèse que la fonction hydroxyméthyle pouvait contribuer à la coordination[34].

La synthèse des dérivés de lyxofurannose se fonde sur une publication de Van Boom *et al.*[159] dans laquelle ces auteurs ont mis au point des conditions de glycosylation de Fischer, où le dérivé α-furannoside de méthyle (*2*) est formé cinétiquement de façon très majoritaire. La picolylation de ce glycoside brut suivie d'une purification par chromatographie sur colonne a permis d'obtenir le ligand $\mathbf{LyxP_3}$ pur sous forme de solide polycristallin (figure 2.3).

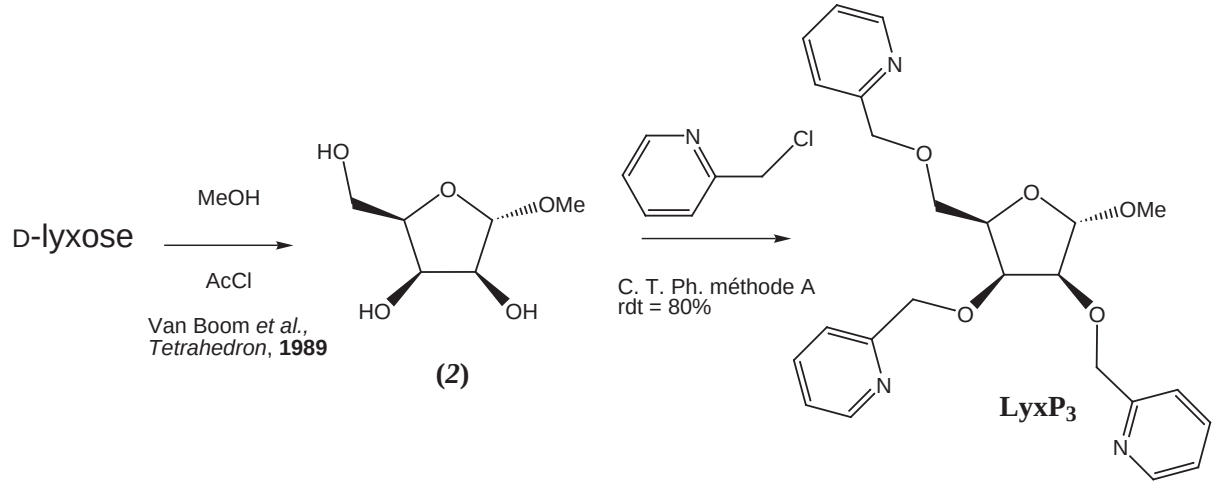


Fig. 2.3 – Synthèse du ligand $\mathbf{LyxP_3}$.

[5]Les différentes conformations que ces cycles peuvent adopter, à savoir des conformations enveloppe (E) et *twist* (T) s'écartent peu de la planéité.

Glucofurannose

Contrairement aux glycoligands décrits jusqu'ici, deux positions sont exocycliques. Pour les ligands dérivés de cette structure, une préorganisation moindre que celle des autres glycoligands est attendue.

En partant du 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-α-D-glucofurannose commercial (**D-*3***), il est possible d'opérer une déprotection sélective de l'acétal en 5,6 dans des conditions douces (évaporation du solvant d'une solution de (**D-*3***) dans l'acide acétique)[160][6]. La picolylation en conditions de transfert de phase liquide-solide de ce dérivé (**D-*4***) donne le ligand **MAGP**$_3$ avec un excellent rendement après chromatographie (figure 2.4).

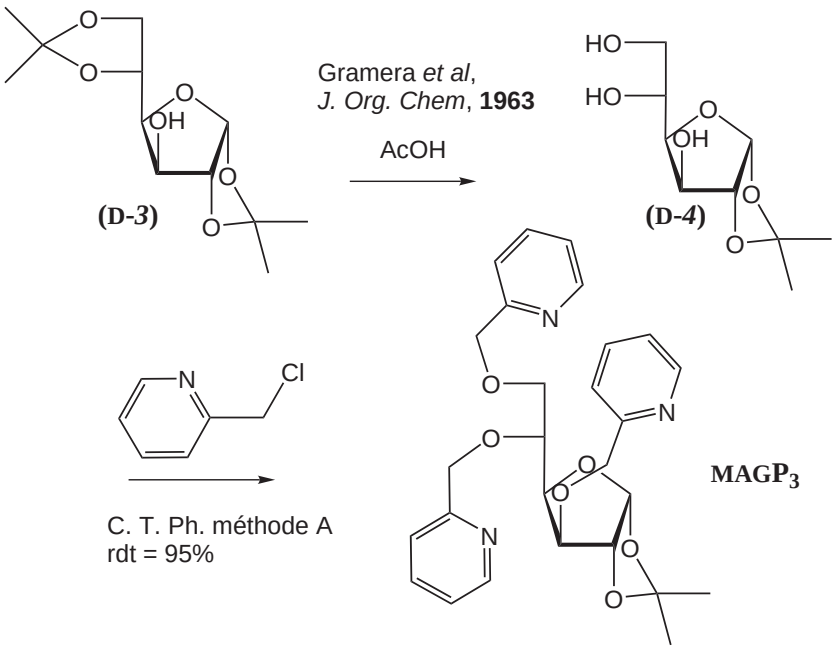


Fig. 2.4 – Synthèse du ligand **MAGP**$_3$.

La synthèse du ligand énantiomère basé sur le L-glucose a également été réalisée en petite quantité. Pour cela, le L-glucose a été converti en 1,2:5,6-di*O*-isopropylidène-α-L-glucofurannose (**L-*3***) par une réaction d'acétalisation en milieu non acide (catalysée par le diiode)[162]. Les étapes suivantes sont les mêmes que pour la forme D.

[6]Une méthode très ancienne[161], impliquant une hydrolyse sélective de l'acétal en 5,6 avec de l'acide nitrique dans l'acétate d'éthyle bouillant, est également très efficace mais impose de nombreuses cristallisations pour obtenir (**D-*4***) à l'état pur.

2.1.3 Châssis incluant un motif glycérol

Cette section correspond à des résultats non publiés qui seront communiqués ultérieurement

This section contains unpublished results that will be communicated subsequently

2.1.4 Châssis incluant un motif 1,2,5-pentanetriol

La synthèse du 4-*O*-benzyl-α-D-mannopyrannoside de méthyle a été publiée, sans en donner les détails synthétiques, par Roy *et al.*[163], à partir du α-D-mannopyrannoside de méthyle. La synthèse consiste en l'obtention par deux étapes *one-pot* d'un dérivé 2,3-*O*-monoisopropylidène, une tritylation de la position primaire suivie d'une benzylation de la position 4 et une déprotection simultanée des fonctions trityle et acétal en milieu acide.

Cette synthèse, publiée par Evans *et al.*[164] a été réalisée en utilisant tout d'abord un réaction d'acétalisation totale en 2,3 et 4,6 suivie, selon un protocole *one-pot*, d'une hydrolyse sélective de l'acétal en 4,6. Le 2,3-*O*-isopropylidène-α-D-mannopyrannoside de méthyle (***8***) ainsi obtenu est tritylé en position 6, puis benzylé en conditions de transfert de phase en position 4[156]. Ensuite, les position 2, 3 et 6 sont déprotégées simultanément en conditions acides pour donner le 4-*O*-benzyl-α-D-mannopyrannoside de méthyle (***11***) puis picolylées pour obtenir le ligand **ManP$_3$Bn**.

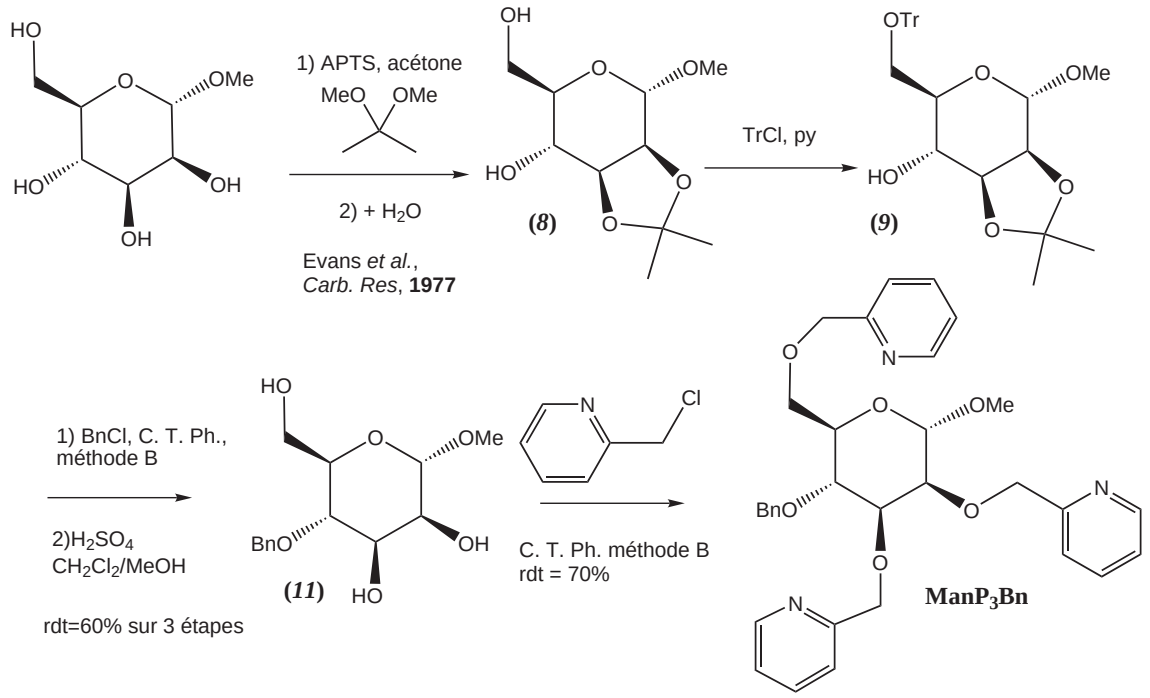


Fig. 2.5 – Synthèse du ligand **ManP$_3$Bn**.

2.1.5 Analogues acycliques

Afin de comparer les propriétés des glycocomplexes avec celles de composés présentant les mêmes groupes fonctionnels, mais sans la structure cyclique furannosique ou pyrannosique, nous avons fonctionnalisé avec succès le glycérol (1,2,3-propanetriol) et *(S)*-1,2,4-butanetriol par des groupements 2-picolyle par la même procédure que pour les glycoligands (figure 2.6).

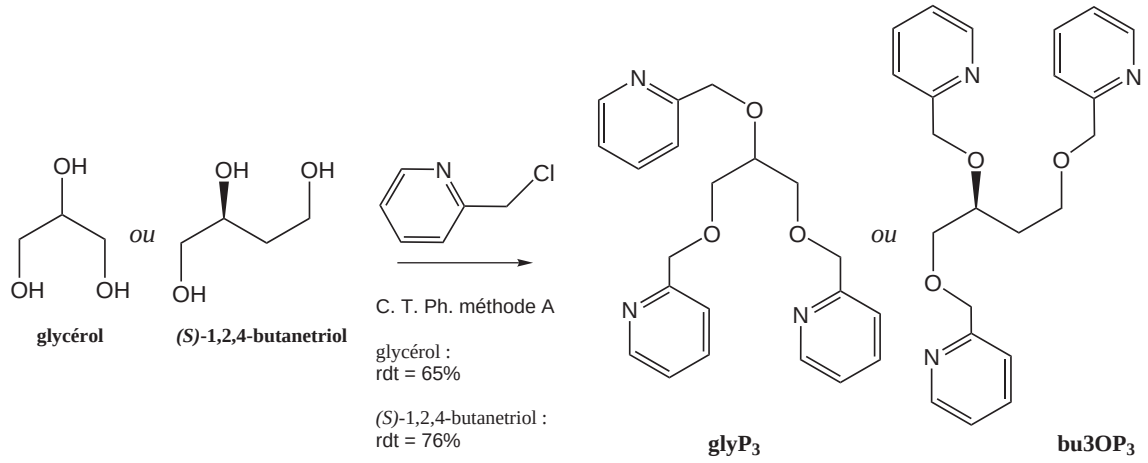


Fig. 2.6 – Synthèse de $\mathbf{glyP_3}$ et $\mathbf{bu3OP_3}$: analogues acycliques des glycoligands triéther.

2.2 Choix des cations métalliques

Pour comprendre les propriétés de coordination des glycoligands, nous avons entrepris la synthèse, l'isolation sous forme cristalline et l'étude par diffraction des rayons X de complexes de coordination dérivant des glycoligands pour des cations métalliques variés. La nature des groupements coordonnants dans le cas des glycoligands (éthers et amines aromatiques) en font des ligands de dureté intermédiaire dans le cadre de la théorie HSAB[165] (*Hard and Soft Acids and Bases*). Il s'agit donc de ligands bien adaptés aux cations divalents des métaux de transition de la série *3d*. Les éléments de la première série de transition présentant une stabilité appréciable du nombre d'oxydation +II sont compris entre le manganèse et le zinc[7][166].

Les ions utilisés n'ont pas les mêmes préférences électroniques (voir la section 2.4.4). Le Cu(II) étant de configuration électronique d^9, les complexes hexacoordonnés qu'il forme présentent un effet Jahn-Teller qui se traduit par une déformation tétragonale (élongation ou compression). Le rayon cristallin des ions décroît dans le sens Mn > Fe > Co > Ni ∼ Cu < Zn dans la série des cations métalliques utilisés[8]. Notons au passage que l'ordre habituel des constantes de formation des complexes de coordination donné par la série d'Irving et Williams[100] est approximativement l'ordre inverse Mn(II) < Fe(II) < Co(II) < Ni(II) < Cu(II) > Zn(II). Les rayons cristallins des différents cations métalliques utilisés sont présentés dans le tableau 2.1.

	Mn(II)(NC=7)	Mn(II)(NC=6)	Fe(II)	Co(II)	Ni(II)	Cu(II)	Zn(II)
r_{crist}[a]	1,04	0,97	0,92	0,89	0,83	0,87[b]	0,88

[a] Rayon cristallin en Å. [b] Cette valeur est sujette à caution puisque le cuivre(II) se trouve toujours en géométrie octaédrique distordue.

Tab. 2.1 – Rayons cristallins des cations métalliques étudiés (NC=6 pour Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) dans le cadre de cette thèse (source : [108]).

[7] Le zinc n'est pas à proprement parler un métal de transition puisque la sous-couche *3d* est toujours complètement remplie dans les composés de cet élément.

[8] Comme tous les glycocomplexes de Mn(II), de Fe(II), de Co(II) et de Ni(II) obtenus sont des espèces à spin fort, nous ne considérerons dans cette discussion que les rayons cristallins des ions à spin fort.

2.3 Réaction de complexation

Les complexes sont synthétisés simplement en mélangeant des solutions contenant des quantités équimolaires du ligand et d'un sel du cation métallique voulu en présence d'anions perchlorate (ClO_4^-) ou hexafluorophosphate (PF_6^-). S'il est vrai que ces contre-ions sont habituellement considérés tous deux comme peu coordonnants, une analyse de la banque de données du *Cambdridge Crystallographic Data Centre* montre des comportements différents pour ces deux anions. En effet, il est à noter que 8% des structures contenant l'anion perchlorate montrent celui-ci en interaction à moins de 3 Å avec un métal (1190 exemples sur 14447). En revanche, il n'existe que 33 exemples de complexes avec un ion hexafluorophosphate avec des distances M-F inférieures à 3 Å, sur 8911 structures contenant ce ion.

Synthèse à partir du nitrate du cation métallique

Les complexes peuvent être synthétisés à partir du sel de nitrate du cation métallique au degré d'oxydation +(II) et du glycoligand, en mélangeant des solutions éthanoliques contenant des quantités équimolaires des partenaires réactionnels.[9] Pour Co(II), Ni(II) et Cu(II), la réaction de complexation est repérable par un changement de couleur immédiat. Nous avons vérifié dans le cadre de l'étude des glycocomplexes par dichroïsme circulaire (voir section 2.8) que des solutions de glycocomplexes issues, soit de la dissolution de cristaux, soit du mélange de solutions équimolaires de glycoligand et de sel métallique réalisé immédiatement avant l'enregistrement donnaient le même spectre. Ceci signifie que les deux solutions sont à l'équilibre, et la réaction de complexation est très rapide, ce qui peut être compris en considérant les cinétiques d'échange des molécules d'eau qui ont été mesurées pour les cations hexaaqua de ces métaux : le temps $t_{\frac{1}{2}}$ associé varie d'environ 10^{-4} s (Ni) à 10^{-9} s (Cu)[166].

Une fois le complexe synthétisé en solution, il est précipité par ajout d'un léger excès de NH_4PF_6. La forme octaédrique des anions hexafluorophosphate leur permet d'interagir avec de nombreuses autres espèces et ainsi de structurer le réseau cristallin. Le précipité ainsi obtenu est redissous par ajout d'une quantité minimale d'acétone. L'acétone possédant un point d'ébullition inférieur à celui de l'éthanol, l'évaporation lente de ces solutions nous a permis d'obtenir les complexes cristallins dans la plupart des cas dans un temps variant de quelques heures à 10 jours environ[10].

Synthèse à partir du perchlorate du cation métallique

[9] Nous considérons que le nitrate est un anion faiblement coordonnant et, donc, que les espèces cationiques présentes dans les solutions de nitrates de métaux de transition sont les cations métalliques solvatés.

[10] Il est à noter que, dans un certain nombre de cas, le produit obtenu par cette procédure s'est avéré contaminé, d'après la microanalyse, par une petite quantité de NH_4PF_6. Dans ces cas, les cristaux ont été lavés avec du méthanol froid pour avoir des échantillons purs.

L'utilisation de perchlorates de cations métalliques, au lieu des nitrates correspondants, aboutit directement à la précipitation du sel de perchlorate du glycocomplexe dès le mélange des solutions éthanoliques des partenaires réactionnels. De même que les anions PF_6^-, les anions tétraédriques ClO_4^- permettent d'interagir avec de nombreuses autres espèces et ainsi de structurer le réseau cristallin. L'avantage de l'utilisation des perchlorates par rapport aux hexafluorophosphates est, bien évidemment, le fait de pouvoir s'affranchir de l'échange d'anions, afin d'obtenir directement des solides cristallisés analytiquement purs. L'inconvénient est le caractère potentiellement explosif des sels de perchlorate de complexes contenant des ligands organiques[167]. Bien qu'aucun problème n'ait été rencontré dans le cadre de cette thèse, nous avons préparé les sels de perchlorate en faible quantité selon des protocoles qui n'impliquent pas de chauffage. Les cristaux sont ensuite obtenus de façon analogue à ce qui a été décrit ci-dessus[11].

Il se pourrait également que des interactions dues à l'empilement dans le cristal déforment sensiblement la structure des unités moléculaires présentes dans celui-ci. Toutefois, aucun des cristaux des sels de glycocomplexes (à part le complexe du ligand $\mathbf{ManP_3Bn}$ décrit dans la section 2.6) ne montre d'interaction intramoléculaire significative en phase solide. De plus, nous avons pu confirmer sur quelques exemples, que, dans des complexes différant par la nature du contre-ion de cristallisation, les complexes cationiques étaient isostructuraux. Nous ne nous intéresserons donc qu'à la structure des unités $[M(\mathbf{L})]^{2+}$ au sein de la structure cristalline, en nous affranchissant du contre-ion.

Remarques générales

Tous les complexes à l'état solide paraissent infiniment stables à l'air. Il en est de même pour les solutions de glycocomplexes à l'exception des complexes de Fe qui donnent des précipités insolubles dans les solvants organiques en solution au bout de quelques jours (probablement des hydroxydes de fer(III)). En effet, le rayon cristallin des ions trichargés des métaux de transition étant plus petit que celui des ions dichargés, un ligand rigide peut moduler drastiquement le potentiel redox du couple M(II)/M(III) (Fe, Co, Ni, voir par exemple [101]) et ainsi stabiliser les cations divalents par rapport aux cations trivalents[12].

[11] La solubilité dans l'éthanol des sels de perchlorate des glycocomplexes paraît supérieure à celle des sels d'hexafluorophosphate, ce qui peut se comprendre en considérant la taille supérieure de ce dernier anion, plus proche de celle du glycocomplexe cationique. Il est vraisemblable que ce soit pour cette raison qu'il n'a pas été possible d'isoler des complexes du ligand $\mathbf{MAGP_3}$ avec des perchlorates comme contre-ion.

[12] Des mesures de voltammogrammes cycliques de solutions[13] des glycocomplexes de Co(II) mettent en évidence des pics anodiques mal définis vers +0,8 V par rapport à l'électrode au calomel saturé. Nous allons nous abstenir de commenter les valeurs précises mesurées en raison du caractère irréversible des processus étudiés et du fait que ces processus d'oxydation sont caractérisés par des signaux en voltammétrie cyclique qui ne sont pas stables sur plusieurs cycles de balayage (ce qui pourrait indiquer l'adsorption d'une espèce à la surface de l'électrode suite à l'oxydation).

Les glycocomplexes de type triéther ont été caractérisés par spectrométrie de masse montrant des pics de complexes dichargés et des adduits monochargés des contre-ions de cristallisation. Dans le cas des complexes de Cu(II), des pics monochargés associés à des espèces $[\mathrm{Cu}+\mathbf{L}]^+$ formées par réduction dans le spectromètre de masse ont été observés. Ceci a déjà été décrit dans la littérature[168].

Les sels des glycocomplexes isolés sous forme cristalline ont été systématiquement analysés par spectroscopie IR. La coordination du ligand au métal est caractérisée par un déplacement de la bande associée à l'élongation C=N des groupements pyridine de ~ 1590 cm^{-1} à > 1600 cm^{-1}, comme il avait été observé précédemment[151].

2.4 Structures cristallines des glycocomplexes – ligands de type 1,2,4-butanetriol fonctionnalisé

Pour toutes les structures décrites dans cette thèse, les données relatives à la résolution de structures cristallographiques sont fournies en annexe (tableaux A.1 à A.6). Les incertitudes présentées entre parenthèses dans les tableaux des distances et angles de liaison sont les écarts-types σ obtenus lors de la procédure d'affinement cristallographique. Dans les discussions des structures cristallographiques qui vont suivre, nous considérerons significativement différentes des longueurs et angles de liaison présentant un écart supérieur à $3 \times \sigma$.

Avertissement

Les résultats concernant les structures cristallographiques que nous allons détailler dans le cadre de cette thèse, sont, comme pour toute structure obtenue par cette technique, réalisés sur *un* monocristal. Nous allons nous autoriser à utiliser des arguments basés sur les structures cristallographiques pour expliquer les propriétés des complexes en solution, mais nous n'allons pas considérer qu'il va de soi que la structure moléculaire d'un complexe obtenue à l'état solide est précisément celle de ce complexe en solution.

2.4.1 Complexes des ligands dérivés du galactose

Les 2 nouveaux ligands centrés sur des unités de type 2-désoxy galactose nous ont permis d'isoler une paire de complexes en appliquant le protocole décrit au paragraphe 2.3 (pour le protocole utilisé pour chaque composé, voir la partie expérimentale) : le complexe $[\mathrm{Co}(\mathbf{Gal}^{\mathrm{it}}\mathbf{P}_3)](\mathrm{ClO}_4)_2$ et le complexe $[\mathrm{Ni}(\mathbf{Gal}^{\mathrm{dOMe}}\mathbf{P}_3)](\mathrm{PF}_6)_2$ (voir la figure 2.2). Le but de l'étude de ces glycocomplexes est de les comparer aux complexes contenant les ligands plus rigides $[\mathrm{Co}(\mathbf{Gal}^{\mathrm{al}}\mathbf{P}_3)]^{2+}$[152] et $[\mathrm{Ni}(\mathbf{Gal}^{\mathrm{Et}}\mathbf{P}_3)]^{2+}$[153] qui ont été précédemment décrits, afin

d'étudier la structure du site de chélation en présence de contraintes conformationnelles réduites pour le cycle pyrannoïdes du ligand.

Alors que, dans le cas des ligands libres, la conformation des cycle pyrannoïdes est, sans aucun doute, ${}^{4}C_1$, du fait de la nécessité de placer le carbone C6 en équatorial[47, 48], la résolution des structures cristallographiques des deux complexes a montré la présence des ligands dans des conformations qui seraient parmi les plus instables pour le ligand libre. D'une part, le ligand $\mathbf{Gal}^{\mathrm{it}}\mathbf{P}_3$ se trouve dans une conformation ${}^{1}C_4$ avec le substituant CH_2-O en position axiale dans la structure cristalline, bien qu'il ait été montré que l'énergie conformationnelle associée au passage d'un groupement CH_2OR en position axiale est proche de 12 kJ mol^{-1}[169] dans les solvants aprotiques. D'autre part, le ligand $\mathbf{Gal}^{\mathrm{dOMe}}\mathbf{P}_3$ est dans une conformation intermédiaire entre un bateau ${}^{O,3}B$ et un bateau croisé ${}^{O,3}T$. Ces deux conformations sont parmi les plus instables[47].

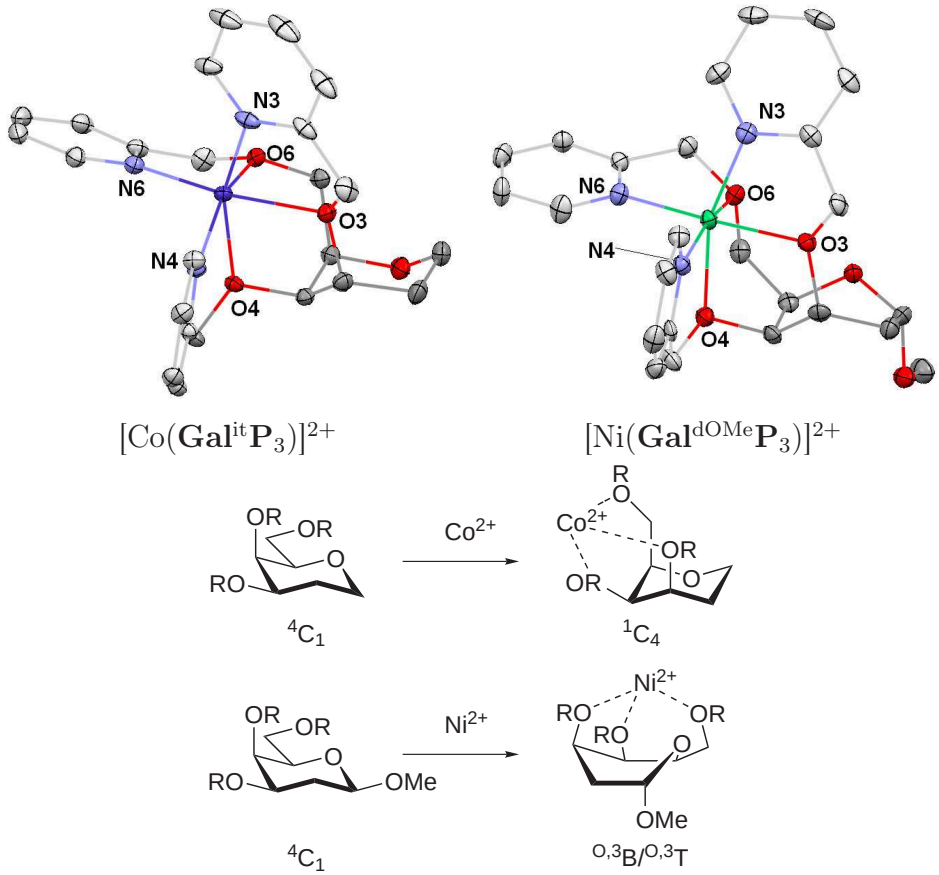


Fig. 2.7 – Structures cristallines des complexes des ligands $\mathbf{Gal}^{\mathrm{it}}\mathbf{P}_3$ et $\mathbf{Gal}^{\mathrm{dOMe}}\mathbf{P}_3$. Les contre-ions et les atomes d'hydrogène des ligands ont été omis par souci de clarté. Les atomes sont représentés comme des ellipsoïdes d'agitation thermique avec une probabilité de 50%.

	$[Co(\mathbf{Gal}^{it}\mathbf{P}_3)]^{2+}$	$[Ni(\mathbf{Gal}^{dOMe}\mathbf{P}_3)]^{2+}$
O3	2,132(1)	2,044(2)
O4	2,135(1)	2,083(2)
O6	2,100(1)	2,105(2)
moy.	**2,122**	**2,077**
N3	2,053(1)	2,043(3)
N4	2,117(1)	2,039(2)
N6	2,050(2)	2,015(3)
moy.	**2,073**	**2,032**
O3-M-O4	81,1(1)	81,7(1)
O4-M-O6	77,7(1)	85,7(1)
O3-M-O6	85,2(1)	83,7(1)
moy.	**81,3**	**83,7**
angles chélates O,N (moy.)	78,0	83,0
angles N-M-N (moy.)	102,7	101,6
angle dièdre O4-C4-C5-C6	58,4(2)	12,6(4)
chiralité hélicoïdale	Δ	Δ

Tab. 2.2 – Distances (Å) et angles (°) de liaison métal-ligand dans les complexes des ligands $\mathbf{Gal}^{it}\mathbf{P}_3$ et $\mathbf{Gal}^{dOMe}\mathbf{P}_3$.

Les distances et les angles de liaison sont semblables à ceux mesurés dans les complexes $[Co(\mathbf{Gal}^{al}\mathbf{P}_3)]^{2+}$ et $[Ni(\mathbf{Gal}^{Et}\mathbf{P}_3)]^{2+}$. Les angles que forment les liaisons de coordination autour du cation métallique suggèrent une distorsion moindre que dans $[Co(\mathbf{Gal}^{al}\mathbf{P}_3)]^{2+}$[152] et $[Ni(\mathbf{Gal}^{Et}\mathbf{P}_3)]^{2+}$[153], ce qui pouvait être attendu en raison du relâchement des contraintes conformationnelles du cycle pyrannoïde au sein du complexe en passant du ligand $\mathbf{Gal}^{al}\mathbf{P}_3$ au ligand $\mathbf{Gal}^{it}\mathbf{P}_3$ et du ligand $\mathbf{Gal}^{Et}\mathbf{P}_3$ au ligand $\mathbf{Gal}^{dOMe}\mathbf{P}_3$, respectivement. Ceci pourrait augmenter l'élasticité de la sphère de coordination.

Comme les complexes des ligands $\mathbf{Gal}^{al}\mathbf{P}_3$ et $\mathbf{Gal}^{Et}\mathbf{P}_3$ présentent la même conformation du ligand quel que soit le cation métallique [14], et que la seule différence mis à part la nature du cation métallique entre les deux complexes est la présence du groupement OMe en 1 dans le ligand $\mathbf{Gal}^{dOMe}\mathbf{P}_3$, c'est l'effet anomérique qui est vraisemblablement à l'origine de la différence de conformation entre les deux ligands dans les structures cristallines des complexes. En effet, si le ligand $\mathbf{Gal}^{dOMe}\mathbf{P}_3$ était en conformation ${}^1C_4$ dans le complexe, le groupement OMe serait en position équatoriale, et il n'y aurait donc pas d'effet anomérique stabilisant.

Les complexes présentent un métallacycle à six chaînons M/O4/C4/C5/C6/O6. Comme

[14] Cette propriété a été vérifiée également pour les glycoligands décrits dans le cadre de cette thèse.

en chimie organique,ce sont les cycles à six chaînons qui présentent la plus grandes variété de conformations possible et les plus grandes énergies conformationnelles. Les conformations les plus stables sont les conformations chaise, ce qui a été vérifié par une étude statistique dans la base de données du *Cambridge Crystallographic Data Centre*[170, 171]. Dans le cas du complexe $[\mathrm{Co}(\mathbf{Gal}^{\mathrm{it}}\mathbf{P}_3)]^{2+}$, la conformation chaise ${}^1C_4$ implique un angle dièdre très proche de 60° pour O4-C4-C5-C6[15]. Cette valeur est compatible avec une conformation chaise pour le métallacycle M/O4/C4/C5/C6/O6. En revanche, dans le complexe $[\mathrm{Ni}(\mathbf{Gal}^{\mathrm{dOMe}}\mathbf{P}_3)]^{2+}$, l'effet anomérique implique une conformation présentant un angle dièdre proche de 0° pour O4-C4-C5-C6, qui implique une conformation bateau pour le métallacycle M/O4/C4/C5/C6/O6. Autrement dit, si l'on suppose que la conformation observée dans la structure cristalline est la conformation la plus stable du complexe en solution, la stabilisation par l'effet anomérique du groupement OMe est suffisante pour modifier la nature de la conformation de plus basse énergie à la fois du cycle pyrannosique *et* du métallacycle à 6 chaînons dans le complexe.

Pour ces deux ligands, les essais de complexation avec d'autres cations métalliques n'ont pas abouti à l'isolation de solides cristallins. Considérant que le fait d'isoler des complexes contenant des conformations défavorables du ligand introduit une contribution ΔU_{comp} (voir paragraphe 1.7) défavorable à la complexation, ceci pourrait être expliqué par une stabilité réduite des complexes.

2.4.2 Complexes du ligand $\mathbf{LyxP}_3$

Le ligand $\mathbf{LyxP}_3$, qui est centré sur un cycle furannosique, a permis d'isoler des complexes mononucléaires des cations divalents de Fe (spin fort), Co (spin fort), Ni, Cu et Zn en appliquant les protocoles décrits ci-dessus. Dans le cas du Mn(II), nous n'avons pas observé de précipitation lors de la synthèse du complexe en partant du nitrate correspondant. Nous avons néanmoins pu isoler un complexe de Mn(II) par diffusion sur plusieurs semaines à 6°C de vapeurs d'éther de *tert*-butyle et de méthyle dans le mélange réactionnel.

Les structures cristallines (figure 2.8) ont montré que les complexes de Fe, Co, Ni, Zn et Cu présentent un nombre de coordination de 6 avec liaison au métal de tous les groupements éther de picolyle, alors que le complexe de Mn présente un nombre de coordination de 7, avec une molécule d'eau complétant la sphère de coordination[16].

Une sélection de distances et d'angles décrivant les structures est présentée dans les tableaux 2.3 (Mn) et 2.4 (Fe, Co, Ni, Zn, Cu).

[15] En conformation chaise, tous les angles dièdre du cycle sont de 60°. En conformation bateau, deux des angles dièdre sont de 0°.

[16] En raison du rayon cristallin de 0,96 Å du cation du Mn(II) spin fort, l'heptacoordination n'est pas rare pour les complexes de cet ion. Une recherche dans la base de données cristallographique du *Cambridge Crystallographic Data Centre* a révélé que, parmi les cations divalents des métaux 3*d*, c'est pour le manganèse que le plus de structures cristallographiques ont été déposées dans la base de données.

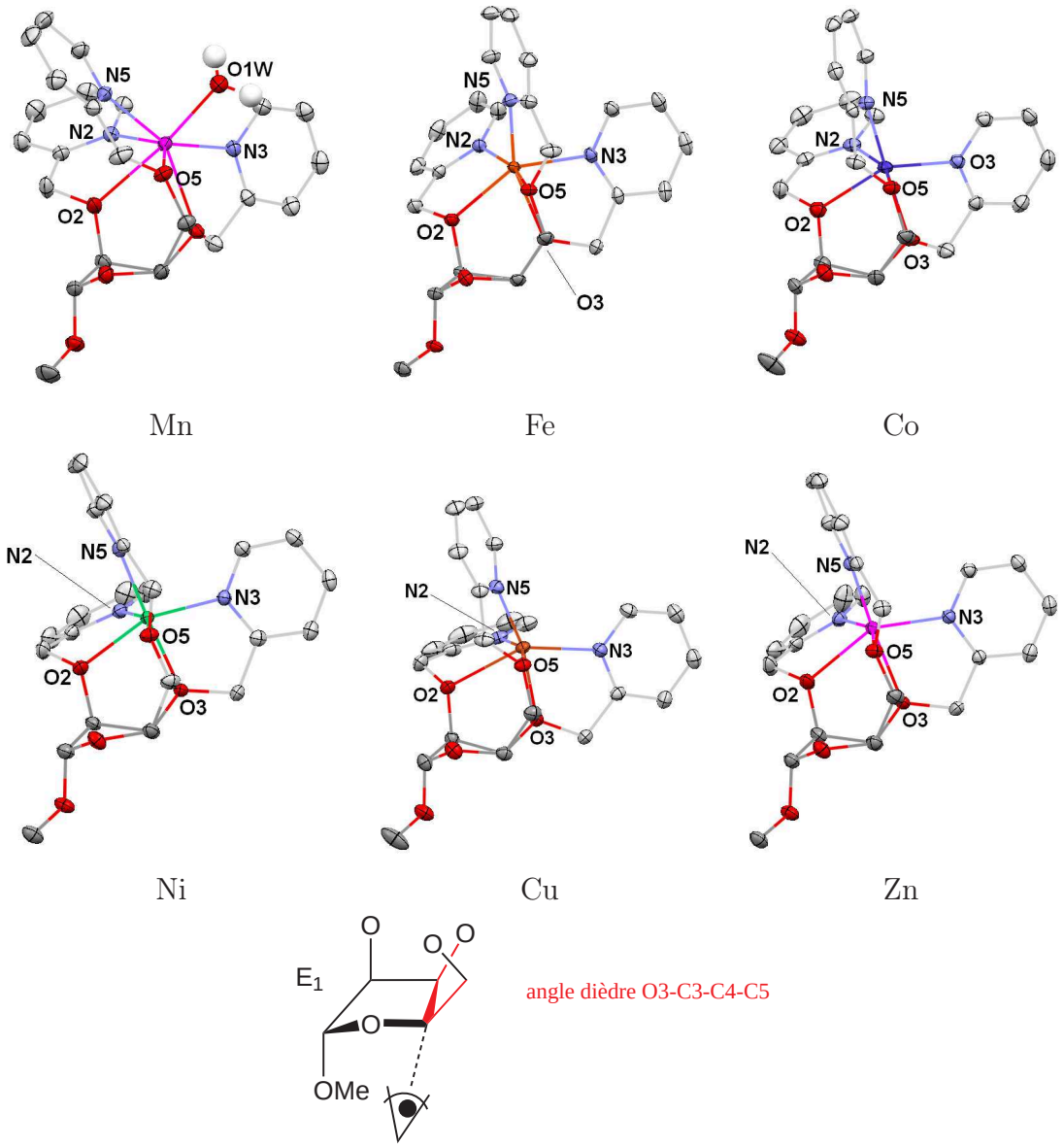


Fig. 2.8 – Structures cristallines des complexes du ligand **LyxP**$_3$. Les contre-ions et les atomes d'hydrogène de **LyxP**$_3$ ont été omis par souci de clarté. Les atomes sont représentés comme des ellipsoïdes d'agitation thermique avec un probabilité de 50%. Les complexes cationiques sont représentés avec la liaison C1-OMe en verticale dans le plan de la feuille et avec la liaison C4-C5 perpendiculaire à ce dernier. L'œil indique l'orientation des vues des structures.

Les structures cristallines des complexes contiennent un cycle lyxofurannose dans une conformation intermédiaire entre E_1 et ${}^2T_1$ (voir section 2.4.4). Cette conformation de cycle permet la proximité spatiale des oxygènes O2, O3 et O5 nécessaire à l'obtention d'un édifice mononucléaire tout en ayant une stabilisation par l'effet anomérique du groupement OMe qui

Mn-O2	2,352(2)	O2-Mn-O3	68,7(1)	O1W-Mn1-O3	116,4(1)
Mn-O3	2,320(2)	O3-Mn-O5	74,7(1)	O1W-Mn1-O5	80,7(1)
Mn-O5	2,272(2)	O2-Mn-O5	74,9(1)	N2-Mn-N3	85,5(1)
Mn-N2	2,297(2)	O_n-Mn-N_n (moy.)	70,8	N2-Mn-N5	87,0(1)
Mn-N3	2,271(2)	O1W-Mn1-N2	129,0(1)	N3-Mn-Mn5	149,5(1)
Mn-N5	2,250(2)	O1W-Mn1-N3	81,7(1)		
Mn-O1W	2,212(2)	O1W-Mn1-N5	80,3(1)	O3-C3-C4-C5	13,6(3)

Tab. 2.3 – Distances (Å) et angles (°) de liaison dans $[Mn(\mathbf{LyxP}_3)]^{2+}$ dans les cristaux de $[Mn(\mathbf{LyxP}_3)(H_2O)](PF_6)_2.2^tBuOMe$.

	Fe	Co	Ni	Cu	Zn
O2	2,177(2)	2,142(2)	2,120(2)	2,346(2)	2,224(1)
O3	2,109(2)	2,055(2)	2,040(2)	2,049(2)	2,131(1)
O5	2,173(2)	2,100(2)	2,067(2)	2,041(2)	2,204(1)
moy.	**2,153**	**2,099**	**2,075**	**2,145**	**2,186**
N2	2,152(2)	2,121(2)	2,067(2)	2,006(2)	2,092(2)
N3	2,115(2)	2,064(2)	2,039(2)	2,158(2)	2,051(2)
N5	2,162(2)	2,092(2)	2,030(2)	1,966(2)	2,074(2)
moy.	**2,143**	**2,092**	**2,045**	**2,043**	**2,072**
O2-M-O3	72,0(1)	75,8(1)	78,2(1)	73,4(1)	72,7(1)
O3-M-O5	80,5(1)	79,8(1)	85,9()	84,8(1)	79,0(1)
O2-M-O5	93,5(1)	87,1(1)	81,6()	81,7(1)	79,0(1)
angles chélates O,N (moy.)	74,6	76,2	79,1	80,0	76,6
angles N-M-N (moy.)	94,7	99,4	100,0	104,7	103,3
angle dièdre O3-C3-C4-C5	-0,4(3)	5,8(3)	15,0(3)	9,6(3)	11,8(3)

Tab. 2.4 – Distances (Å) et angles (°) de liaison métal-ligand dans les complexes du ligand $\mathbf{LyxP}_3$.

est en position axiale dans toutes les structures (en revanche, le substituant CH_2-O en 4 est en position pseudoaxiale, ce qui n'est pas favorable). La conformation E_1 implique également une petite valeur pour l'angle dièdre O3-C3-C4-C5 : dans toutes les structures cristallines, elle est inférieure à 20°. Comme cet angle dièdre est commun au cycle furannosique et au métallacycle à 6 chaînons M/O5/C5/C4/C3/O3, ce dernier se trouve dans une conformation bateau ${}^{O3,C5}B$. Les énergies conformationnelles des cycles chélates à 6 chaînons ont été calculées par des approches de type champ de force dans le cas de cycles chélate N,N à 6 chaînons dérivés de diamines cycliques pour divers de divers cations de transition monovalents, divalents et trivalents[172]. Dans le complexes de Co(III) la différence d'énergie conformationnelle chaise-bateau est de l'ordre de 16 kJ mol^{-1}[173]. Ces systèmes sont toutefois très différents

des glycocomplexes (natures des atomes coordonnants, absence de fusion de cycle...). Les structures des cations complexes avec un nombre de coordination de 6 présentent toutes une chiralité hélicoïdale Λ pour les cycles chélates O,N des fonctions éther de picolyle. Elles sont représentées dans la figure 2.8. Dans le cas du complexe de Mn, la géométrie de coordination est difficile à décrire, comme il est habituel pour les structures présentant un nombre de coordination de 7[174][17]. Le polyèdre décrivant le mieux la structure est un prisme trigonal cappé avec les deux faces triangulaires du prisme définies par O1W, N5 et O5 d'une part, et N2, N3 et O3 d'autre part, et O2 (atome qui présente la distance de liaison au Mn la plus longue) étant l'atome cappant une face de type rectangulaire définie par O3, O5, N2 et N5. La molécule d'eau s'insère entre N3 et N5, à l'opposé du cycle furannosique.

L'évolution des distances de liaison M-N suit l'évolution des rayons cristallins des ions étudiés (voir plus haut, tableau 2.1) alors que l'évolution des distances de liaison M-O ne la suit pas. Ceci est une remarque qui vaut pour les complexes de tous les glycoligands et qui sera discutée dans la section 2.4.4).

2.4.3 Complexes du ligand MAGP$_3$

Des complexes du ligand **MAGP**$_3$ avec les cations divalents de Co (spin fort), Ni et Zn ont pu être isolés avec PF_6^- comme contre-ion. Les essais de cristallisation n'ont pas abouti avec le contre-ion ClO_4^-, ce qui est vraisemblablement dû à la taille plus réduite de ce dernier contre-ion par rapport à l'hexafluorophosphate, qui a une taille plus proche des complexes cationiques de **MAGP**$_3$, favorisant ainsi l'empilement dans un monocristal. Le complexe de cuivre a pu être isolé comme un solide polycristallin avec une microanalyse CHN satisfaisante, mais des cristaux de qualité suffisante pour l'étude par diffraction des rayons X n'ont pu être obtenus. Les structures des complexes, qui sont tous des stéréoisomères Λ, sont montrées dans la figure 2.9.

Dans les complexes, le ligand se trouve dans une conformation intermédiaire entre ^3E et $^3T_4$ (voir la section 2.4.4), ce qui permet de placer le groupement ether de picolyle en C3 en axial et le substituant CH_2-O-picolyle en C5 en équatorial. La position équatoriale pour ce groupement constitue sa position la plus stable[47, 48], comme nous l'avons mentionné lors de la discussion des complexes de **Gal**^{it}**P**$_3$ et **Gal**^{dOMe}**P**$_3$. De plus, cette conformation implique des valeurs proches de 60° pour l'angle dièdre O3-C3-C4-C5 qui sont compatibles avec une conformation chaise pour le métallacycle à six chaînons M/O3/C3/C4/C5/O5.

Le ligand **L-MAGP**$_3$ a été utilisé pour synthétiser le complexe de Co(II) énantiomère du complexe [Co(**MAGP**$_3$)]$(PF_6)_2$ (figure 2.9).

[17] La variabilité dans la géométrie des complexes de Mn(II) heptacoordonnés avec des ligands pyridine/amine/éther est illustrée par les résultats d'une étude récente de Mohamadou *et al.*[175].

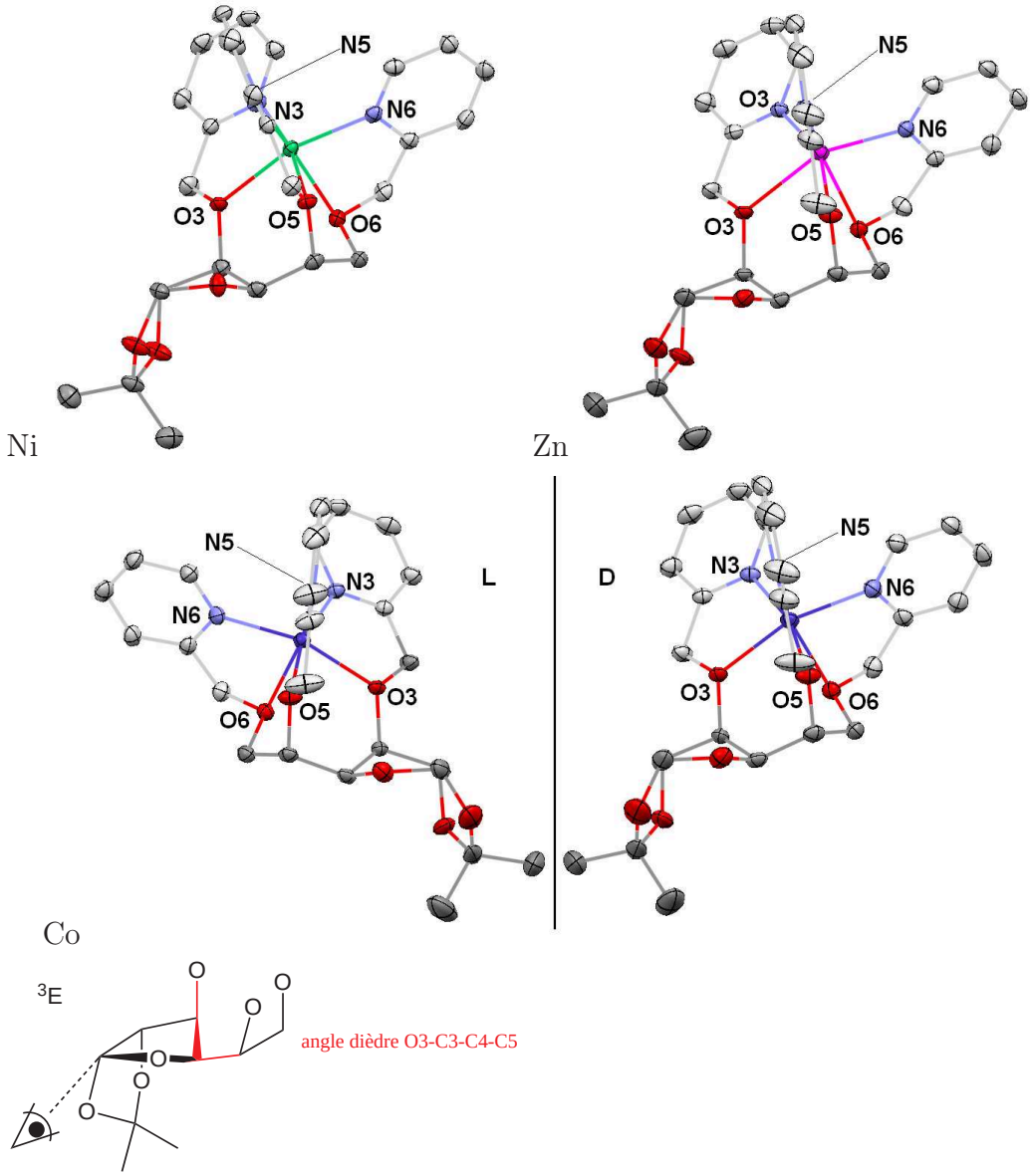


Fig. 2.9 – Structures cristallines des complexes du ligand MAGP$_3$. Les contre-ions et les atomes d'hydrogène de MAGP$_3$ ont été omis par souci de clarté. Les atomes sont représentés comme des ellipsoïdes d'agitation thermique avec une probabilité de 50%. Les complexes cationiques sont représentés avec la liaison C3-O3 en verticale dans le plan de la feuille et avec la liaison C1-C2 perpendiculaire à ce dernier. L'œil indique l'orientation des vues des structures.

	Co	Ni	Zn
O3	2,149(2)	2,143(2)	2,320(2)
O5	2,018(2)	1,989(2)	2,030(2)
O6	2,184(2)	2,150(2)	2,291(2)
moy.	**2,117**	**2,094**	**2,214**
N3	2,039(2)	2,013(3)	2,084(3)
N5	2,095(2)	2,046(3)	2,014(2)
N6	2,125(2)	2,053(3)	2,102(3)
moy.	**2,054**	**2,037**	**2,067**
O3-M-O5	86,6(1)	78,5(1)	80,1(1)
O5-M-O6	77,2(1)	80,2(1)	75,0(1)
O3-M-O6	78,1(1)	88,3(1)	73,6(1)
angles chélates O,N (moy.)	77,3	79,1	76,0
angles N-M-N (moy.)	98,5	98,9	103,3
angle dièdre O3-C3-C4-C5	-42,6(5)	-42,6(4)	-41,3(4)

Tab. 2.5 – Distances (Å) et angles (°) de liaison métal-ligand dans les complexes du ligand **magP**$_3$.

2.4.4 Tendances structurales

Nous pouvons décomposer le site de chélation des glycocomplexes triéther en deux parties : d'une part, un ensemble de trois atomes d'oxygène présentant une certaine rigidité puisque certains d'entre eux sont liés à un cycle furannosique ou pyrannosique, d'autre part, des groupements picolyle pouvant varier de position et pouvant s'adapter dans une certaine mesure aux variations du rayon cristallin des ions complexés. L'enroulement des fonctions éther de picolyle définit une chiralité hélicoïdale Λ ou Δ. La configuration des cycles chélates O,N peut être décrite selon les descripteurs λ et δ[135], mais cette description ne présente que peu d'intérêt en raison de la faible amplitude de *puckering* de ces cycles. Des structures semblables pour des polyamines cycliques achirales fonctionnalisées avec des groupements picolyle ont été déterminées pour des complexes de Ni(II) publiés par Hegetschweiler *et al.*, à la différence près que ces ligands achiraux n'induisent pas, bien évidemment, d'excès énantiomérique en faveur de l'un ou l'autre des enroulements[106].

L'examen des valeurs des angles de coordination de tous les glycocomplexes étudiés montre que la sphère de coordination est plus ouverte du côté des pyridines, en raison de la coordination de chélates O,O et O,N à 5 chaînons présentant un angle de morsure (*bite angle*) inférieur à 90° et de la disposition obligatoirement faciale des atomes d'oxygène dans les complexes.

La coordination faciale par trois oxygènes neutres rencontrée dans la famille des glycoligands ressemble à celle observée dans les complexes des polyols cycliques (voir l'introduction, section 1.4). Un site consistant en un *cis*-diol avec la participation d'un groupement hydroxyméthyle exocyclique avait été postulé dans le cas de l'α-D-lyxofurannoside de méthyle et du 2,5-anhydro-D-galactitol[34], bien que ceci n'ait jamais été détecté cristallographiquement. Un tel site conduit à un cycle chélate à six chaînons. Il a été montré que la présence d'un tel cycle favorisait la chélation de cations métalliques d'un rayon inférieur à celui qui est le plus adapté pour la complexation par des cycles à cinq chaînons (voir la section 1.7 et les références [24, 105]). Ainsi, les polyols qui contiennent un site de coordination 1,3,5-triaxial (3 cycles chélates à six chaînons) peuvent coordonner de facialement des cations d'un rayon cristallin plus petit que celui des cations correspondant aux préférences géométriques du site axial-équatorial-axial (3 cycles chélates à 5 chaînons). La famille de polyols contenant le site 1,3,5-triaxial forme des complexes même avec des cations de métaux 3*d* de petit rayon cristallin[105, 19].

À cause des ces propriétés des ligands de type polyol cyclique, il n'existe aucune structure cristalline publiée dans la base de données *Cambridge Crystallographic Data Centre* contenant le site axial-équatorial-axial complexé à un cation de métal de transition *3d*, alors que des exemples de complexes de lanthanides caractérisés par diffraction des rayons X (avec des nombres de coordination supérieurs à 6) avec un tel site ont été publiés (voir la référence

[176] et les références incluses pour les complexes 1:1 D-ribose-lanthanides). En revanche, 10 structures cristallines contenant le site 1,3,5-triaxial dans des ligands complexés à travers des atomes d'oxygène non chargés à des cations de métaux de transition, ou à des cations de rayons cristallins similaires (Mg[177, 178], Fe[179], Co[180], Ni[181, 182], Cu[181, 182], Zn[182]) ont été publiées.

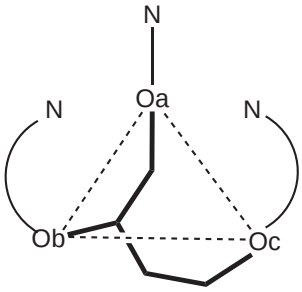
Afin de comparer le site de chélation des complexes de polyols avec celui des glycocomplexes triéther avec les différents métaux, les observables cristallographiques à utiliser sont les distances entre les oxygènes liés au métal. En effet, celles-ci sont liées à la rigidité conformationnelle du ligand.

Pour les glycocomplexes, les distances interoxygène sont présentées dans le tableau 2.6. Afin de comparer les différentes structures entre elles, nous avons appliqué une nomenclature basée sur l'idée que le site chélatant des glycoligands est dérivé du 1,2,4-butanetriol (illustrée dans la partie gauche du tableau 2.6).

Dans les structures de complexes polyol-cation métallique citées ci-dessus, le polyol fournit une face du polyèdre de coordination du cation métallique ayant la forme d'un triangle quasi-équilatéral avec une valeur moyenne des distances interoxygène de 2,82 Å (écart-type 0,05Å). Les distances interoxygène mesurées dans les structures de glycocomplexes sont comparables à celles mesurées dans les structures cristallines de ces complexes de polyols à site de coordination 1,3,5-triaxial. Les deux structures de glycocomplexes présentant la plus grande similitude avec les polyols au niveau de la valeur moyenne et de la dispersion des distances interoxygène sont celles des complexes contenant les ligands les moins conformationnellement contraints $\mathbf{Gal}^{\mathrm{dOMe}}\mathbf{P}_3$ et $\mathbf{Gal}^{\mathrm{it}}\mathbf{P}_3$, ce qui revient à affirmer que les autres glycoligands exercent un plus grand contrôle sur la géométrie de coordination.

D'après les données présentées dans les tableaux 2.6, pour un ligand donné dans le trio $\mathbf{Gal}^{\mathrm{al}}\mathbf{P}_3$, $\mathbf{Gal}^{\mathrm{Et}}\mathbf{P}_3$ et $\textbf{MAG}\mathbf{P}_3$, les complexes, quel que soit le cation métallique, les distances entre paires d'oxygènes $\mathrm{O}_i\mathrm{O}_j$ sont très proches (variation de l'ordre de quelques centièmes d'Å d'un complexe à l'autre). La même remarque peut être faite pour les paramètres de *puckering* (présentés dans 2.7) qui ne varient que peu pour tous les complexes dont nous avons résolu la structure cristalline. Pour les complexes du ligand $\textbf{MAG}\mathbf{P}_3$, le descripteur symbolique de conformation change, mais les conformations restent très proches, comme en témoigne la faible variation de ϕ.

En revanche, dans les complexes du ligand $\mathbf{LyxP}_3$, les distances sont très variables, en particulier la distance Oa-Oc (qui correspond à la distance entre O2 et O5 selon la nomenclature standard pour cette molécule). Cette variabilité traduit vraisemblablement une versatilité accrue du ligand $\mathbf{LyxP}_3$ par rapport aux autres ligands étudiés. Ce n'est peut être donc pas une coincidence que ce soit avec ce ligand que le plus grand nombre de complexes métalliques mononucléaires aient étés isolés sous forme cristalline.



	Oa-Ob	Oa-Oc	Ob-Oc	**Moyenne**
MAGP$_3$				
Co	2,624	2,752	2,858	**2,745**
Ni	2,623	2,764	2,880	**2,756**
Zn	2,639	2,761	2,808	**2,736**
LyxP$_3$				
Fe	2,519	3,169	2,767	**2,818**
Co	2,580	2,922	2,668	**2,723**
Ni	2,625	2,735	2,773	**2,711**
Zn	2,583	2,765	2,816	**2,721**
Cu	2,637	2,879	2,759	**2,668**
Gal^{al}P$_3$				
Co[152]	2,704	2,814	2,686	**2,735**
Ni[153]	2,689	2,812	2,703	**2,735**
Zn[151]	2,694	2,819	2,694	**2,736**
Gal^{Et}P$_3$				
Co[152]	2,627	2,977	2,701	**2,768**
Ni[153]	2,638	2,937	2,728	**2,768**
Zn[151]	2,627	2,967	2,694	**2,763**
Gal^{dOMe}P$_3$				
Ni	2,698	2,768	2,849	**2,771**
Gal^{it}P$_3$				
Co	2,744	2,864	2,665	**2,758**

Tab. 2.6 – Comparaison des distances interoxygène (Å) des complexes hexacoordonnés des glycoligands.

	QT(Å)	ϕ(°)	**Descripteur**[a]
MAGP$_3$			
Co	0,366(3)	292,5(5)	${}^{3}E$
Ni	0,355(2)	299,3(5)	${}^{3}T_4$
Zn	0,352(2)	290,4(5)	${}^{3}T_4$
LyxP$_3$			
Mn	0,374(2)	54,8(3)	${}^{2}T_1$
Fe	0,361(2)	44,2(3)	E_1
Co	0,410(2)	47,4(3)	E_1
Ni	0,355(2)	64,5(4)	${}^{2}T_1$
Zn	0,352(2)	60,0(3)	${}^{2}T_1$
Cu	0,421(3)	52,7(4)	${}^{2}T_1$

	QT(Å)	Θ(°)	ϕ(°)	**Descripteur**[a]
Gal^{al}P$_3$				
Co	0,492(6)	129,3(7)	78,7(9)	${}^{5}H_4$
Ni	0,467(8)	130,1(10)	76,1(13)	${}^{5}H_4$
Zn	0,471(2)	130,6(9)	80,8(10)	${}^{5}H_4$
Gal^{Et}P$_3$				
Co	0,655(4)	98,1(4)	355,4(4)	${}^{0,3}B$
Ni	0,650(10)	97,5(10)	355,0(10)	${}^{0,3}B$
Zn	0,652(3)	98,0(3)	355,6(3)	${}^{0,3}B$
Gal^{it}P$_3$				
Co	0,553(2)	176,7(2)	83(3)	${}^{1}C_4$
Gal^{dOMe}P$_3$				
Ni	0,718(4)	89,5(3)	16,5(3)	${}^{0,3}T$

[a] Conformation idéale la plus plus proche

Tab. 2.7 – Paramètres de *puckering* pour les glycocomplexes triéther.

Distances de liaison

Dans le cadre de l'analyse des propriétés de coordination d'une famille de ligands, l'évolution des distances métal-ligand en fonction de la nature du cation métallique est un paramètre qui peut permettre d'apprécier les préférences de coordination (liées au rayon cristallin du cation métallique et à d'éventuelles distorsions aux géométries canoniques) associées aux ligands de cette famille. Les distances de liaison métal-$N_{pyridine}$ et métal-$O_{éther}$ en fonction de la nature de l'élément métallique sont présentées dans la figure 2.10.

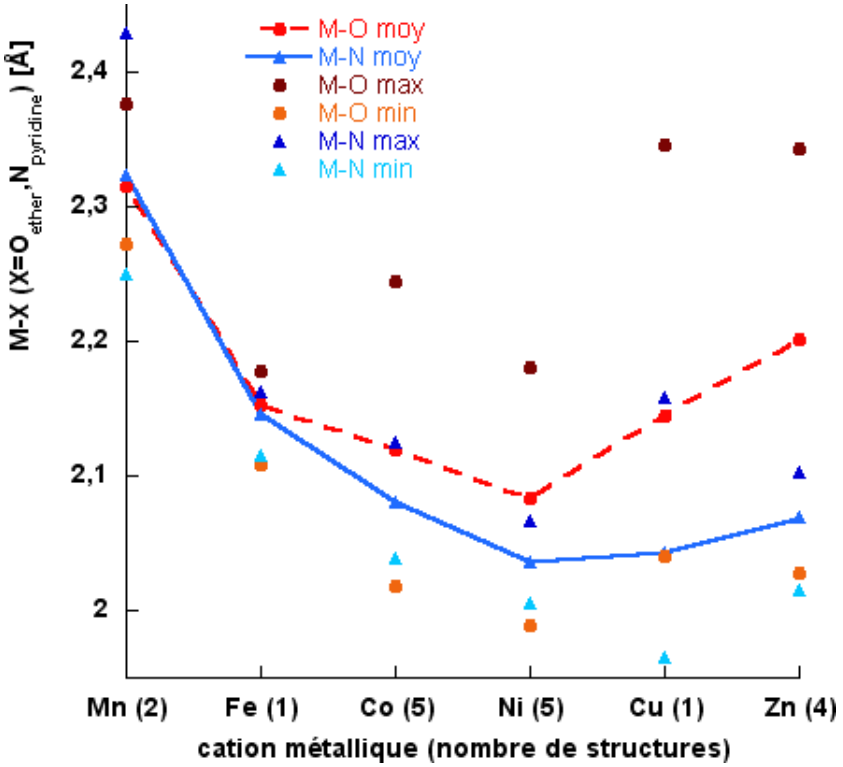


Fig. 2.10 – Variation des distances de coordination dans la famille des glycocomplexes triéther présentant un site de coordination de type 1,2,4-butanetriol fonctionnalisé en fonction de la nature du cation métallique.

Les distances métal-oxygène et métal-azote diminuent de Mn à Ni conformément à la diminution des rayons cristallins des cations divalents à spin fort de ces métaux (voir tableau 2.1). Les distances moyennes répertoriées dans la base de données du CCDC[18] pour les liaisons cation métallique-$O_{éther}$ et cation métallique-$N_{pyridine}$ sont répertoriées dans le tableau 2.8.

[18]Toutes les recherches dans la base de données du *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) ont été réalisées avec le logiciel Conquest version 1.9 et les statistiques ont été visualisées avec le logiciel Vista[183].

Cation [a]	M-O	n_{struct} (n_{dist})	M-N	n_{struct} (n_{dist})
Mn(II)	2,286 (0,088)	38 (179)	2,334 (0,077)	21 (74)
Fe(II)	2,170 (0,077)	38 (62)	2,203 (0,057)	383 (701)
Co(II)	2,182 (0,102)	80 (123)	2,152 (0,066)	77 (288)
Ni(II)	2,136 (0,080)	108 (185)	2,106 (0,069)	292 (185)
Cu(II)	2,12 ; 2,40[b]	128 (188)	2,01 ; 2,12[b]	211 (575)
Zn(II)	2,226 (0,098)[c]	33 (76)	2,152 (0,055) [c]	155 (259)

Statistiques réalisées sur N_{struct} structures en considérant n_{dist} liaisons. [a] Spin fort pour Mn, Fe, Co ; nombre de coordination de 7 pour Mn et de 6 pour les autres éléments [b] Les valeurs ne présentent pas une distribution de type gaussien, et se regroupent autour des deux valeurs indiquées. Une déformation tétragonale étant associée à la configuration d^9 (effet Jahn-Teller), les deux valeurs notées correspondent aux distances respectivement raccourcies et allongées. [c] Ces valeurs ont été obtenues en excluant tous les complexes dans lesquels un ligand éther ou pyridine est faiblement coordonné (distance > 2,45 Å).

Tab. 2.8 – Statistiques dans la banque de données du CCDC concernant les distances de liaison M-O_{ether} et M-$N_{pyridine}$. Distances de coordination moyennes en Å, écart-type entre parenthèses, nombre de structures utilisé donné, nombre de distances entre parenthèses.

Nous pouvons voir, en comparant les distances répertoriées dans le tableau 2.8 avec les distances de coordination des structures cristallographiques des glycocomplexes présentés jusqu'ici (tableaux 2.4, 2.5 et 2.2), que les distances Co-N, Ni-N et Zn-N sont plus petites que les valeurs moyennes, ce qui indique une liaison relativement forte des pyridines au métal.

Les distances Mn-O, Co-O, Fe-O, sont proches de la moyenne des distances répertoriées dans le tableau 2.8. Les liaisons Ni-O sont plus courtes que les valeurs moyennes et sont proches des distances Ni-N, en accord avec le fait que le Ni(II) préfère une géométrie octaédrique avec le moins de distorsion possible. Dans le cas du Zn(II)[19], ion d^{10} n'ayant aucune préférence géométrique du fait de sa structure électronique, les liaisons M-O (qui sont proches de la valeur moyenne issue de l'étude statistique) sont sensiblement plus longues que les liaisons M-N : le zinc est plus proche des pyridines que des éthers, il n'est pas au milieu de la cavité du ligand (barycentre des atomes coordonnés).

Si l'on compare les rayons cristallins (tableau 2.1), on peut constater que les ions Zn^{2+} et Co^{2+} ont le même rayon cristallin à 0,01 Å près. Les différences de distance de liaison existant entre les glycocomplexes de Co^{2+} et les analogues contenant des ions Zn^{2+} ne peuvent donc pas s'expliquer par des effets stériques, mais les effets électroniques doivent bien sûr être pris en compte.

[19] Un écart important des valeurs de distances de liaison M-N et M-O est également observé dans le cas du complexe de cuivre $[Cu(\mathbf{LyxP}_3)]^{2+}$. Mais, comme on peut le voir dans le tableau 2.4, ce complexe présente une liaison Cu-O et une liaison Cu-N longue du fait de la distorsion selon Jahn-Teller.

Déformation vers le prisme trigonal

La géométrie de coordination trigonale prismatique n'est pas une des géométries prédites dans le cadre de la théorie VSEPR. Néanmoins, dans les complexes hexacoordonnés de diverses familles de ligands présentant une structure rigide plaçant de façon contrainte une partie des atomes de la sphère de coordination du cation métallique, diverses distorsions à la géométrie octaédrique idéale peuvent être observées, en particulier vers une géométrie de type prisme trigonal. Cette distorsion est une des déformations habituellement rencontrées dans le cas de complexes avec des ligands de type « cage »[184, 185, 186] mais également dans le cas d'amines cycliques fonctionnalisées par des fonctions hydroxyméthyle [187] ou picolyle[106][20] assurant une coordination de type facial. Dans le cas de ce dernier exemple, la distorsion est causée par le fait que les atomes d'azote des groupes picolyle n'ont pas la possibilité de se placer aux positions idéales de l'octaèdre car les distances N_{amine}-$N_{pyridine}$ sont limitées par les possibilités de déformation des distances et angles de liaison des atomes séparant les deux azotes. Comme pour des distances métal-ligand identiques, la distance **d'** dans un complexe de type prisme trigonal est inférieure à la distance **d** séparant deux atomes coordonnés aux sommets d'un octaèdre (figure 2.11), cette limitation se traduit par la distorsion de la géométrie de coordination d'octaédrique vers trigonale prismatique.

Les glycoligands présentent obligatoirement un mode de coordination facial des 3 atomes d'oxygène du site de chélation. De façon analogue à ce qui a été décrit ci-dessus la distance O-N au sein d'une fonction éther de picolyle d est contrainte (d =2,66 ± 0,08 selon une analyse de la base de donnée du CCDC portant sur 180 distances dans 83 structures cristallines). Ceci se traduit par des angles chélates O-M-N inférieurs à 90° (voir les tableaux 2.2, 2.4 et 2.5) et à une distorsion de la géométrie vers le prisme trigonal. Celle-ci peut être quantifiée par l'utilisation des angles azimutaux. Ces derniers sont définis comme l'angle entre le triangle formé par les atomes d'une face triangulaire du polyèdre de coordination et celui défini par les atomes de la face opposée (encart dans le tableau 2.9). Dans l'octaèdre, les angles azimutaux sont tous égaux à 60°. Dans le prisme trigonal, en revanche, il n'y a que deux faces triangulaires, avec un angle azimutal de 0°. Dans le cas de structures des glycocomplexes, nous nous sommes intéressés à l'angle de rotation de la face définie par les azotes de pyridines par rapport à la face définie par les éthers liés au métal. Du fait de la distorsion, il n'est pas possible de définir rigoureusement un angle azimutal pour une de ces faces, mais on peut utiliser des valeurs moyennes définies pour chaque fonction éther de picolyle (voir l'encart de la table 2.9).

La distorsion vers le prisme trigonal a également des effets électroniques. Des énergies de stabilisation du champ cristallin (ESCC) peuvent être calculées pour les différentes géométries de coordination[188]. Dans le cas des cations à spin fort, La déstabilisation est plus

[20] Valable à plus forte raison les analogues imine[188].

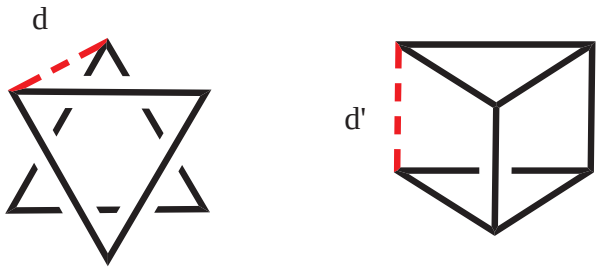
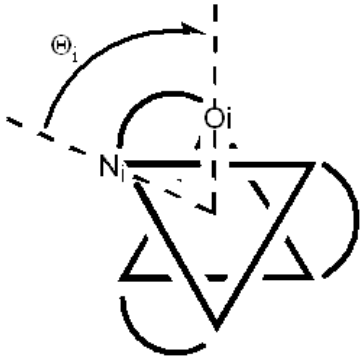


Fig. 2.11 – Comparaison des géométries de coordination octaédrique et trigonale prismatique.



	Fe	Co	Ni	Zn
MAGP$_3$		34,8	41,0	33,6
LyxP$_3$	28,7	32,4	42,1	35,6
Gal^{al}**P**$_3$		43,7	45,9	43,4
Gal^{Et}**P**$_3$		42,1	45,2	42,2
Gal^{it}**P**$_3$		43,8		
Gal^{dOMe}**P**$_3$			48,2	

Tab. 2.9 – Angles azimutaux moyens Θ_{moy} (°) pour les glycocomplexes à site de coordination de type 1,2,4-butanetriol et définition des angles Θ_i.

grande pour le Ni(II) que pour le Co(II) et est nulle pour le Mn(II), le Fe(II) et le Zn(II) (ce raisonnement ne s'applique pas au cas du Cu(II) puisque la géométrie la plus stable pour ce dernier ion est tétragonale du fait de la distorsion attendue selon le théorème de Jahn-Teller). Les valeurs des angles azimutaux moyens calculés pour les glycocomplexes discutés jusqu'ici sont présentées dans la table 2.9.

Nous pouvons constater que, pour tous les complexes, il existe une distorsion vers le prisme trigonal, et que, pour un ligand donné, celle-ci est moindre pour les complexes de Ni(II), ce qui peut s'expliquer en invoquant le petit rayon cristallin de ce cation (table 2.1) et le fait que la géométrie trigonale prismatique soit électroniquement défavorisée pour celui-ci. Le fait que les complexes de Co(II) et de Zn(II) (cations de rayon cristallin quasi-identique) présentent des angles Θ_{moy} similaires pour un ligand donné laisse penser que l'origine de la distorsion est essentiellement due au ligand et que la contribution électronique est négligeable. Des angles azimutaux de l'ordre de 40° ne sont pas choquants en comparaison de ce qui est habituellement observé pour des complexes de 3 ligands bidentes rigides. Voir la section

suivante pour une comparaison avec les complexes du ligand **RibP**$_3$.

2.5 Complexes du ligand RibP$_3$

`Cette section correspond à des résultats non publiés qui seront communiqués ultérieurement`

`This section contains unpublished results that will be communicated subsequently`

2.6 Complexe de Co(II) du ligand ManP$_3$Bn[189]

Le ligand **ManP$_3$Bn**, n'ayant aucune contrainte conformationnelle particulière, possède une conformation chaise $^4C_1$ de plus basse énergie (elle permet d'avoir, à la fois, la fonction OMe en axial, ce qui est favorable en termes d'effet anomérique et le nombre maximal de substituants en position équatoriale) Pour lier simultanément tous les éthers de picolyle (en formant, entre autres, un cycle chélate à 7 chaînons), il faudrait déformer le cycle vers une conformation bateau pour approcher l'ether de picolyle en O6 de ceux se trouvant en O4 et O3[21].

Quand nous avons réalisé la réaction de complexation avec le ligand **ManP$_3$Bn**, nous n'avons obtenu de précipité avec aucun des cations métalliques étudiés. Dans le cas du Co(II), l'évaporation lente de la solution contenant les cations Co(II) et le ligand a permis l'isolation de cristaux roses. La structure cristalline a révélé un cation de Co(II) en géométrie quasi-octaédrique avec une coordination partielle du ligand[22]. Seules les fonctions éther de picolyle en 2 et 3 sont liées au Co. La sphère de coordination est complétée par deux molécules d'eau dans une disposition *cis* (figure 2.12).

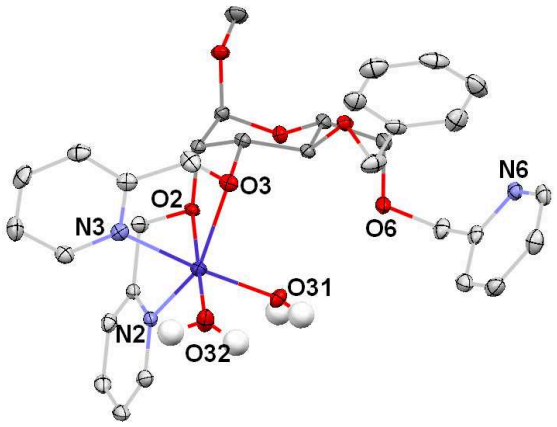


Fig. 2.12 – Structure de l'unité cationique [Co(**ManP$_3$Bn**)(H$_2$O)]$^{2+}$dans les cristaux de [Co(**ManP$_3$Bn**)(H$_2$O)$_2$](ClO$_4$)$_2$.H$_2$O. Les ellipsoïdes sont dessinés au niveau de probabilité de 50%.

Les distances et angles de liaison présentés dans la figure 2.10 mettent en évidence le fait que les oxygènes des molécules d'eau liées se trouvent plus proches du Co que les oxygènes de fonctions éther. L'examen des valeurs des angles de coordination montre que la distorsion par

[21] Ceci a été suggéré par des études préliminaires de modélisation moléculaire.

[22] L'analyse par spectroscopie IR mis en évidence la présence de deux bandes C=N à 1610 et 1598 cm^{-1}. La bande au plus faible nombre d'onde pourrait être associée au groupement picolyle non coordonné.

rapport aux valeurs de 90° attendues pour la géométrie octaédrique idéale est moindre que celle observée pour les autres glycocomplexes triéther. Ces deux constatations s'expliquent aisément par le fait que les molécules d'eau sont des ligands monodentes dont la position n'est pas contrainte par l'inclusion dans un cycle chélate. Ce complexe est un des rares exemples de complexe de Co(II) *cis*-diaqua cristallisé [190, 191, 192, 193].

Co-O2	2,203(1)	O2-Co-O3	76,0(1)
Co-O3	2,163(1)	O2-Co-N2	76,2(1)
Co-N2	2,074(2)	O3-Co-N3	77,1(1)
Co-N3	2,133(2)	O32-Co-O31	94,0()
Co-O31$_{H_2O}$	2,046(1)	N2-Co-N3	92,6(1)
Co-O32$_{H_2O}$	2,046(1)	O31-Co-N2	91,7(1)
		O32-Co-N3	86,8(1)

Tab. 2.10 – Distances (Å) et angles (°) de liaison dans $[Co(\mathbf{ManP_3Bn})(H_2O)_2]^{2+}$dans les cristaux de $[Co(\mathbf{ManP_3Bn})(H_2O)_2](ClO_4)_2.H_2O$.

Dans la structure, la conformation du ligand est $^4C_1$. Le ligand est donc vraisemblablement dans sa conformation la plus stable dans les cristaux. L'amplitude de *puckering* du ligand dans le complexe et celle obtenue à partir de la structure cristalline de l'α-D-mannopyrannoside de méthyle[194, 195] sont comparables (respectivement 0,53 Å et 0,55 Å).

L'azote N6 n'étant pas engagé dans la coordination, il est libre de participer à un réseau de liaisons hydrogène qui implique également trois autres molécules d'eau présentes dans la formule du composé. La pyridine contenant N6 participe également à une interaction d type π-stacking avec la pyridine contenant N2. Ces deux interactions sont montrées dans la figure (voir aussi l'article [189] pour une description quantitative et détaillée des interactions intermoléculaires). Des travaux récents ont montré que la contribution aux interactions π-π à la stabilité du réseau cristallin peuvent ne pas être négligeables[196].

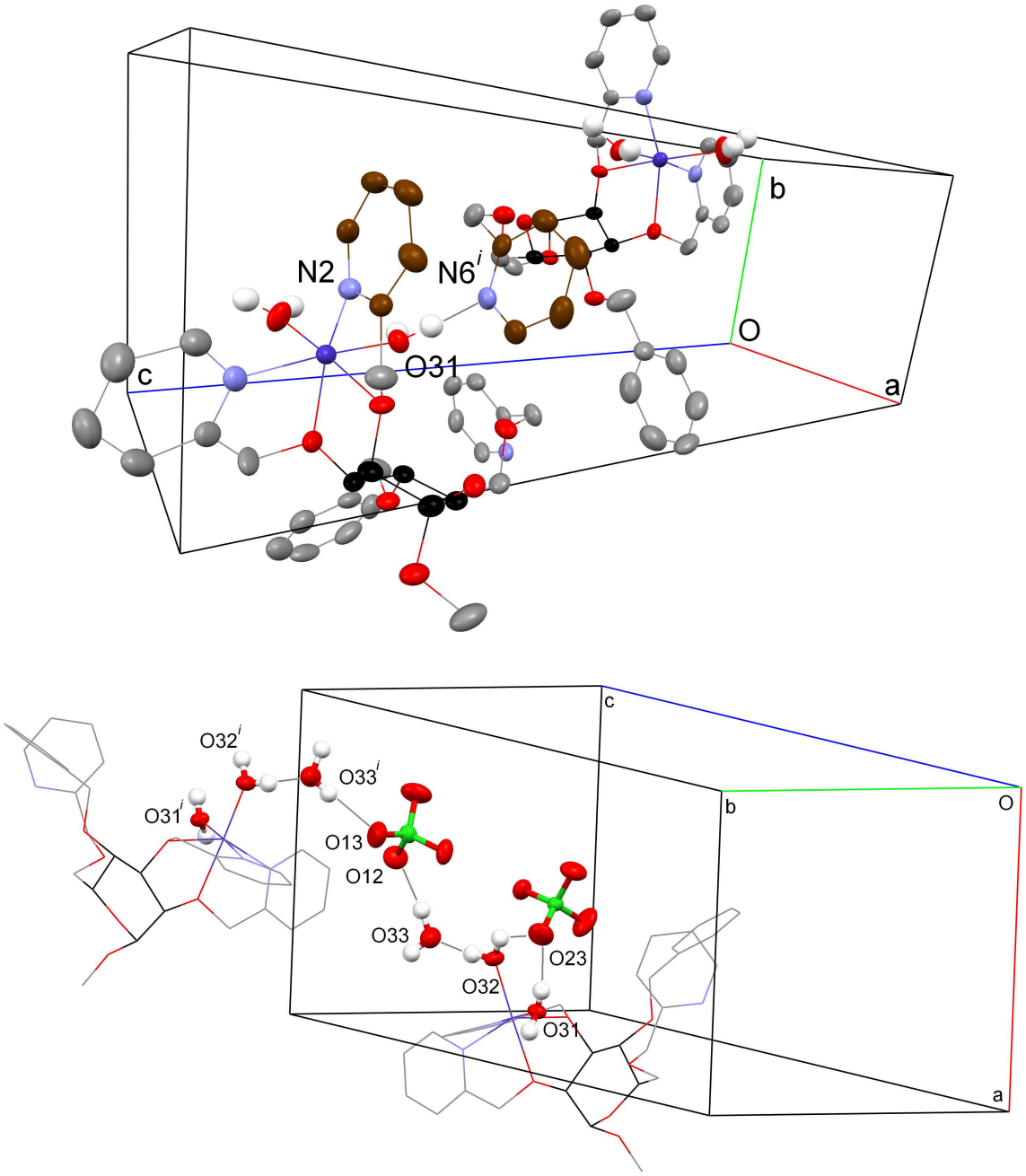


Fig. 2.13 – Gauche : vue partielle de la structure de [Co(**ManP$_3$Bn**)(H$_2$O)$_2$](ClO$_4$)$_2$.H$_2$O (les atomes d'hydrogène autres que ceux des molécules d'eau coordonnées et les anions ClO$_4^-$ ont été omis par souci de clarté) montrant les interactions π-π impliquant la pyridine non coordonnée contenant N6. [Code de symétrie : (i) -x + 2, y + $\frac{1}{2}$, -z + $\frac{3}{2}$]. Droite : vue partielle de la structure de [Co(**ManP$_3$Bn**)(H$_2$O)$_2$](ClO$_4$)$_2$.H$_2$O montrant le réseau de liaisons hydrogène reliant deux complexes cationiques [Code de symétrie : (i) x - $\frac{1}{2}$, -y + $\frac{3}{2}$, -z + 2]. Les ellipsoïdes sont dessinés au niveau de probabilité de 80%.

2.7 Titrages UV-visible

Nous avons étudié le processus de complexation en solution. Pour cela, nous avons utilisé le suivi de l'évolution des bandes $d - d$ du Co(II), du Ni(II) et du Cu(II) lors de titrages de solutions d'un sel de ces cations métalliques par une solution du glycoligand. Les réactions observées sont instantanées par rapport à l'échelle de temps de la spectroscopie d'absorption UV-visible, comme il était attendu pour des cations labiles vis-à-vis de l'échange de ligands.

2.7.1 Co(II) et Cu(II)

`Cette section correspond à des résultats non publiés qui seront communiqués ultérieurement`

`This section contains unpublished results that will be communicated subsequently`

2.7.2 Ni(II)

Dans le cas des complexes de Ni(II), nous avons observé des points isobestiques lors du titrage, prouvant ainsi que la réaction étudiée est bien un processus élémentaire Ni(II) + **L** → [Ni(**L**)]$^{2+}$pour **L** = MAG**P**$_3$, **RibP**$_3$, **Gal**^{al}**P**$_3$, **Gal**^{Et}**P**$_3$ et **LyxP**$_3$ (pour ce dernier ligand entre 0 et 0,7 équivalents, voir plus bas).

Le spectre UV-visible des complexes de Ni(II) présente 3 transitions $d-d$ permises de spin entre le proche infrarouge et le proche ultraviolet. Il s'agit, en symétrie octaédrique, des transitions $^3A_{2g} \rightarrow^3 T_{2g}$ (proche IR), $^3A_{2g} \rightarrow^3 T_{1g}(F)$ (vers 700 nm) et $^3A_{2g} \rightarrow^3 T_{1g}(P)$ (vers 400 nm)[166]. La structure de la transition $^3A_{2g} \rightarrow^3 T_{1g}(F)$ observée pour les spectres du nitrate de Ni(II) dans l'EtOH (tracé bleus dans la figure 2.14) est due au couplage spin-orbite mélangeant les termes $^3T_{1g}$(F) et ^1E_g, qui sont proches en énergie à la valeur du champ de ligands du complexe de départ[166]. En modifiant légèrement la valeur du champ de ligands lors de la formation du glycocomplexe, l'épaulement associé à la transition $^3A_{2g} \rightarrow^1 E_g$ diminue en intensité (mélange de termes moins efficace par le couplage spin-orbite), rendant ainsi observables des points isobestiques lors des titrages. Les titrages sont présentés dans la figure 2.14 pour les ligands MAG**P**$_3$, **LyxP**$_3$ et **RibP**$_3$.

Dans le cas des ligands MAG**P**$_3$ et **RibP**$_3$, les points isobestiques sont maintenus de 0 à 1 équivalent et les ajouts de la solution du ligand au-delà de 1 équivalent ne résultent qu'en une dilution de la solution titrée. Dans le cas du ligand **LyxP**$_3$, le point isobestique n'est maintenu que jusqu'à 0,7 équivalents, par la suite l'absorbance augmente jusqu'à plus de deux équivalents de ligand. Ce comportement peut être attribué à la formation d'une espèce en solution autre que le complexe [Ni(**LyxP**$_3$)]$^{2+}$. Celle-ci pourrait être un complexe de composition [Ni(**LyxP**$_3$)$_2$]$^{2+}$. Cette différence de comportement pour le ligand **LyxP**$_3$ pourrait s'expliquer par deux constatations. Premièrement, le ligand **LyxP**$_3$ forme un métallacycle à 6 chaînons en conformation bateau dans les structures des complexes [M(**LyxP**$_3$)]$^{2+}$ (voir la section 2.4.2). Deuxièmement, la préorganisation de la sphère de coordination est moindre par rapport aux autres glycoligands discutés, comme le montre la variation des distances interoxygène, en particulier la distance O2-O5, dans les complexes de ce ligand (voir la section 2.4.4).

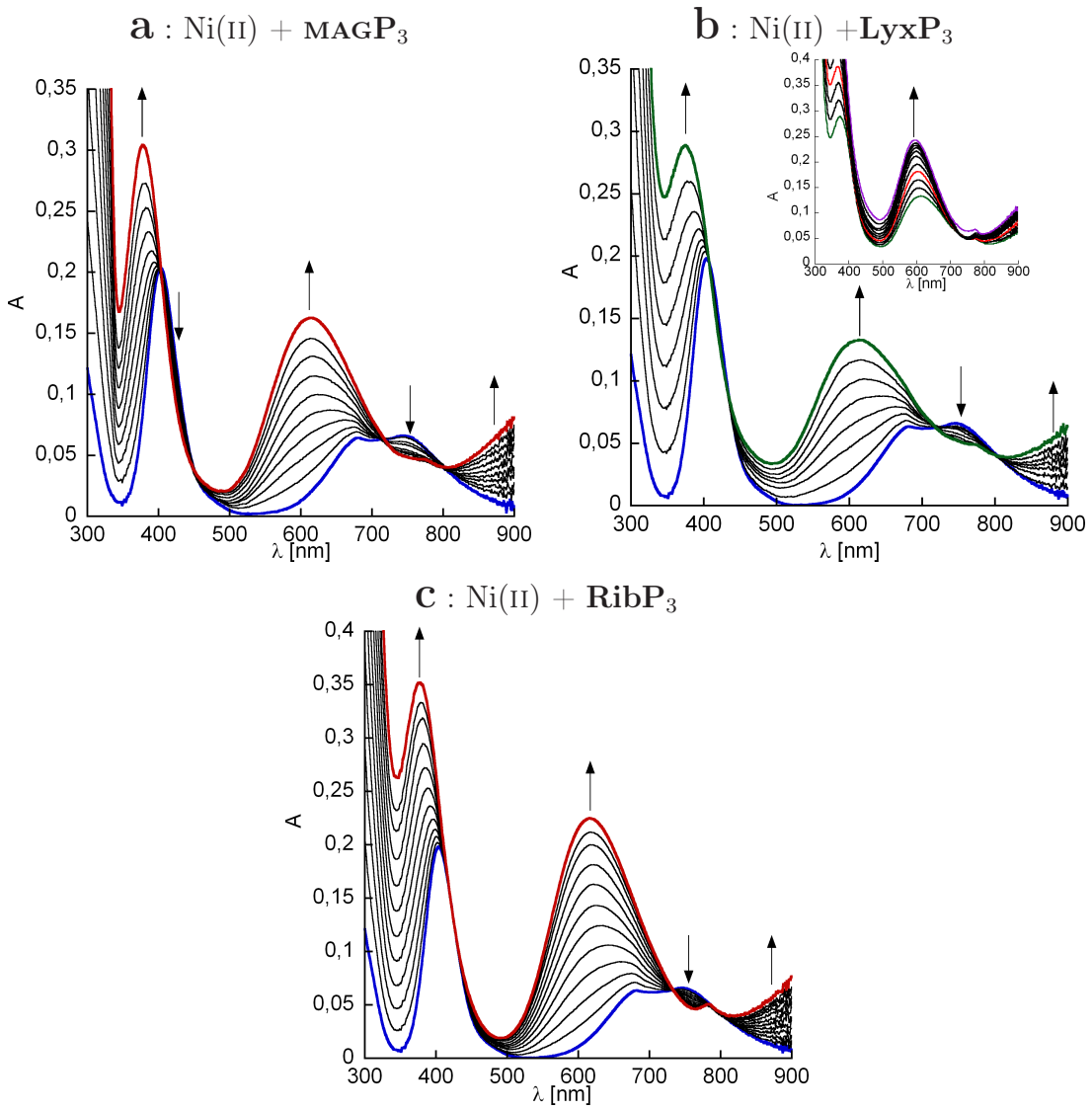


Fig. 2.14 – **a** : titrages UV-visible d'une solution de $Ni(NO_3)_2.6H_2O$ 10^{-2} mol L^{-1} dans l'éthanol absolu **a** : par le ligand **MAGP**$_3$, **b** : par le ligand **LyxP**$_3$, **c** : par le ligand **RibP**$_3$. L'absorbance est corrigée de la dilution. Les tracés présentés vont de 0 éq. (bleu) à 1 éq. (rouge) pour les titrages avec **MAGP**$_3$ et **RibP**$_3$. Dans le cas du titrage avec **LyxP**$_3$, le tracé correspondant à l'ajout de 0,7 éq. de ligand est présenté en vert. Le titrage de 0,7 à 2 éq. (tracé violet) est présentée dans l'encart. Pour les titrages avec **MAGP**$_3$ et **RibP**$_3$, des ajouts de ligand au-delà de 1 éq. ne résultent en aucun changement mis à part la dilution.

2.8 Dichroïsme circulaire

La spectroscopie de dichroïsme circulaire[197] a pour objet de mesurer la différence d'absorption par un échantillon de la lumière présentant une polarisation circulaire gauche ou droite. Cet effet se nomme l'effet Cotton, d'après le nom du physicien qui l'a étudié en premier. Si l'échantillon présente un excès d'une des formes énantiomères d'un composé chiral, l'absorption des deux lumières polarisées circulairement est (légèrement) différente. Bien que les spectrophotomètres modernes mesurent directement une différence d'absorbance, les données brutes sont habituellement présentées, pour des raisons historiques, sous la forme d'ellipticité en millidegrés[23].

Le dichroïsme circulaire, défini comme la différence d'absorption entre les lumières polarisées circulairement gauche et droite, est relié par la relation 2.1 à l'ellipticité. La loi de Beer-Lambert peut être utilisée pour calculer une différence entre les coefficients d'extinction molaire pour les deux lumières polarisées circulairement (relation 2.2).

$$\Delta A = A_l - A_r = \frac{\theta[millideg]}{32\,982} \tag{2.1}$$

$$\Delta\epsilon = \epsilon_l - \epsilon_r = \frac{\Delta A}{C\,l} \tag{2.2}$$

Bien que les méthodes modernes de chimie quantique aient permis de calculer, dans certains cas, des spectres de dichroïsme circulaire en accord avec l'expérience (voir par exemple [198]), le dichroïsme circulaire est essentiellement utilisé en chimie de coordination pour établir des corrélations empiriques entre les données mesurées et la structure de l'environnement chiral d'un cation métallique (qui dépend de la conformation des cycles chélates autour de celui-ci)[199, 200, 201]. Par exemple, le dichroïsme circulaire a été utilisé pour déterminer la chiralité hélicoïdale du complexe de cobalt(III) de la 1,2-*l*-propanediamine (*l*-pn) $[Co(l\text{-pn}_3)]^{3+}$, par comparaison avec le dichroïsme circulaire de la forme Δ du complexe correspondant avec le ligand 1,2-éthanediamine (en) $[Co(en_3)]^{3+}$[197].

Dans ce contexte, nous avons mesuré les spectres de dichroïsme circulaire (CD) dans les bandes d-d des glycocomplexes de Co(II) et de Ni(II) des ligands **LyxP**$_3$, **MAGP**$_3$, **Gal**^{al}**P**$_3$, et **Gal**^{Et}**P**$_3$: pour ces ligands, l'isostructuralité des complexes cristallisés pour un ligand donné quel que soit le cation divalent est une indication forte en faveur d'une diastéréosélectivité de la réaction de complexation. Nous avons voulu déterminer, dans le cadre de cette famille de ligands de type 1,2,4-butanetriol fonctionnalisés, s'il existe des relations structure-réponse en CD.

[23] Sachant que toute lumière polarisée peut être considérée comme la somme de deux composantes polarisées circulairement gauche et droite, l'ellipticité est définie par la relation : $tan\theta = \frac{E_r - E_l}{E_r + E_l}$ avec E_r et E_l qui sont les normes des vecteurs de champ électrique de la lumière circulairement polarisée droite et gauche, respectivement.

2.8.1 Complexes de Co(II)[154]

Les complexes de Co(II) des glycoligands ainsi que des ligands acycliques **glyP**$_3$ et **bu3OP**$_3$ présentent, dans leur spectre d'absorption visible, une bande associée à des transitions d-d centrée vers 500-520 nm. Dans les complexes de cobalt(II) de symétrie O_h, cette bande est due à la transition $^4T_{1g}(F) \rightarrow ^4 T_{1g}(P)$[166]. Les valeurs des coefficients d'extinction molaire ϵ qui lui sont associés sont de l'ordre de 50 mol^{-1} L cm^{-1}. Les valeurs de ϵ sont de l'ordre de 40 mol^{-1} L cm^{-1} et de 30 mol^{-1} L cm^{-1} pour les complexes des ligands acycliques **bu3OP**$_3$ et **glyP**$_3$, respectivement. Les valeurs légèrement plus faibles pour les complexes des ligands acycliques peuvent s'interpréter en considérant que les glycoligands imposent des distorsions plus grandes à la géométrie pseudo-octaédrique du complexe. Cette bande présente des effets Cotton variables selon la nature du glycocomplexe. Les spectres d'absorption dans le visible sont présentés dans la figure 2.15 et les spectres de dichroïsme circulaire sont présentés dans la figure 2.16.

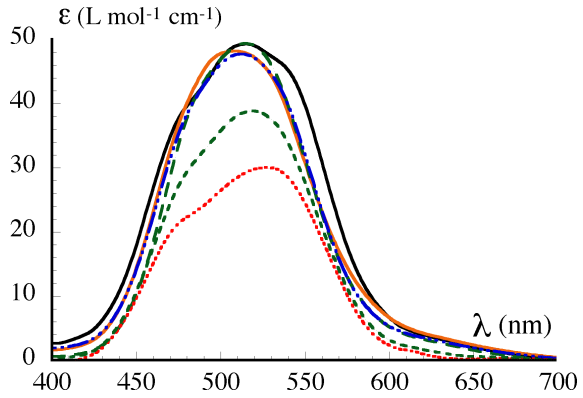


Fig. 2.15 – Spectres d'absorption dans le visible des complexes de Co(II) des glycoligands de type 1,2,4-butanetriol fonctionnalisé et des ligands acycliques **bu3OP**$_3$ et **glyP**$_3$. Le code de couleur utilisé est le même que dans la figure 2.16. Concentration de mesure : environ 10^{-2} mol L^{-1}, solvant : EtOH/acétone 1 : 1.

Les spectres présentés sont ceux de solutions issues de la dissolution d'échantillons cristallins de complexes. Les solutions issues du mélange de quantités équimolaires du ligand et de nitrate de Co(II) présentent la même signature dichroïque. Ceci indique que les solutions étudiées sont vraisemblablement à l'équilibre (voir le paragraphe 2.8.3). Comme il était attendu, la solution du complexe du ligand achiral **glyP**$_3$ ne présente pas d'effet Cotton. De même, les spectres des complexes énantiomères des ligands **MAGP**$_3$ et **L-MAGP**$_3$ présentent des spectres de dichroïsme circulaire de même intensité et de signe opposé (encart de la figure 2.16).

Pour les complexes des ligands chiraux, nous remarquons dans la figure 2.16 qu'il existe

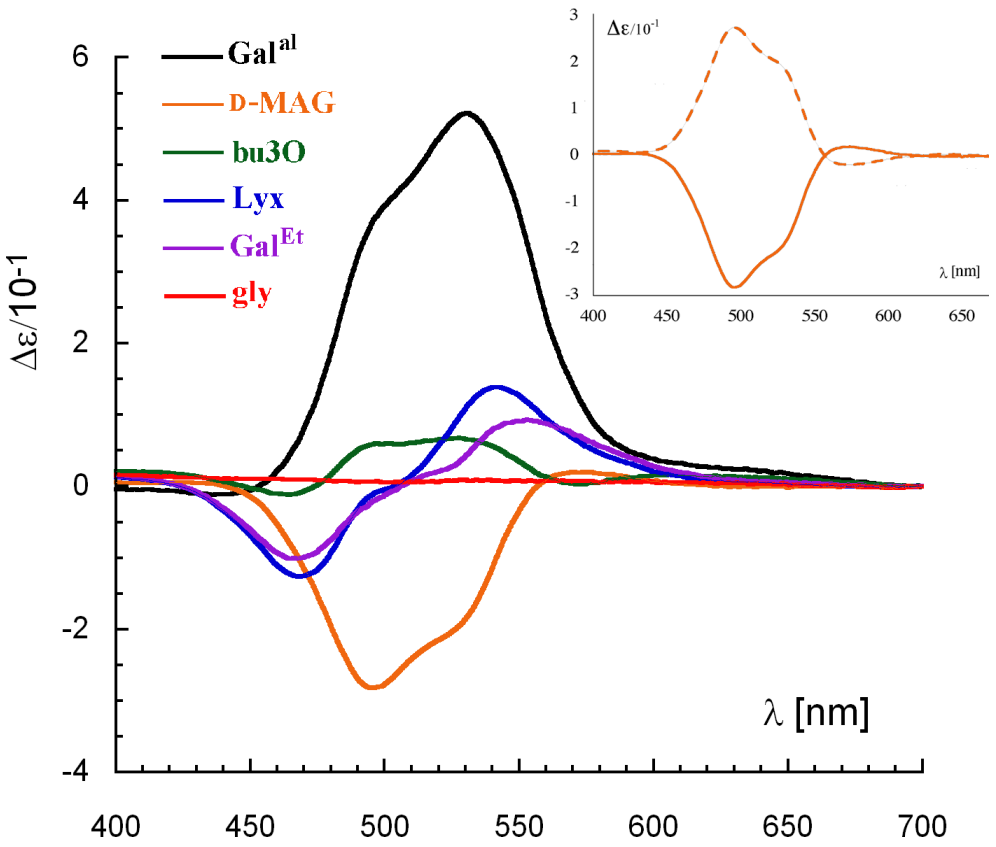


Fig. 2.16 – Spectres de dichroïsme circulaire des complexes de Co(II) des glycoligands de type 1,2,4-butanetriol fonctionnalisé et des ligands acycliques **bu3OP**$_3$ et **glyP**$_3$. Concentration de mesure : environ 10^{-2} mol L^{-1}, solvant : EtOH/acétone 1 : 1.

plusieurs motifs dans le signal de dichroïsme circulaire. En particulier, le signal peut se présenter comme :

– deux contributions de même signe[24], positives (L-**MAGP**$_3$, **Gal**^{al}**P**$_3$ et **bu3OP**$_3$: type +I),
– deux contributions de même signe, négatives (**MAGP**$_3$, type -I),
– deux contributions de signe opposé (**LyxP**$_3$ et **Gal**^{Et}**P**$_3$, type II)

Afin de vérifier s'il est légitime de chercher des corrélations structure cristalline-réponse en dichroïsme circulaire, nous avons également mesuré les spectres de CD des complexes à l'état solide (pastilles de KBr contenant des échantillons cristallins broyés). Comme d'autres études[131, 129], nous avons utilisé les résultats des analyses de dichroïsme circulaire en phase solide de façon qualitative, l'intensité du signal n'étant pas reproductible entre deux mesures. Pour chaque glycocomplexe, la superposition du spectre de CD réalisé à l'état solide avec le spectre du complexe en solution est présentée dans la figure 2.17. Même si les signaux ne sont pas parfaitement superposables avec des différences dans la position des signaux et

[24]Le fait qu'il y ait deux contributions est mis en évidence par la forme de la bande laissant apparaître un épaulement.

leur intensité relative, le fait que le motif du spectre est globalement le même dans les deux conditions étudiées est mis en évidence par ces mesures.

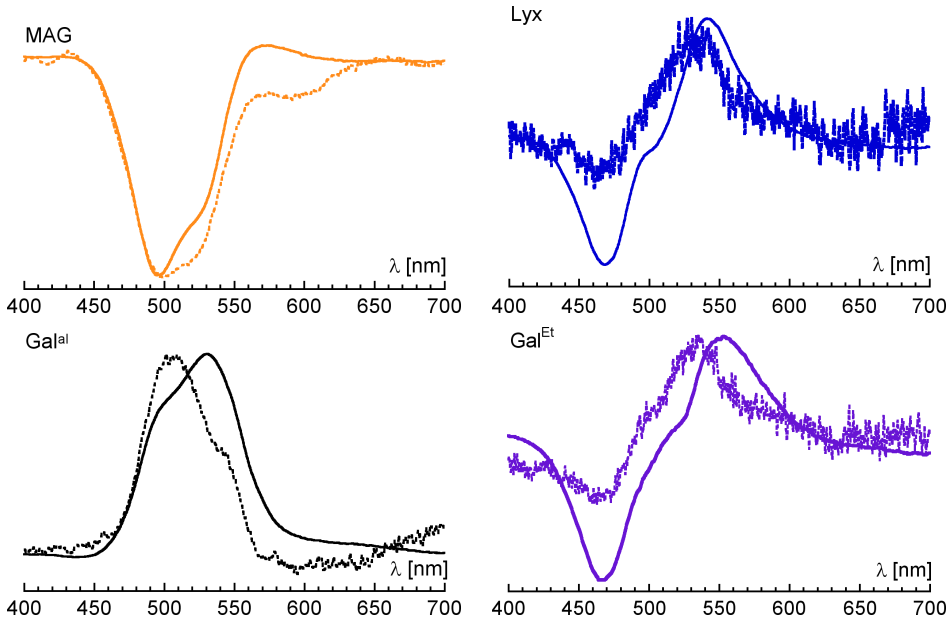


Fig. 2.17 – Complexes de Co(II) : superpositions des spectres de dichroïsme circulaire réalisés en solution pour des échantillons de cristaux redissous (traits pleins) et en phase solide (pastille de KBr contenant environ 10% en masse de cristaux de sel de glycocomplexe broyé, traits discontinus).

Les caractéristiques de dichroïsme circulaire ainsi qu'un rappel des paramètres structuraux des complexes de Co(II) sont présentés dans le tableau 2.11. Parmi les éléments auxquels nous pouvons nous intéresser dans la structure des glycocomplexes afin de caractériser le motif du signal dichroïque, la conformation du métallacycle à 6 chaînons qui est présent dans tous les complexes attire notre attention. Il y a également 4 métallacycles à 5 chaînons dans les complexes associés à un chélate O,O et à 3 chélates O,N. Ces derniers cycles ne dominent vraisemblablement pas la conformation du complexe métallique car ils présentent une énergie conformationnelle moindre que des cycles à 6 chaînons. De plus, les cycles chélates O,N (groupements éther de picolyle) contiennent 2 atomes ayant une hybridation sp^2, ce qui restreint leur liberté conformationnelle.

Le cycle chélate à 6 chaînons, défini par la liaison de O3 et O5 de $\mathbf{LyxP_3}$ et des deux énantiomères de $\textbf{MAG}\mathbf{P_3}$, ou de O4 et O6 de $\mathbf{Gal^{al}P_3}$ et $\mathbf{Gal^{Et}P_3}$, présente une conformation différente dans les structures cristallines des composés (voir le tableau 2.11). Celle-ci est influencée par la conformation du cycle furannosique et pyrannosique car ces derniers sont fusionnés avec le cycle chélate à 6 chaînons (voir les valeurs des angles dièdre notés dans

Complexe	Cycle sucre	Δ/Λ	métallacycle	$\Delta\epsilon[10^{-1}molL^{-1}cm^{-1}]$ (λ [nm])	Motif du signal
$[Co(\textbf{MAGP}_3)]^{2+}$	Fur, ${}^3E$	Λ	${}^{Co}C_{C4}$	$-2,82(495)$; $-2,0(520,$ép.[a]$)$	-I
$[Co(\textbf{L-MAGP}_3)]^{2+}$	Fur, E_3	Δ	${}^{Co}C_{C4}$	$2,76(495)$; $1,9(520,$ép.[a]$)$	+I
$[Co(\textbf{LyxP}_3)]^{2+}$	Fur, E_1	Λ	${}^{O3,C5}B$	$-1,26(468)$; $1,39(541)$	II
$[Co(\textbf{Gal}^{Et}\textbf{P}_3)]^{2+}$	Pyr, ${}^{O,3}B$	Λ	${}^{O4,C6}B$	$-1,01(466)$; $0,93(553)$	II
$[Co(\textbf{Gal}^{al}\textbf{P}_3)]^{2+}$	Pyr, ${}^5H_4$	Δ	${}^{Co}C_{C5}$	$5,21(531)$; $3,9(500,$ép.[a]$)$	+I
$[Co(\textbf{bu3OP}_3)]^{2+}$	–	?	C[b]	$0,58(493)$; $0,67(574,$ép[a]$)$	+I

[a] ép. : épaulement. [b] En l'absence de contrainte, le métallacycle est vraisemblablement en conformation chaise[170, 171].

Tab. 2.11 – Glycocomplexes de Co(II) : rappel de paramètres structuraux et caractéristiques des spectres de dichroïsme circulaire

les tableaux 2.4, 2.5). *Nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'une conformation bateau pour le cycle chélate à 6 chaînons (cas des complexes de* $\textbf{LyxP}_3$ *et* $\textbf{Gal}^{Et}\textbf{P}_3$*) résulte en un signal dichroïque de type II et que la conformation chaise résulte en un signal de type I (±I selon le complexe). Dans ce dernier cas, la chiralité hélicoïdale différente des chélates O,N (descripteur* Δ *pour* $[Co(\textbf{Gal}^{al}\textbf{P}_3)]^{2+}$ *et* Λ *pour* $[Co(\textbf{MAGP}_3)]^{2+}$*) peut expliquer pourquoi les spectres des complexes* $[Co(\textbf{MAGP}_3)]^{2+}$ *et* $[Co(\textbf{Gal}^{al}\textbf{P}_3)]^{2+}$ *présentent des signes opposés.* Les différents types de métallacycles peuvent être visualisés dans la figure 2.18. Dans le cas du ligand acyclique chiral $\textbf{bu3OP}_3$, un dichroïsme circulaire faible est enregistré. Le fait que ce signal soit du type I est cohérent avec le fait qu'en l'absence de contraintes imposées par la structure cyclique pyrannose ou furannose, le métallacycle est vraisemblablement en conformation chaise.

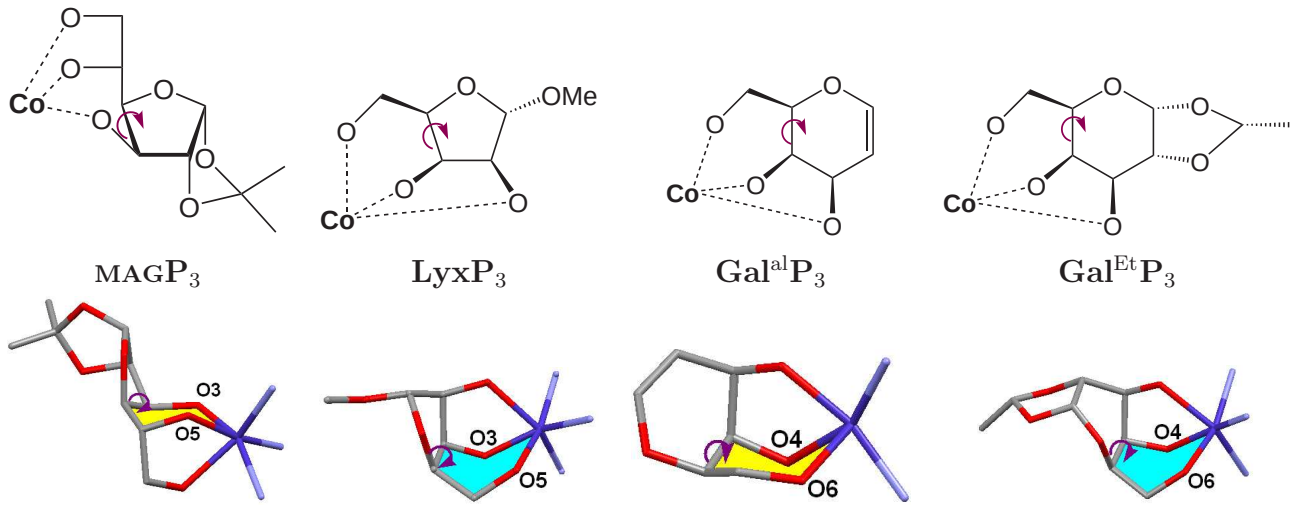


Fig. 2.18 – Métallacycles à six chaînons chaise (jaune) ou bateau (bleu clair) pour les glycocomplexes de Co(II) des ligands **LyxP**$_3$, **MAGP**$_3$, **Gal**^{al}**P**$_3$ et **Gal**^{Et}**P**$_3$.

2.8.2 Complexes de Ni(II)

Cette section correspond à des résultats non publiés qui seront communiqués ultérieurement

This section contains unpublished results that will be communicated subsequently

2.8.3 Hypothèse sur l'origine de l'induction asymétrique

Il a été mis en évidence dans la littérature que les complexes chiraux de type tris-chélate [M(**L**)$_3$], où **L** est un ligand bidente, peuvent se racémiser par la « torsion de Bailar » (parmi d'autres mécanismes)[202, 203][25]. Celle-ci est un mécanisme sans rupture de liaison faisant intervenir un état de transition de géométrie trigonale prismatique. Nous avons vu (section 2.4.4) que les glycocomplexes se trouvent dans une géométrie intermédiaire entre l'octaèdre et le prisme trigonal (distordus) et que les sphères de coordination sont plus ouvertes du côté des azotes que du côté des oxygènes liés (distances O-O plus courtes que les distances N-N dans les structures cristallines). Par analogie à ce qui a été publié dans le cadre des complexes de type tris-chélate, nous pouvons nous attendre à des structures configurationnellement labiles pour les glycocomplexes, puisque les deux caractéristiques que nous venons de relever ont été citées comme abaissant l'énergie de l'état de transition dans la torsion de Bailar[203]. Dans le cas des glycocomplexes, un mécanisme de type « torsion de Bailar » aboutirait à l'obtention d'un mélange de diastéréomères. On pourrait également envisager un mécanisme avec dissociation d'un atome coordonné (cations métalliques labiles). L'observation de signaux dichroïques qui n'évoluent pas dans le temps en solution nous indique que l'on se trouve soit à l'équilibre, soit dans une configuration cinétiquement inerte. Les caractéristiques structurales des glycocomplexes que nous venons de mentionner appuient fortement la première hypothèse. Autrement dit, le caractère diastéréosélectif de la réaction de complexation des glycoligands est vraisemblablement d'origine thermodynamique. Pour déterminer si nous avions une ou plusieurs espèces en solution, nous avons réalisé des étude de RMN des glycocomplexes de Zn(II) correspondant aux complexes de Co(II) et de Ni(II) étudiés par dichroïsme circulaire. Les spectres à température ambiante et basse température mettent en évidence la présence d'une seule espèce en solution, ce qui signifie que le glycoligand induit, en solution, un seul enroulement hélicoïdal des fonctions éther de picolyle[26]. Pour un exemple de spectre RMN-^{1}H de glycocomplexe, voir la section 2.9 (ligand **RibP**$_3$).

Nous avons mis en évidence que les différents glycoligands étudiés imposaient ou non la présence d'un métallacycle en conformation bateau à l'état solide et que ceci pouvait être corrélé au motif du signal de dichroïsme circulaire des complexes de Co(II) et de Ni(II). À l'aide des arguments développés plus haut, qui sont appuyés par les mesure de CD des cristaux broyés, nous pensons que le glycoligand induit, par un jeu d'interactions stériques des substituants avec la plateforme centrale, une différence d'énergie entre les enroulements Λ et Δ des groupements éther de picolyle.

[25] Les données supplémentaires associées à l'édition électronique de l'article de Rzepa et Cass[203] permettent de visualiser de façon interactive les différents processus de racémisation (`http://pubs.acs.org`).

[26] Ces résultats ont été obtenus par Jenny B. Waern (chercheur postdoctoral) pour les complexes de **LyxP**$_3$, **MAGP**$_3$ et **Gal**^{al}**P**$_3$.

Les trois groupements éther de picolyle sont enroulés dans le même sens, pour des raisons stériques évidentes. Toutefois, en analysant finement les structures cristallographiques, il apparaît que l'amplitude de l'enroulement n'est pas la même pour les trois fonctions éther de picolyle. En effet, la fonction portée par l'atome d'oxygène coordonné qui présente la distance M-O la plus grande est celle qui possède l'enroulement le plus marqué (celui-ci peut être quantifié par l'écart à 180° de l'angle de torsion C_{sucre}-O-C-$C_{pyridine}$). Cette propriété est vérifiée avec deux exceptions[27] dans l'ensemble des 18 structures cristallines des glycocomplexes à site de coordination de type 1,2,4-butanetriol fonctionnalisé décrites dans le cadre de cette thèse et de celle qui l'a précédée[151].

La proximité au cation métallique des différents oxygènes coordonnés dépend, comme nous l'avons mentionné précédemment dans le cadre de l'analyse des distances interoxygène (voir le tableau 2.6), de l'élasticité[109] conformationnelle des ligands. La nature des liaisons dans le groupement éther de picolyle impose, comme nous l'avons vu au paragraphe 2.4.4, une distorsion de la géométrie de coordination vers le prisme trigonal (distance O-N dans un groupement éther de picolyle insuffisante pour plaçer les deux atomes coordonnants au sommets d'un octaèdre). Il est donc plausible que l'azote coordonné de la groupements éther de picolyle portée par l'oxygène le plus distant du centre métallique ait la possibilité de présenter un enroulement plus important que celui des autres groupement. Par conséquent, nous pouvons émettre l'hypothèse que ce soit le sens de ce premier entroulement qui détermine la chiralité hélicoïdale du complexe. Pour les complexes des ligands **LyxP**$_3$, **MAGP**$_3$, **Gal**^{Et}**P**$_3$ et **Gal**^{al}**P**$_3$, ce sont respectivement les oxygènes en 2, 6, 3 et 4 qui sont les plus éloignés du centre métallique. Nous pouvons supposer que ce sont des facteurs stériques fins comme dans une étude très récente de Rieser *et al.*[143]. Dans cette dernière, le remplacement de deux oxygènes par deux soufres dans une paire de ligands isostériques a permis d'isoler une paire quasi-énantiomérique de complexes de zinc. Les auteurs ont expliqué ce résultat en étudiant leur système par modélisation moléculaire. Ils ont mis en évidence que la modification du sens de l'enroulement du ligand était dû au changement de l'importance relative de diverses interactions stériques induit par la longueur supérieure des liaisons C-S par rapport aux liaisons C-O. Dans notre cas, les hypothèses formulées ci-dessus sont en cours d'étude par modélisation moléculaire en collaboration avec le Dr. Nohad Gresh (Univ. Paris 5).

2.9 Étude RMN du ligand RibP$_3$ et de ses complexes

`Cette section correspond à des résultats non publiés qui seront communiqués ultérieurement`

[27] Dans ces deux cas, deux distances de coordination sont très proches (différence $< 0{,}02$ Å).

This section contains unpublished results that will be communicated subsequently

2.10 Étude thermodynamique de la formation des complexes de $RibP_3$ et $glyP_3$

Cette section correspond à des résultats non publiés qui seront communiqués ultérieurement

This section contains unpublished results that will be communicated subsequently

Chapitre 3

Glycoligands et glycocomplexes aminodésoxy

3.1 Synthèse de glycoligands pentadentes

3.1.1 Justification de la stratégie choisie

Tentatives d'introduction d'amines sur les glycoligands

Dans le chapitre précédent, nous avons détaillé comment les glycoligands triéther ont permis de mettre en évidence l'influence de la conformation du squelette monosaccharidique sur la chiralité hélicoïdale du complexe. Pour avoir des complexes semblables aux glycocomplexes triéther, tout en augmentant les constantes d'affinité pour les cations métalliques (ce qui serait d'intérêt pour d'éventuelles applications biologiques, voir chapitre 4), il semblerait suffisant de conserver le châssis sucré tout en remplaçant les fonctions éther par des fonctions plus coordonnantes, comme des amines.

En glycochimie, substituants aminés ont parfois été introduites sur des squelettes sucrés par oxydation d'une des positions de sucre en aldéhyde ou cétone suivie de la synthèse d'un oxime avec l'hydroxylamine puis sa réduction (voir par exemple [204]). La méthode la plus répandue reste toutefois l'esterification de la position à substituer pour donner un groupe partant de type ester sulfonique suivie de la substitution de ce dernier par l'ion azoture qui peut être réduit facilement en amine. Des stratégies de ce type ont été mises en œuvre pour la synthèse de dérivés diaminodidésoxy[205, 206, 207], triaminotridésoxy[206] et même tétraaminotétradésoxy[208] de configuration *galacto*(figure 3.1). Toutefois, ces stratégies ne sont pas exemptes de risques : les dérivés de type azoture sont réputés explosifs si $N_C < N_N$ ou si $(N_C + N_O)/N_N \leq 3$[209]. Or, c'est le cas d'intermédiaires dans toutes les synthèses citées précédemment puisque l'introduction de tous les azotures se fait classiquement sans procéder à des réductions pas-à-pas pour éviter d'avoir à manipuler des polyamines hygroscopiques et difficilement purifiables par chromatographie du fait de leur polarité et de leur aptitude à former des liaisons hydrogène. En dépit de ces difficultés expérimentales, nous avons tenté l'introduction simultanée de trois azotures sur un trimésylate D-*allo*[210] pour donner un dérivé triazoture de configuration L-*ido* (***13***). L'inspiration de cette tentative vient du fait que la substitution d'un mésylate intracyclique a été réalisée dans le cas du 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-α-D-allofurannose [205] mais est impossible dans le cas de l'épimère *gluco* pour cause de l'encombrement stérique de l'isopropylidène en 1,2.

Le derivé (***13***) a pu être obtenu par cette synthèse directe, mais le rendement est faible (19%), probablement du fait de son instabilité thermique (la réaction nécessite un chauffage à 150°C). Ce faible rendement rend cette voie synthétique impraticable. Par ailleurs, les procédures publiées consistent en l'introduction successive des fonctions azoture ce qui implique un grand nombre d'étapes de synthèse. Pour l'obtention des dérivés du dérivé polyazoture *galacto* présenté dans la figure 3.1, la synthèse est décrite en 12 étapes à partir du D-glucose. Nous avons donc abandonné nos recherches dans cette voie.

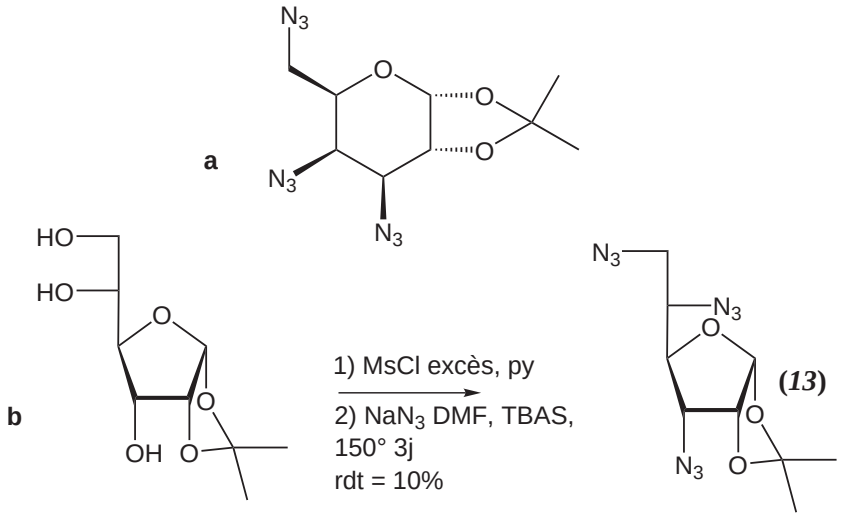


Fig. 3.1 – **a** : exemple de dérivé D-*galacto* polyazoture synthétisé par Meyer zu Reckendorf[206]. **b** : dérivé polyazoture synthétisé dans le cadre de ce travail.

Nous[1] avons ensuite entrepris la synthèse de ligands contenant une seule fonction amine apparentés au ligand MAGP$_3$. Les intermédiaires dans cette synthèse sont des monoazotures stables (d'après le critère d'explosivité vu plus haut) publiés. La synthèse se fonde sur la picolylation par transfert de phase du 6-azido-6-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-α-D-glucofurannose[211] et du 3-azido-6-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-α-D-glucofurannose[205] suivie de la réduction de l'azoture en groupement amine et de l'introduction du groupement picolyle sur l'amine ainsi déprotégée par amination réductrice (conditions d'hydrogénation catalytique pour ces deux dernières réactions). Les ligands obtenus sont présentés dans la figure 3.2.

Ces ligands n'ont pas permis l'isolation de complexes de métaux de transition. En particulier, ils ont montré une oxydation des fonctions amine qui a abouti à la dégradation du complexe (suivi par spéctrométrie de masse en mode électrospray). L'oxydation des amines secondaires médiée par le cation métallique a déjà été observée[212, 213]. Une possible solution pour réduire ce problème serait la méthylation des amines, mais cela aboutit à la diminution des constantes d'affinité pour les métaux[214, 215] (voir aussi la revue de Meyerstein[216]).

3.1.2 Glycoligands contenant une amine tertaire

Nous nous sommes donc tournés vers des ligands pentadentes dérivant de sucres contenant un fonction amine tertaire difonctionnalisée par des bases de Lewis. Nous appellerons ces ligands « glycoligands de aminoéther ». Dans ce cas, seules deux positions du châssis sucré

[1] La synthèse des glycoligands représentés dans la figure 3.2 a été réalisée lors du stage de magistère de Fabien Maillot.

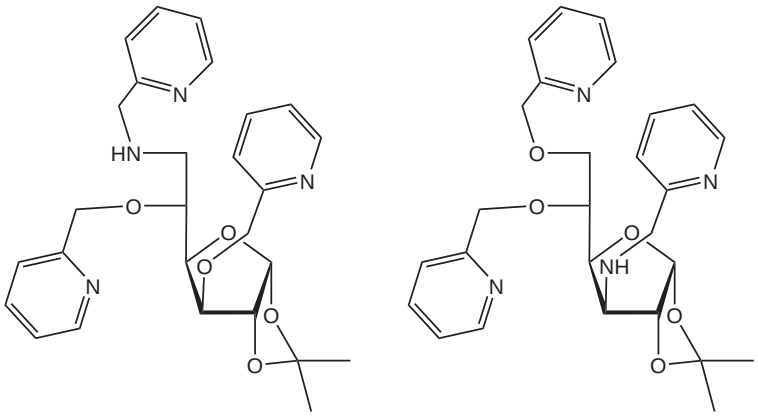


Fig. 3.2 – Glycoligands hexadentes contenant une fonction amine.

sont utilisées pour la chélation du cation métallique. Néanmoins, nous avons gardé une caractéristique-clé présente dans la famille précédente, à savoir la présence d'un métallacycle à 6 chaînons fusionné avec le cycle du sucre. Ceci est un choix original puisque la plupart des complexes chiraux dérivant de sucres publiés[70] incluent des métallacycles à cinq membres, qui ont une variabilité conformationnelle moindre.

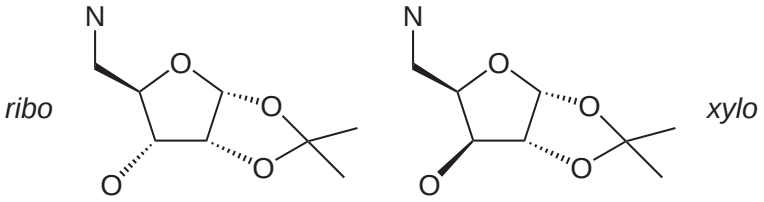


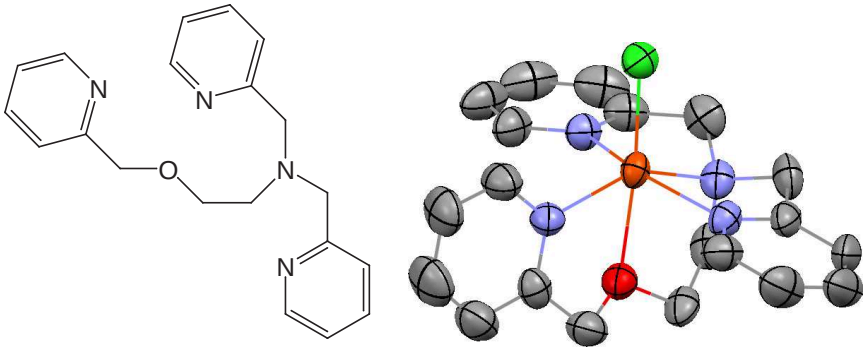
Fig. 3.3 – Structures centrales de type 5-amino-5-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-α-pentofurannose.

Notre choix s'est porté sur des dérivés de type furannose pour deux raisons :

- La synthèse de ces dérivés est facilement réalisable à partir du 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-α-D-glucofurannose commercial.
- La protection des positions 1,2 des dérivés de furannose est aisément réalisable avec un acétal cyclique, ce qui permet de fonctionnaliser sélectivement les positions 3 et 5. Par contre, dans le cas des pyrannoses, afin de fonctionnaliser sélectivement les positions 4 et 6, il faudrait envisager des dérivés protégés en 1,2,3 ce qui nécessite plus d'étapes de synthèse.
- Il est aisé de contrôler la stéréochimie du complexe en modulant la configuration absolue du carbone C3 par des méthodes publiées.

Des ligands pentadentes sont très utilisés dans divers domaines de la recherche en chimie inorganique. Du fait qu'il ne saturent pas la sphère de coordination des cations métalliques

préférant la coordinence 6, les ligands de denticité ≤ 5 sont d'intérêt en chimie biomimétique ou bioinspirée, car ils permettent la synthèse d'espèces réactives dans le cadre de la catalyse d'oxydation par des complexes métalliques[112]. Une partie des recherches qui sont menées dans ce dernier cadre se concentrent sur des complexes de fer[217, 218, 219] ou de manganèse[220, 221] pour la catalyse d'oxydation. Un certain nombre des ligands utilisés sont des ligands polyazotés. Très récemment, une équipe de chercheurs chinois a isolé des complexes mononucléaires et dinucléaire de fer avec le ligand tpoen qui présente une fonction éther de picolyle[222]. Ce ligand, est construit par fonctionnalisation d'une structure de type 2-aminoéthanol. Le ligand et son complexe mononucléaire de Fe(II) sont présentés dans la figure 3.4. La fonction dipicolylamine chélate le fer(II) dans un mode méridional. Ces auteurs utilisent ces complexes comme catalyseur de réactions d'oxydation d'alcanes[222].



tpoen [Fe(tpoen)Cl]$^+$

Fig. 3.4 – Le ligand tpoen et son complexe de Fe(II)(ellipsoïdes au niveau de probabilité de 50%).

L'analogue construit sur une structure centrale de type aminopropanol n'a pas été décrit dans la littérature. Nous nous proposons donc de le synthétiser par souci de comparaison avec les glycoligands pentadentes *ribo* et *xylo*.

De plus, ces ligands pentadentes pourraient servir de ligands sélectifs pour le Cu(II) en géométrie pyramide à base carrée (PBC)[2]. En effet, les complexes de Cu(II) sont fréquemment, à cause de l'effet Jahn-Teller dû à leur configuration électronique d^9, dans une telle géométrie PBC avec un ligand axial faible. L'éther présent dans le ligand pourrait jouer le rôle de ligand faible.

Nous nous sommes donc proposés de synthétiser une paire de ligands pentadentes dérivant de deux pentofurannoses aminodésoxy épimères (voir la figure 3.3). Selon la configuration absolue du carbone en 3, les ligands seront de configuration *xylo* ou *ribo*. Nous avons également décidé de varier la fonctionnalisation de l'azote en 5.

[2]Comme indiqué par des études préliminaires de modélisation moléculaire réalisées avec le logiciel SPARTAN (méthode semi-empirique, base PM3-tm).

3.1.3 Stratégie de synthèse

Schémas rétrosynthétiques

Configuration xylo

Le schéma rétrosynthétique du ligand MAXP$_3$ est présenté dans la figure 3.5.

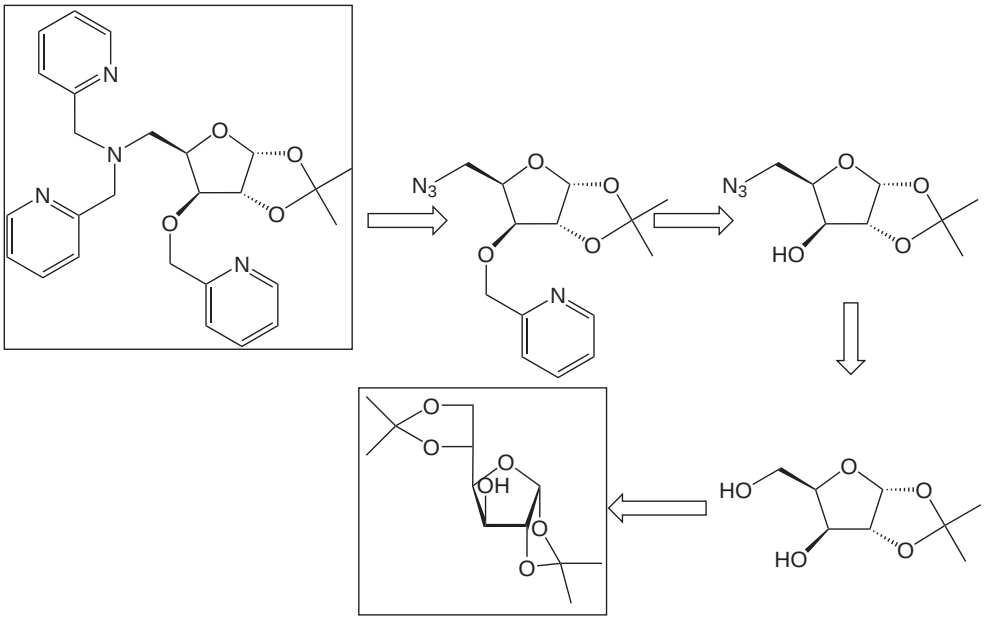


Fig. 3.5 – Schéma rétrosynthétique du ligand MAXP$_3$.

Le ligand MAXP$_3$ peut être obtenu par réduction et amination réductrice d'un intermédiaire contenant un azoture et un éther de picolyle qui peut être issu de la picolylation en conditions de catalyse par transfert de phase de l'azidoalcool. Celui-ci peut être obtenu par substitution du tosylate dérivant du 1,2-*O*-isopropylidène-α-D-xylofurannose qui lui-même peut être obtenu à partir du 1,2:5,6-*O*-isopropylidène-α-D-glucofurannose commercial par une séquence hydrolyse en 5,6-coupure oxydante-réduction[223].

Configuration ribo

Le ligand MARP$_3$ peut être obtenu par la fonctionnalisation d'un azidoalcool de configuration *ribo*, de façon analogue à ce qui a été décrit pour MAXP$_3$. Cet azidoalcool peut être obtenu selon deux schémas rétrosynthétiques (voie **a** et voie **b**), présentés dans la figure 3.6.

Dans la voie **a**, l'azidoalcool *ribo* peut être obtenu à partir d'un diol *ribo* qui peut lui-même être obtenu par une séquence hydrolyse-oxydation-réduction à partir du 1,2:5,6-*O*-

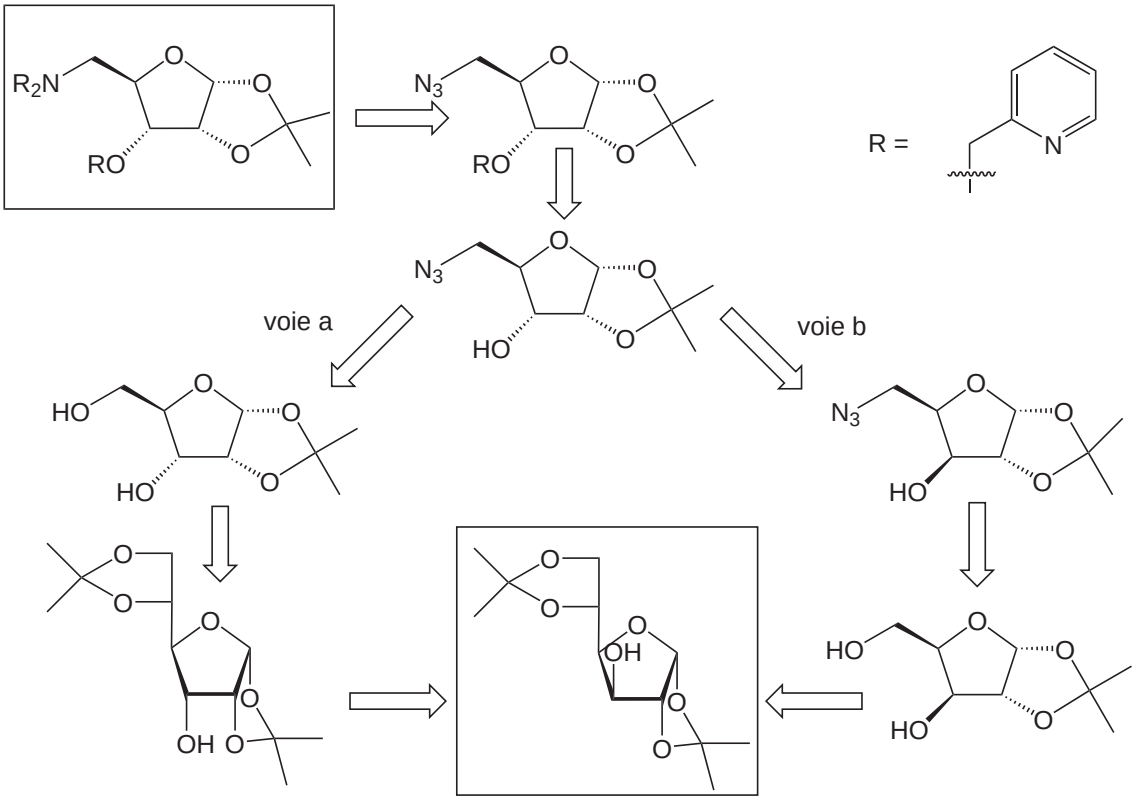


Fig. 3.6 – Schéma rétrosynthétique du ligand **marP**$_3$.

isopropylidène-α-D-allofurannose. Celui-ci peut être obtenu par épimérisation en C3 par une séquence oxydation-réduction en sur le 1,2:5,6-*O*-isopropylidène-α-D-glucofurannose.

Dans la voie **b**, l'azidoalcool *ribo* peut être obtenu par épimérisation par une séquence oxydation[224]-réduction en C3 d'un azidoalcool de configuration *xylo* (voir le schéma rétrosynthétique de **maxP**$_3$).

Discussion de la stratégie de synthèse

La stratégie de synthèse est centrée sur l'obtention d'un intermédiaire γ-azidoalcool qui peut être aisément picolylé selon une synthèse de Williamson. En effet, des expériences préliminaires ont montré que la picolylation directe d'un γ-aminoalcool aboutissait à de très faibles quantités isolées du produit de tripicolylation souhaité.[3] Dans les conditions de la synthèse de Williamson, c'est-à dire en présence de bases fortes (NaH ou NaOH en conditions de transfert de phase), il se forme vraisemblablement des ammoniums quaternaires et la mélange final de produits très polaires est difficile à séparer par chromatographie sur silice dans les conditions usuelles.

[3]Ce protocole direct a été utilisé par Li *et al.* pour la tripicolylation du 2-aminoéthanol avec un rendement modéré de 55%.

De plus, l'avantage de la synthèse *via* un azidoalcool est la possibilité de différencier le substituant de l'atome d'oxygène de ceux de l'atome d'azote puisque ceux-ci sont introduits lors de deux étapes différentes.

La fonctionnalisation de l'azote, afin d'obtenir une amine tertiaire, peut se faire classiquement par deux voies en partant de l'amine issue de la réduction de l'azoture. Une première voie consiste en une *amination réductrice* avec deux équivalents d'un aldéhyde portant le groupement désiré, en présence, soit de dihydrogène et d'un catalyseur métallique, soit d'un donneur d'hydrures. Classiquement, c'est le cyanoborohydrure de sodium $NaBH_3CN$ qui est utilisé, mais, du fait des risques toxicologiques de ce dernier (libération de HCN), l'usage du triacétoxyborohydrure de sodium $NaBH(OAc)_3$[4] tend à s'imposer dans la communauté scientifique[225, 226], y compris pour la synthèse de ligands en chimie de coordination[227]. Ces deux réactifs sont intéressants car ils réduisent très lentement les composés carbonylés et sont donc sélectifs des imines et iminiums formés intermédiairement dans les réactions d'amination réductrice. Un inconvénient par rapport aux aminations réductrices en présence de H_2 est l'impossibilité de réaliser l'amination réductrice en cascade avec la réduction de l'azoture[228].

L'autre façon d'introduire les groupements désirés consisterait en l'utilisation de réactions de *substitution nucléophile* avec un halogénure portant le groupement désiré. Dans ce cas, comme dans toute réaction de substitution nucléophile avec une amine, la difficulté est d'arrêter le processus de substitution au stade désiré. Afin de pallier ce problème, une synthèse d'amines tertiaires N-dibenzylées en partant des amines primaires correspondantes et du chlorure de benzyle a été publiée[229]. Les auteurs de cette étude ont montré que les ajouts, réalisés à intervalles réguliers, d'hydrate d'hydroxyde de lithium permettaient un contrôle de la réaction[5]. Cette voie de synthèse s'est toutefois révélée inférieure, dans notre cas, tant au niveau du rendement que de la pureté du produit brut obtenu par rapport à la voie impliquant les réactions d'amination réductrice.

Synthèse de MAXP$_3$

Tout d'abord, nous avons synthétisé, en 3 étapes, selon une combinaison de procédures publiées[223, 230], le 6-azido-6-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-α-D-glucofurannose (***17***). La synthèse est montrée dans la figure 3.7. Ensuite, nous avons utilisé, comme pour les glycoligands triéther, un protocole de picolylation par transfert de phase (voir la section 2.1.1). Dans le cas de cette réaction, le protocole de transfert de phase liquide-liquide décrit pas Szeja *et*

[4]De plus, $NaBH(OAc)_3$ libère une petite quantité d'acide acétique dans le milieu réactionnel, ce qui catalyse les réactions d'amination réductrice.

[5]Dans ces conditions, 1 seul équivalent de chlorure de benzyle peut réagir avant chaque ajout de base, ce qui empêche la formation d'un mélange statistique de produits de substitution.

al.[156] s'est avéré parfaitement adapté. Le dérivé **(*18*)** a été ensuite réduit par l'hydrogène (catalyseur Pd/C) en l'amine **(*19*)** avec un rendement quantitatif.

Pour l'étape finale d'amination réductrice, nous avons opté pour la procédure impliquant l'utilisation de $NaBH(OAc)_3$ avec des conditions expérimentales adaptées d'Abdel-Magid *et al.*[6]. Dans le 1,2-dichloroéthane (DCE), la réaction de double amination réductrice procède rapidement (4h) dans des conditions douces (TA) et avec un rendement supérieur à 90%[7]. L'ensemble des étapes de synthèse est représenté dans la figure 3.7.

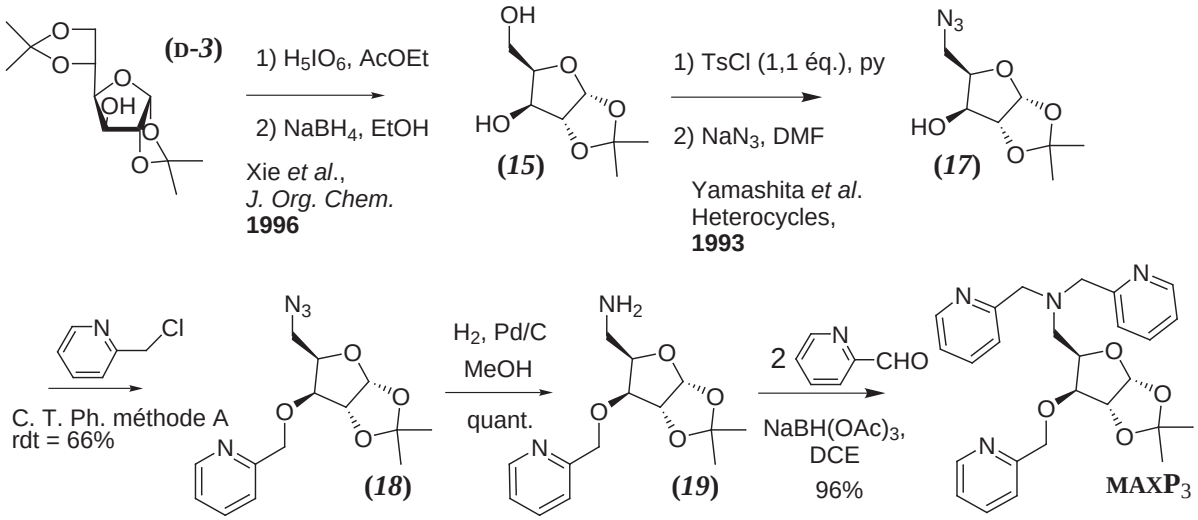


Fig. 3.7 – Synthèse de **MAXP**$_3$.

[6]Les auteurs insistent particulièrement sur la nature du solvant qui doit être aprotique polaire et dissoudre le $NaBH(OAc)_3$.

[7]Une procédure domino alternative (réduction de l'azoture puis double amination réductrice), a été testée par hydrogénation catalytique[228]. Les temps de réaction (estimés par le suivi de la consommation de H_2) indiquent une réaction lente (3-5j), ce qui aboutit à un mélange de produits de réduction du fait de la réduction partielle de l'aldéhyde.

Synthèse de MARP$_3$

Pour étudier le contrôle de la géométrie d'un complexe par le squelette furannose, nous avons décidé de synthétiser l'épimère en position 3 de la structure xylofurannosique MAXP$_3$, le ligand *ribo* MARP$_3$.

Afin d'appliquer la même stratégie de synthèse que dans le cas du dérivé 1,2-*O*-isopropylidène-α-D-xylofurannose, nous sommes partis du 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-α-D-allofurannose (***20***) obtenu à partir du 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-α-D-glucofurannose (**D-*3***) par une séquence oxydation-réduction classique en chimie des sucres. Nous avons utilisé un protocole utilisant le DMSO activé par le P_2O_5 comme oxydant[205, 231] plutôt qu'une procédure avec des dérivés de Cr(VI) cancérigènes[8]. Quel que soit l'oxydant utilisé, un ulose intermédiaire est formé et est réduit directement ou après isolation (voir par exemple [232]). Le réducteur classiquement utilisé est $NaBH_4$. La séquence réactionnelle a été récemment reprise par Christensen *et al.* qui ont amélioré le protocole en introduisant notamment une extraction DMSO/^{t}BuOMe pour séparer l'ulose des sous-produits inorganiques de l'étape d'oxydation[231]. Par cette amélioration, ainsi qu'une étude des effets de la température des différentes étapes sur le rendement final de la procédure, le 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-α-D-allofurannose (***20***) est isolé avec un rendement publié de 73% sur deux étapes après deux recristallisations.

Nous avons ensuite réalisé la réaction de dégradation oxydante pour obtenir (***21***) en présence d'acide périodique, comme pour le dérivé de configuration *xylo* (***15***). La fonction amine protégée en azoture a été introduite par une séquence tosylation sélective-substitution donnant l'azidoalcool (***23***). La synthèse de l'éther de 2-picolyle en 3 (***24***) et l'introduction des deux groupements 2-picolyle sur l'amine déprotégée en 5 (***25***) pour obtenir MARP$_3$ sont réalisées exactement dans les mêmes conditions que pour MAXP$_3$.

La stratégie de synthèse alternative discutée plus haut (section 3.1.3) faisant intervenir un ulose a également été mise en œuvre avec succès. La stéréochimie du C3 du 6-azido-6-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-α-D-xylofurannose (***17***), peut être inversée par une séquence oxydation-réduction publiée[224], puis la synthèse continue comme mentionné plus haut.

[8] Bien que des procédures d'épimérisation de (**D-*3***) en utilisant le DMSO comme oxydant soient connues de longue date[205], les oxydants au chrome sont encore utilisés actuellement[232, 233] pour cette réaction.

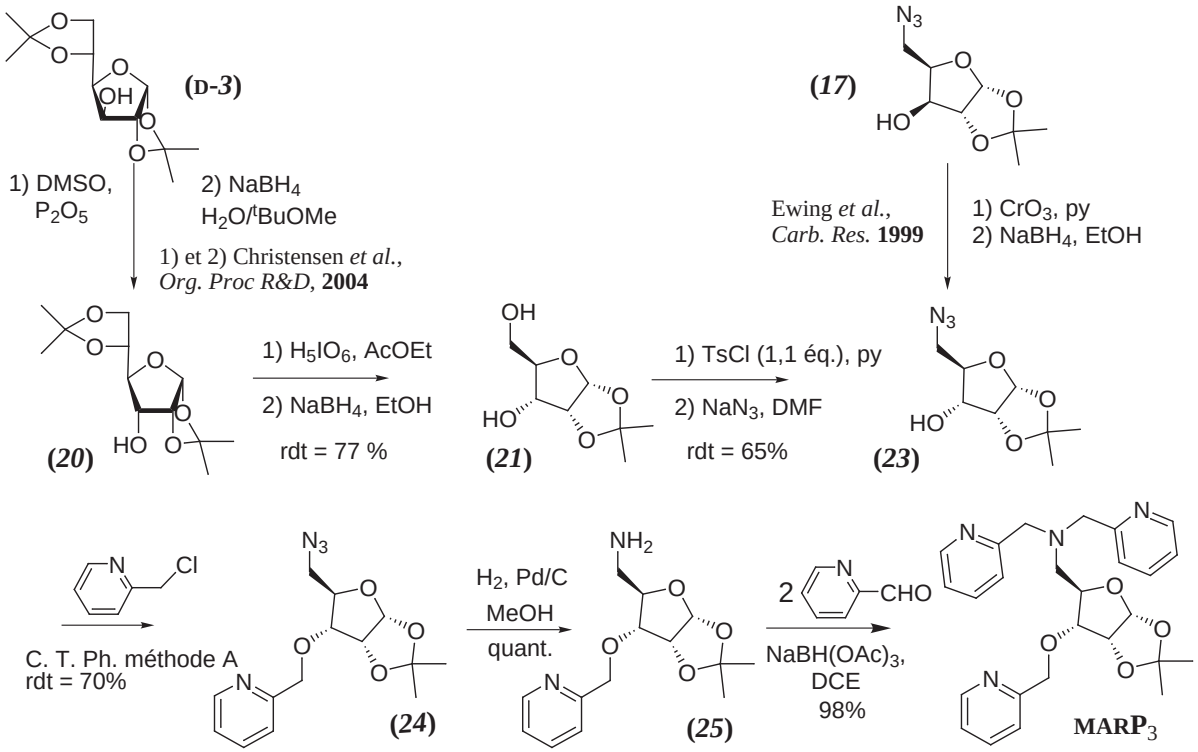


Fig. 3.8 – Synthèse de MAR$\mathbf{P}_3$.

Synthèse de pro$\mathbf{P}_3$

`Cette section correspond à des résultats non publiés qui seront communiqués ultérieurement`

`This section contains unpublished results that will be communicated subsequently`

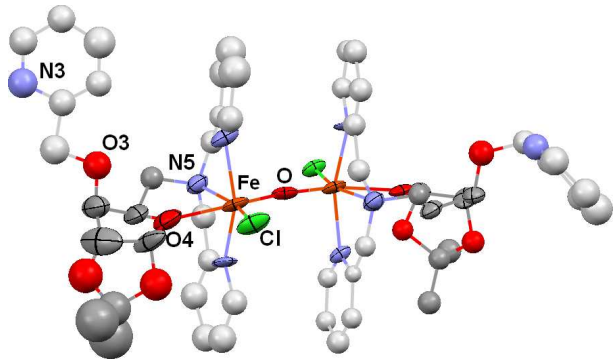
3.2 Complexes de MAXP_3 et de MARP_3

3.2.1 Essais avec les cations de Mn, Fe, Co, Ni, Zn

Des essais de complexation du ligand MAX$\mathbf{P}_3$, que nous avons synthétisé dans une quantité de l'ordre de la dizaine de grammes, ont été réalisés avec des sels contenant les cations Mn(II), Mn(III), Fe(II), Fe(III), Co(II), Ni(II) et Zn(II).

Il n'a pas été possible d'isoler des solides caractérisés, sauf une très petite quantité d'un complexe cristallin isolé dans le cas d'un essai de complexation du Fe(II) dans le méthanol

à partir de $FeCl_2.4H_2O$ en présence de $NaBPh_4$ en conditions aérobies. L'étude cristallographique a révélé la présence d'un cation complexe dinucléaire de Fe(III)bis-μ oxo avec la présence d'un chlore dans la sphère de coordination, de formule $[(\text{MAXP}_3)(\text{Cl})\text{FeOFe}(\text{Cl})(\text{MAXP}_3)]^{2+}$ (voir la figure 3.9). Dans le complexe, le groupement éther de picolyle en 3 n'est pas lié au métal mais l'oxygène intracyclique O4 est lié. La structure contient deux unités du complexe dinucléaire non équivalentes par maille. Celles-ci diffèrent par la position du groupement éther de picolyle non lié et par de légères différences dans la conformation du cycle furannose[9]. Du fait du grand nombre d'atomes faisant partie d'entités cristallographiquement distinctes, il n'a pas été possible d'affiner cette structure au delà d'un facteur d'accord $R1 =$ 12,6%, et l'agitation anisotrope n'a pu être intégrée dans le modèle que pour les atomes du cycle furannosique et de la sphère de coordination. Une vue d'une unité dinucléaire et une sélection de distances et d'angles de liaison sont présentées dans la figure 3.9.



Distances et angles moyens [Å,°]	
Fe-N_{py}	2,13
Fe-N_{amine}	2,21
Fe-O_{sucre}	2,29
Fe-Cl	2,26
angles chélate N_{amine},N_{py}	76
angles chélate N_{amine},O_{sucre}	74
Fe-O_{oxo}-Fe	170
Cl-Fe-O_{oxo}	105

Fig. 3.9 – $[(\text{MAXP}_3)(\text{Cl})\text{FeOFe}(\text{Cl})(\text{MAXP}_3)](BPh_4)_2.2H_2O.2(CH_3OH)$: structure d'une unité cationique dinucléaire de Fe(III). Les atomes ayant été affinés avec un modèle d'agitation anisotrope sont représentés comme des ellipsoïdes avec une probabilité de 50%, les autres atomes sont représentés comme des sphères avec le même niveau de probabilité.

De plus, nous avons étudié l'interaction MAXP_3/Mn(II) par titrage calorimétrique isotherme. Cette expérience a mis en évidence la formation en solution d'un complexe de formule $[\text{Mn}(\text{MAXP}_3)_2]^{2+}$ (stœchiométrie expérimentale : 2,15) avec les paramètres thermodynamiques associés : β_2=8,1 $\times$ 10^6 , ΔH_{cal} =-24,3 kJ mol $^{-1}$, -$T\Delta S$cal =-53,2 kJ mol $^{-1}$ (ces

[9]Variation de l'amplitude de *puckering* QT : 0,37-0,42 Å. Variation de l'angle ϕ : 304-320°, conformations intermédiaires entre ^3E et $^3T_4$.

deux dernières grandeurs sont exprimée par mole de Mn(II)). Lors du titrage calorimétrique isotherme, l'accumulation d'un complexe de formule $[\mathrm{Mn}(\mathbf{MAXP}_3)]^{2+}$ n'a pu être détectée.

Ces résultats préliminaires vont dans le sens d'une « flexibilité thermodynamique » (pour reprendre les mots de Yano et Tanase[27]) des complexes formés par le ligand. En effet, puisque le ligand $\mathbf{MAXP}_3$ peut présenter une denticité maximale de 5, il ne peut fournir seul la totalité de la sphère de coordination de cations métalliques ayant un nombre de coordination privilégié de six, nous pouvons supposer qu'il existe en solution différentes espèces (figure 3.10). Les complexes de type **a**, que nous voulions synthétiser, sont favorisés par l'augmentation de l'entropie liée à l'augmentation maximale du nombre d'espèces en solution (en considérant leur formation à partir des cations solvatés). En revanche, il est possible que des phénomènes enthalpiques (formation de liaisons plus fortes que M-$O_{\text{éther}}$) et entropiques (libération de la rotation autour des liaisons simples du groupement éther de picolyle en 3) aboutissent à la formation de complexes de type **b** et **c**. Dans le cas des complexes du type **b**, dont le complexe dinucléaire de fer(III) est un exemple, le ligand se comporte comme un ligand tétradente avec la liaison de l'atome d'oxygène furannosique intracyclique. À ce propos, notons que les complexes de type **b** présentent un chélate O,N_{amine} à cinq chaînons, comme dans le cas du complexe de Fe(II) avec une sphère de coordination semblable à celle de $\mathbf{MAXP}_3$ discuté plus haut (tpoen, voir la figure 3.4). Dans les complexes de type **a**, ce cycle chélate est à six chaînons. Nous avons mentionné dans l'introduction (section 1.7) que la stabilité relative des cycles chélates dépendait des longueurs des liaison de coordination. Pour des liaisons de longueurs supérieures à 2 Å, ce sont les cycles chélates à 5 chaînons qui sont favorisés. Par ailleurs, il est possible que le complexe de manganèse détecté par microcalorimétrie soit un complexe de type **c**, d'après la stœchiométrie expérimentale de deux ligands pour un Mn.

Afin de former, en tant qu'espèce isolable, des complexes de type **a**, nous nous sommes intéressés à un ion métallique ayant des préférences électroniques en faveur d'un géométrie de type pyramide à base carrée, car des études préliminaires de modélisation moléculaire sur des complexes mononucléaires de zinc ont indiqué que le ligand favorise la géométrie pyramide à base carrée avec l'éther en position apicale. C'est don naturellement que nous nous sommes tournés vers l'étude des complexes du Cu(II), qui, du fait de sa configuration électronique d^9 préfère des géométries de coordination tétragonales[234].

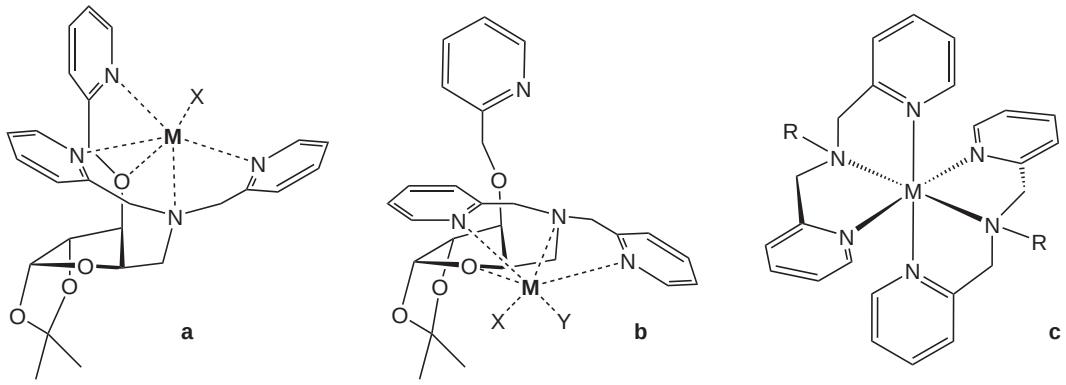


Fig. 3.10 – Différents complexes possibles du ligand MAX$\mathbf{P}_3$. **a** : MAX$\mathbf{P}_3$ se comporte comme un ligand pentadente **b** : MAX$\mathbf{P}_3$ se comporte comme un ligand tétradente. **c** MAX$\mathbf{P}_3$ se comporte comme un ligand tridente glycoconjugué (complexe représenté arbitrairement comme un isomère facial).

3.2.2 Complexes de Cu(II)

Synthèse

Dans le cas des ligands MAX$\mathbf{P}_3$, MAR$\mathbf{P}_3$ et **proP**$_3$, le mélange de solutions contenant des quantités équimolaires de nitrate de Cu(II) et du ligand résulte immédiatement en un fort effet hyperchrome. L'ajout d'un léger excès de NH_4PF_6 en solution éthanolique cause la précipitation d'un solide bleu. Celui-ci est redissous dans une quantité minimale d'acétone et l'évaporation lente de la solution résultante permet la cristallisation des complexes. Les cristaux sont de qualité suffisante pour réaliser des études par diffraction des rayons X.

Les glycocomplexes de cuivre(II) avec les ligands de type aminoéther ont été ont été caractérisés par spectrométrie de masse en mode électrospray. En plus des pics associés aux complexes dichargés et aux adduits anioniques, des pics de fragmentation (perte d'un groupement picolyle) sont observés ainsi que des pics d'espèces $[Cu(\mathbf{L})]^+$. Ces deux phénomènes ont déjà été observés par Sadler *et al.* lors de l'étude de complexes de cuivre du ligand tpen (qui inclut un motif dipicolylamine comme les ligands MAX$\mathbf{P}_3$, MAR$\mathbf{P}_3$ et **proP**$_3$)[168]. La spectroscopie infrarouge met en évidence, comme pour les glycocomplexes triéther, un déplacement des bandes $\nu_{C=N}$ des groupements éther de picolyle associé à la coordination (voir la section 2.3).

Complexe de Cu(II) du ligand MAXP$_3$

La structure cristalline du complexe [Cu(MAXP$_3$)](PF$_6$)$_2$ est représentée dans la figure 3.11 et les distances et angles de liaison sont détaillés dans le tableau 3.1.

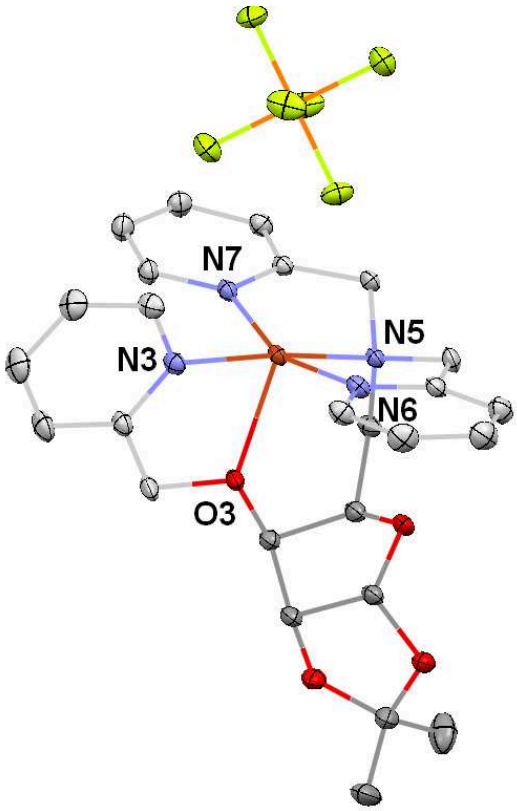


Fig. 3.11 – Structure de l'unité cationique [Cu(MAXP$_3$)]$^{2+}$montrant également le contre-ion PF$_6^-$ le plus proche de l'atome de cuivre. Les ellipsoïdes sont dessinés au niveau de probabilité de 50%.

La géométrie de coordination est de type pyramide à base carrée présentant une distorsion vers la bipyramide trigonale. Le paramètre τ a été défini[235] pour quantifier cette distorsion[10]. τ vaut 1 pour une géométrie bipyramidale trigonale et 0 pour une géométrie pyramidale à base carrée. Pour le complexe [Cu(MAXP$_3$)]$^{2+}$, τ=0,258. L'examen des distances de liaison laisse apparaître que les 4 liaisons Cu-N sont sensiblement plus courtes que la liaison Cu-O. La liaison Cu-N$_{amine}$ est très légèrement plus longue que les liaisons Cu-N$_{py}$. Logiquement, l'éther joue le rôle de ligand axial faible dans ce composé. Nous pouvons relever qu'il existe, dans l'empilement cristallin, un contre-ion PF$_6^-$ à proximité du cuivre (distance Cu-F la plus

[10]Pour le calcul de ce paramètre, on considère, dans la structure du composé, les 4 atomes liés au métal les plus proches de la coplanarité. $\tau = \frac{\beta-\alpha}{60}$ où β est l'angle L-Cu-L [°] le plus grand pour une paire d'atomes parmi ces 4 atomes, et α est l'angle de coordination [°] défini par les deux autres atomes liés au métal.

		O3-Cu-N3	76,1(1)
Cu-O3	2,208(1)	O3-Cu-N5	95,9(1)
Cu-N3	2,003(1)	O3-Cu-N6	96,2(1)
Cu-N5	2,025(1)	O3-Cu-N7	102,1(1)
Cu-N6	1,990(1)	N3-Cu-N6	99,4(1)
Cu-N7	2,006(1)	N3-Cu-N7	95,1(1)
		N5-Cu-N6	82,9(1)
		N5-Cu-N7	84,6(1)

Tab. 3.1 – Distances (Å) et angles (°) de liaison dans $[Cu(\text{MAX}P_3)]^{2+}$dans les cristaux de $[Cu(\text{MAX}P_3)](PF_6)_2$.

courte : 2,893 Å). Comme dans les complexes du ligand tpoen, le groupe dipicolylamine est lié de façon méridionale[222] (cette remarque est valable pour toutes les structures décrites dans ce chapitre).

Dans la structure, le ligand présente une conformation ${}^3T_4$ (intermédiaire entre ${}^3T_4$ et ${}^3E$) du cycle furannosique (paramètres de *puckering* : Q=0,401Å, ϕ=300,4°), semblable à celles adoptées par le ligand MAGP_3 dans ses complexes (discutés dans la section 2.4.3). Cette conformation résulte en un positionnement équatorial du substituant en 4 du cycle furannosique, ce qui est favorable[47, 48].

Le métallacycle à 6 chaînons O3/C3/C4/C5/N5/Cu a une conformation ${}^{C4}H_{C5}$ (les atomes Cu,N5,O3 et C3 sont quasiment coplanaires). L'angle de coordination N5-Cu-O3 est proche de 90°, il est courant que la présence de cycles chélates à 6 chaînons aboutisse, pour des raisons géométriques, à des angles de coordination plus grands que les cycles chélates à 5 chaînons[98]. L'angle dièdre O3-C3-C4-C5, dont les valeurs possibles sont limitées par la rigidité conformationnelle du cycle monosaccharidique, est de -50,2°.

Complexe de Cu(II) du ligand MARP_3

La structure cristalline du complexe de Cu(II) du ligand MARP_3 est représentée dans la figure 3.12.

Celle-ci révèle la présence d'une molécule d'éthanol coordonnée. Les distances et angles de liaison sont présentés dans le tableau 3.2.

Le cuivre est dans une géométrie octaédrique distordue avec une élongation selon l'axe O_{EtOH}-$O_{éther}$ comme le montrent les distances et angles de liaison présentés dans le tableau 3.2. Comme il est habituel, les angles de coordination associés aux cycles chélates à 5 chaînons sont plus petits que 90°. Les distances de liaison présentent une plus grande dispersion que dans le cas du complexe $[Cu(\text{MAX}P_3)]^{2+}$. La distance Cu-$O3_{éther}$ ainsi que les distance Cu-$N5_{amine}$ et Cu-$N3_{pyridine}$ sont sensiblement plus longues que dans $[Cu(\text{MAX}P_3)]^{2+}$, ce qui

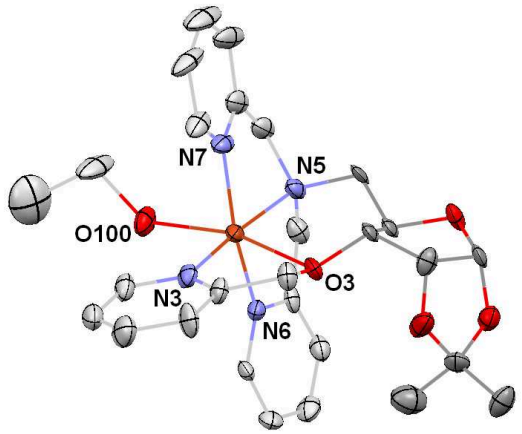


Fig. 3.12 – Structure de l'unité cationique [Cu(MARP$_3$)(EtOH)]$^{2+}$. Les ellipsoïdes sont dessinés au niveau de probabilité de 50%.

Cu-O3	2,337(3)	O3-Cu-N3	74,6(1)	O100-Cu-N6	88,8(2)
Cu-O100	2,320(4)	O3-Cu-N5	96,7(1)	O100-Cu-N7	87,4(2)
Cu-N3	2,048(5)	O3-Cu-N6	84,5(1)	N3-Cu-N6	98,5(2)
Cu-N5	2,092(5)	O3-Cu-N7	102,4(2)	N3-Cu-N7	97,7(2)
Cu-N6	1,993(4)	O100-Cu-N3	94,0(2)	N5-Cu-N6	83,3(2)
Cu-N7	1,998(4)	O100-Cu-N5	95,1(2)	N5-Cu-N7	81,1(2)

Tab. 3.2 – Distances (Å) et angles (°) de liaison dans [Cu(MARP$_3$)]$^{2+}$dans les cristaux de [Cu(MARP$_3$)(EtOH)](PF$_6$)$_2$.

est cohérent avec l'augmentation du nombre de coordination. Les angles de liaisons sont également plus éloignés de la valeur idéale de 90° que dans le cas du complexe du ligand MAXP$_3$, ce qui peut être expliqué par l'augmentation des interactions stériques entre les groupements à proximité du métal du fait de la présence d'un sixième atome coordonné au Cu.

La conformation du cycle furannosique est proche de $^{O}T_4$ (intermédiaire entre $^{O}T_4$ et E_4, paramètres de *puckering* Q=0,362Å, ϕ=337,4°). Dans le cas de ce complexe, le métallacycle à 6 chaînons O3/C3/C4/C5/N5/Cu est mieux décrit par un descripteur conformationnel ^{C4}E. La conformation reste néanmoins assez proche de celle observée dans le complexe du ligand MAXP$_3$ (pour lequel les atomes Cu,N5,C5,C3 et O3 s'écartent peu de la planéité). L'angle dièdre O3-C3-C4-C5, vaut dans ce cas 86,0°. Le signe de l'angle dièdre est évidemment opposé à celui du complexe de Cu(II) du ligand MAXP$_3$, du fait de la stéréochimie inversée du carbone C3.

Analogue acyclique : complexe de Cu(II) du ligand proP$_3$

`Cette section correspond à des résultats non publiés qui seront communiqués ultérieurement`

`This section contains unpublished results that will be communicated subsequently`

3.2.3 Etudes en solution : RPE, VC, absorption UV-vis, CD

Les études cristallographiques que nous avons détaillées ci-dessus mettent en évidence le fait que les ligands pentadentes **MAXP$_3$**, **MARP$_3$** et **proP$_3$** sont toujours liés par les 4 azotes (fortement d≈2 Å) et l'oxygène (plus faiblement d≈2,2 Å) au centre métallique. Bien que le cuivre ait un nombre de coordination différent dans les complexes des ligands **MAXP$_3$** et **MARP$_3$**, ceci pourrait être dû aux aléas de la cristallisation[11].

Nous avons étudié tout d'abord les complexes de cuivre par des techniques insensibles aux propriétés chiroptiques afin de vérifier que la similitude de la géométrie de coordination constatée dans l'examen des structures cristallines se traduit par des propriétés électroniques semblables pour les complexes de Cu(II) de **MAXP$_3$**, **MARP$_3$** et **proP$_3$** en solution.

Voltammétrie cyclique

Les voltammogrammes cycliques enregistrés en solution pour les complexes $[Cu(\mathbf{L})]^{2+}$ avec **L** = **MAXP$_3$**, **MARP$_3$** ou **proP$_3$** laissent apparaître un système réversible que l'on peut attribuer à des couples Cu(I)/Cu(II). Les voltammogrammes sont présentés dans la figure 3.13 et les paramètres les décrivant dans le tableau 3.3.

	E_c[a]	E_a[a]	$E_{\frac{1}{2}}$[a]	ΔE_p
$[Cu(\mathbf{MAXP_3})]^{2+}$	-134	-26	-80	108
$[Cu(\mathbf{MARP_3})]^{2+}$	-108	-7	-58	101
$[Cu(\mathbf{proP_3})]^{2+}$	-83	-162	-123	79

[a] : Potentiels en mV par rapport à l'ECS.

Tab. 3.3 – Voltammétrie cyclique des complexes de Cu(II) de **MAXP$_3$**, **MARP$_3$** et **proP$_3$**.

Les voltammogrammes cycliques sont caractéristiques de systèmes quasi-réversibles (ΔE_p < 110 mV). Il est possible d'associer cette réversibilité à une certaine rigidité du site de

[11] Dans le paragraphe 3.2.2, la présence d'un anion hexafluorophosphate à proximité du cation métallique avait été mentionnée. Ceci pourrait expliquer pourquoi aucune molécule de solvant coordonnée au métal ne se trouve dans la structure de $[Cu(\mathbf{MAXP_3})](PF_6)_2$.

complexation qui serait induite par le châssis biciclyque du ligand [12]. Nous pouvons voir que le comportement redox est semblable pour les trois composés, en particulier pour les deux glycocomplexes qui ne présentent qu'une différence de 22 mV dans leur potentiel $E_{\frac{1}{2}}$. Le potentiel redox du couple Cu(I)/Cu(II) pour les complexes du ligand **proP**$_3$ est plus négatif que celui des couples correspondants dans les glycocomplexes indiquant que l'état Cu(II) est légèrement plus stabilisé dans le complexe acyclique que dans les glycocomplexes correspondants.

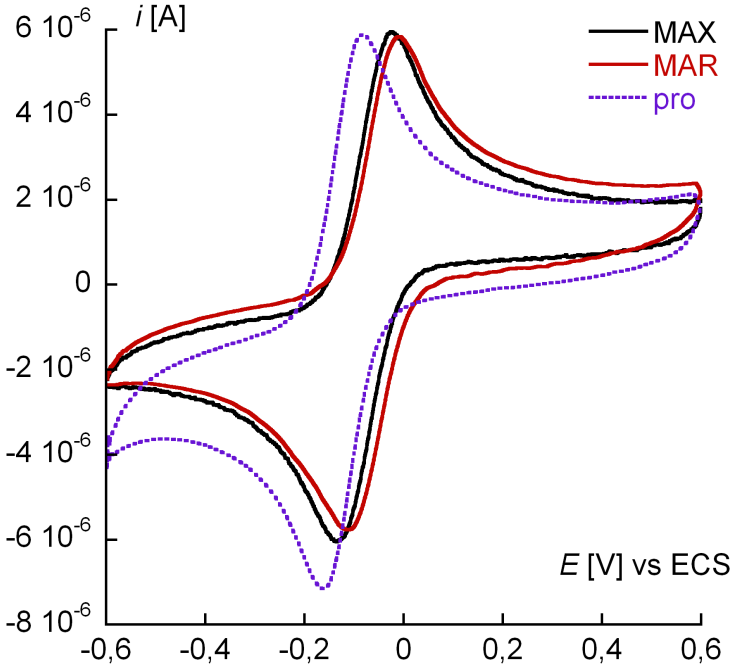


Fig. 3.13 – Voltammogrammes cycliques des solutions de complexes de Cu(II) de MAX**P**$_3$, MAR**P**$_3$ ou **proP**$_3$. Solvant Ethanol/Acétone 2 : 1. Électrolyte support : $LiClO_4$ $3,3 \times 10^{-2}$ mol L^{-1}. Concentrations de travail : [Cu(MAR**P**$_3$)(EtOH)]$(PF_6)_2$ $3,3 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} ; [Cu(MAX**P**$_3$)]$(PF_6)_2$ $3,3 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} ; [Cu(**proP**$_3$)]$(PF_6)_2 \cdot \frac{1}{2}$MeOH $3,9 \times 10^{-4}$ mol L^{-1}. Vitesse de balayage 200 mV s^{-1}, cycle de balayage 0,2 V → -0,6 V → +0,6 V (répété 3 fois), les électrodes et appareils utilisés sont donnés dans la partie expérimentale. Les voltammogrammes ne présentent pas de variation sur les trois cycles de balayage. Les tracés montrés sont ceux mesurés lors du 3ème cycle de balayage.

[12] Si l'on ne considère pas les propriétés géométriques imposées par le ligands, des changements structuraux importants sont attendus lors des processus redox faisant intervenir des espèces de Cu(II) et de Cu(I). En effet, le Cu(II) (d^9) est un cation sujet à l'effet Jahn-Teller alors que le Cu(I) (d^10) possède une sous-couche complète et donc aucune préférence géométrique. Ceci se traduit habituellement par des voltammogrammes chimiquement irréversibles.

Il serait intéressant de synthétiser les complexes de Cu(I) des ligands MAX$\mathbf{P}_3$, MAR$\mathbf{P}_3$ et **proP**$_3$ afin de les étudier structuralement et spectroscopiquement. En effet, l'application de la relation d'Haasnoot-Altona (voir section 2.9) permettrait d'obtenir les angles de torsion H-C-C-H à partir des spectres RMN$-^1$H , ce qui permettrait de caractériser (au moins partiellement) la géométrie de l'espèce de cuivre(I) en solution.

RPE

Le spectre RPE de complexes de Cu(II) des ligands MAX$\mathbf{P}_3$, MAR$\mathbf{P}_3$ et **proP**$_3$, ainsi que leurs simulations sont présentés dans la figure 3.14. Les paramètres issus de la simulation sont présentés dans le tableau 3.4. Les spectres RPE, très semblables pour les trois systèmes, laissent apparaître un signal de symétrie axiale caractérisé par les facteurs $g_\perp$ et $g_{//}$. Une interaction hyperfine entre le spin électronique et le spin nucléaire de l'atome de cuivre[13] est résolue sur le signal à $g_{//}$. Une interaction superhyperfine avec le spin nucléaire des atomes d'azote du ligand est également observée. Celle-ci peut être simulée par le couplage avec 4 atomes d'azote équivalents indiquant qu'en solution (comme dans les structures cristallines) l'ensemble des atomes d'azote présents dans le ligand sont liés au centre métallique.

	$g_\perp$	$A_{Cu\perp}$ [MHz][a]	$g_{//}$	$A_{Cu//}$ [MHz]	A_{Niso} [MHz]
MAX$\mathbf{P}_3$	2,057	40	2,239	549	33,5
MAR$\mathbf{P}_3$	2,056	40	2,242	547	36,5
proP$_3$	2,057	40	2,238	549	33,5

[a] Couplage hyperfin non résolu.

Tab. 3.4 – Paramètres décrivant les spectres RPE des complexes de Cu(II) de MAX$\mathbf{P}_3$, MAR$\mathbf{P}_3$ et **proP**$_3$, obtenus par la simulation des spectres à l'aide du logiciel XSophe.

Les valeurs des facteurs g indiquent que l'électron célibataire se trouve dans une orbitale de type $d_{x^2-y^2}$ ce qui est associé avec un état fondamental de géométrie de type pyramide à base carrée ou octaédrique avec déformation tétragonale et est incompatible avec la géométrie bipyramide trigonale qui est une autre géométrie habituellement rencontrée pour les complexes de Cu(II)[166, 236]. Des relations ont été développées pour relier les paramètres déterminés par RPE, dans certains cas, à des caractéristiques géométriques (par exemple, la distorsion vers la géométrie tétraédrique des complexes CuL_4 de type plan carré à été corrélée au rapport $\frac{g_\perp}{A_{Cu\perp}}$[234, 236]). Ce n'est pas le cas pour la discrimination entre les complexes en géométrie pyramide à base carrée ou octaédrique avec élongation, puisque ces deux types de géométries sont équivalentes du point de vue orbital. En utilisant la RPE comme empreinte digitale, nous pouvons néanmoins relever une grande similitude des paramètres simulés pour les trois complexes laissant envisager un même environnement de coordination pour l'atome de Cu(II) en solution.

[13] Le cuivre possède les isotopes ^{63}Cu et ^{65}Cu (abondances relatives 69,2% et 30,8%, respectivement) qui possèdent tous deux un spin nucléaire $I = \frac{3}{2}$.

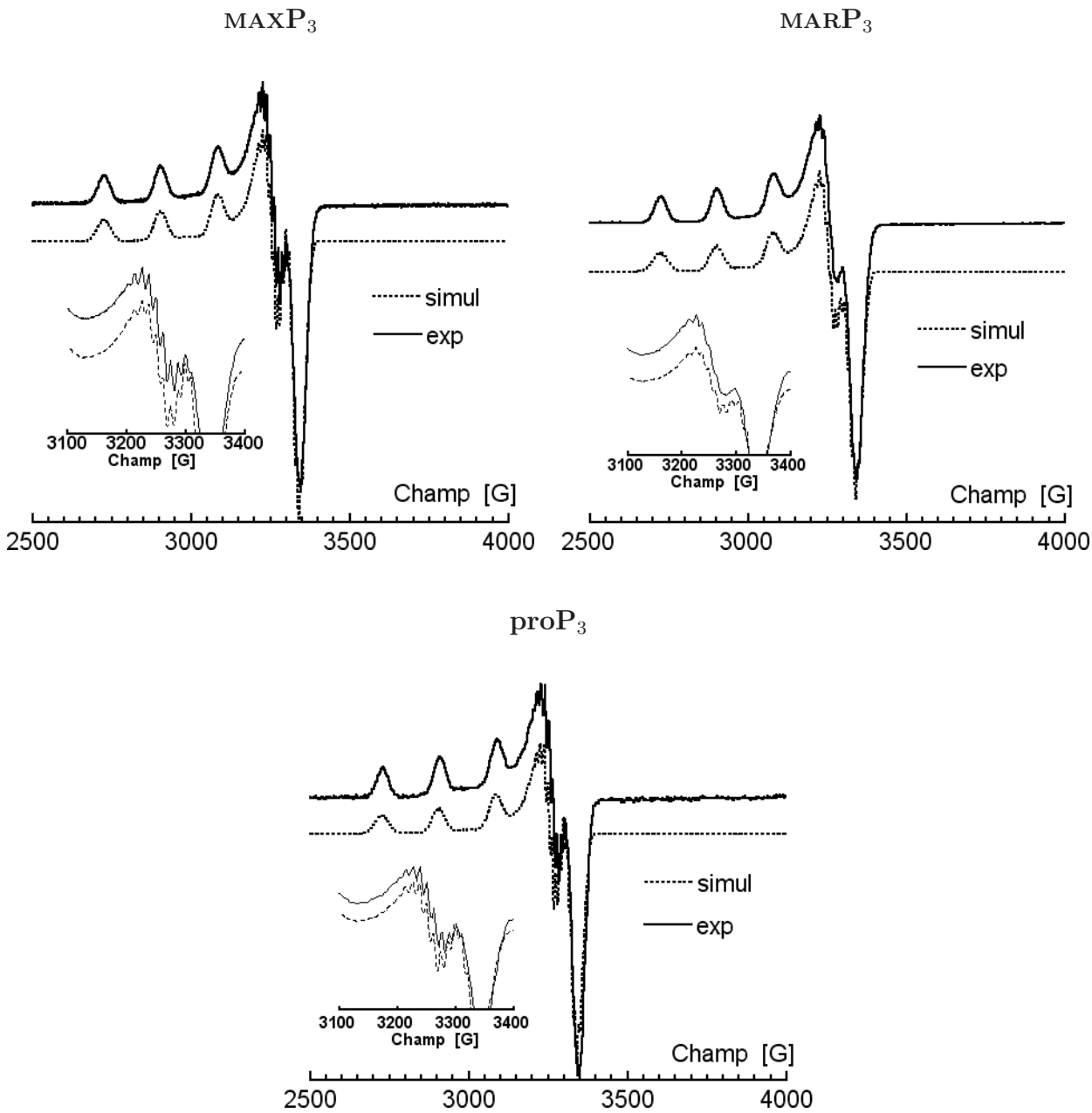


Fig. 3.14 – Tracés pleins : spectres RPE en bande X (solutions gelées, $T = 100$ K) des complexes de Cu(II) des ligands MAX$\mathbf{P}_3$, MAR$\mathbf{P}_3$ et **proP**$_3$. Concentration 10^{-3} mol L^{-1} dans un mélange acétone/toluène 1:1, fréquence microondes 9,381849 GHz pour MAX$\mathbf{P}_3$, 9,382431 GHz pour MAR$\mathbf{P}_3$, 9,381953 pour **proP**$_3$, temps de conversion 163,84 ms, amplitude de modulation 1 G, fréquence de modulation 100 kHz, constante de temps 40,96 ms. Tracés discontinus : simulations des spectres RPE réalisées avec le logiciel XSophe.

Spectroscopie d'absorption et dichroïsme circulaire

Les spectres d'absorption dans le visible et de dichroïsme circulaire des complexes de Cu(II) des ligands **MAXP**$_3$, **MARP**$_3$ et **proP**$_3$ sont présentés dans la figure 3.15 et décrits dans le tableau 3.5.

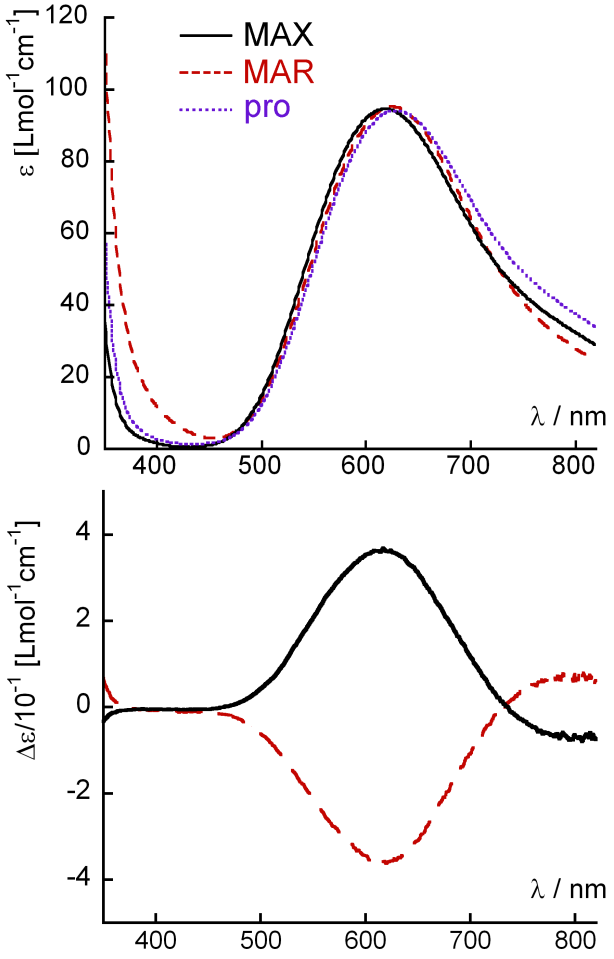


Fig. 3.15 – Spectres d'absorption dans le visible et de dichroïsme circulaire (pour les glycoligands) de solutions des complexes de Cu(II) de **MAXP**$_3$, **MARP**$_3$ et **proP**$_3$. Concentration : 10^{-2} mol L^{-1}.

Comme les autres techniques insensibles aux propriétés chiroptiques, la spectroscopie d'absorption dans le visible donne des spectres très semblables pour les trois complexes de Cu(II). La bande $d-d$ qui est observée vers 620 nm, avec une absorption également vers le proche IR, est composée des contributions de chacune des transitions $d-d$ individuelles, mais la déconvolution en chacune des contributions ne peut être réalisée que pour des spectres

	absorption : λ_{max} [nm] (ϵ [L mol^{-1} cm^{-1}])	CD : λ ($\Delta\epsilon$ [L mol^{-1} cm^{-1}])
MAXP$_3$	618 (95)	616(0,36)
MARP$_3$	624 (95)	619(0,37)
proP$_3$	628 (94)	-

Tab. 3.5 – Description des spectres d'absorption dans le visible et de dichroïsme circulaire des complexes de Cu(II) des ligands **MAXP$_3$**, **MARP$_3$** et **proP$_3$**.

de cristaux en lumière polarisé[234, 166]. Les valeurs très proches des coefficients d'extinction molaire laissent présager la même géométrie de coordination pour tous les complexes. Étant donné que la structure cristalline du complexe de Cu(II) du ligand **MARP$_3$** met en évidence la liaison d'une molécule de solvant au métal, cette géométrie est vraisemblablement de type octaédrique avec élongation axiale.

Toutefois, lors de l'étude par dichroïsme circulaire, les complexes de Cu(II) des ligands **MAXP$_3$** et **MARP$_3$** se comportent comme s'il s'agissait d'énantiomères en solution avec des effets Cotton de signe opposé observée sur leurs transitions $d-d$. Ceci est cohérent avec ce qui a été observé dans la description des structures cristallines de ces composés, en particulier avec la constatation que **MAXP$_3$** et **MARP$_3$** induisent un signe opposé pour l'angle dièdre O3-C3-C4-C5 (voir les tableaux 3.1 et 3.2) qui détermine la conformation du métallacycle à 6 chaînons présent dans les complexes.

Conclusion

En dépit de la différence de nombre de coordination dans les structures cristallographiques, des signaux très semblables par 3 techniques insensibles aux propriétés chiroptiques caractérisent les solutions des complexes de Cu(II) des ligands **MAXP$_3$** et **MARP$_3$**. Ces signaux sont eux-mêmes semblables à ceux observés pour des solutions du complexe de Cu(II) du ligand **proP$_3$**. Ceci indique que, vraisemblablement, pour ces trois complexes, la nature de l'espèce en solution est très semblable. Les spectres de dichroïsme circulaire très proches de ceux attendus pour deux énantiomères pour la paire de complexes de **MAXP$_3$** et de **MARP$_3$** confortent ce point de vue et sont une illustration de la prédétermination des éléments stéréogènes du complexe (en l'occurrence un cycle chélate à 6 chaînons) par des ligands sucrés conformationnellement rigides. Contrairement aux études publiées par Mikata *et al.*[149, 150] (complexes glycoconjugués avec contrôle de la chiralité assuré par la formation de liaisons hydrogène, voir l'introduction, figure 1.21), nous ne pensons pas avoir plusieurs espèces de configuration différente en solution.

3.3 Complexes de $\textsc{max}\mathbf{P}_2\Phi$ et $\textsc{max}\mathbf{P}\Phi_2$

Cette section correspond à des résultats non publiés qui seront communiqués ultérieurement

This section contains unpublished results that will be communicated subsequently

Chapitre 4

Glycocomplexe à activité antioxydante de type SOD

4.1 Introduction : la chimie inorganique médicinale

Une des activités de recherche en chimie bioinorganique est l'étude de complexes ou de ligands pouvant avoir des applications dans le domaine de la chimiothérapie[237, 238, 239]. Les applications de la chimie inorganique dans le champ de la médecine peuvent être classées selon deux stratégies distinctes : la synthèse de ligands devant chélater un cation métallique présent physiologiquement et la synthèse de complexes métalliques où le ou les ion(s) métallique(s) est(sont) le siège principal de l'action thérapeutique recherchée. Parmi les domaines dans lesquels des complexes métalliques sont actuellement utilisés comme agents thérapeutiques, nous pouvons citer la thérapie du cancer (cisplatine, bléomicyne), les agents de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (complexes de Gd(III) et d'autres métaux), les complexes d'isotopes radioactifs tels que ^{99m}Tc pour la radioimagerie et les complexes d'or comme agents antiarthritiques [237, 240, 239]. Des complexes de manganèse ont été synthétisés comme agents antioxydants possédant une activité antisuperoxyde[241]. Un complexe d'un ligand macrocyclique, le M40403 (voir plus bas, figure 4.3) est en cours d'évaluation comme agent anti-douleur en association avec la morphine (essais cliniques de Phase 2), selon le site web de la société qui le développe[242].

4.2 Complexes à activité antisuperoxyde

Cette dernière stratégie est celle qui est adoptée dans un des axes de la recherche qui est menée au laboratoire : la synthèse de complexes mimes fonctionnels des superoxyde dismutases (SOD) à Mn avec, comme perspective, des applications thérapeutiques potentielles. Les concepts nécessaires à l'élaboration de ce type de complexes seront brièvement exposés ci-dessous.

4.2.1 Espèces réactives oxygénées

Le dioxygène est utilisé comme accepteur terminal d'électrons dans la respiration cellulaire par les organismes aérobies. Ceux-ci subissent la toxicité d'espèces dérivées du dioxygène qui sont nommées espèces oxygénées réactives (parmi celles-ci nous pouvons citer le peroxyde d'hydrogène H_2O_2, le superoxyde $O_2^{\bullet-}$ et le radical hydroxyle $^{\bullet}OH$). La dénomination « espèce réactive oxygénée » (ROS, *reactive oxygen species*) vient du fait que, contrairement au dioxygène, qui possède un état fondamental triplet de spin, ces espèces sont dans un état fondamental singulet ou doublet. Les réactions de O_2 avec les molécules organiques (qui ont un état fondamental singulet de spin) ont une énergie d'activation élevée (« barrière de spin »), ce qui n'est pas le cas avec les espèces réactives oxygénées[243].

Stress oxydant

En conditions normales, les organismes aérobies ont développé un système de défense contre les ROS. Toutefois, lorsque l'équilibre existant dans les organismes sains entre la production d'espèces réactives oxygénées et leur détoxification est rompu, soit à cause d'un défaut dans le système de détoxification soit à cause d'une surproduction de ROS, il y a un *stress oxydant* qui est une situation pathologique[243, 241].

Le superoxyde

L'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$, dans lequel l'oxygène possède le nombre d'oxydation -$\frac{1}{2}$, présente un caractère radicalaire (dans la suite nous ne le noterons plus explicitement) et peut se comporter soit comme réducteur ($E^{o'}$ du couple O_2^-/O_2=-0,16 V *vs* ENH), soit comme oxydant ($E^{o'}$ du couple H_2O_2/O_2^-=+0,89 V *vs* ENH). En phase aqueuse, sur toute la gamme de pH, la dismutation du superoxyde en peroxyde d'hydrogène et oxygène est thermodynamiquement favorable. Le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène sont également impliqués dans les couples acido-basiques $HO_2^\bullet/O_2^-$ (pK_a=4,8, $HO_2^\bullet$: radical hydroperoxyle) et H_2O_2/HO_2^-(pK_a=11,75)[243] qui rendent les potentiels des réactions redox mentionnées ci-dessus dépendants du pH. Comme la réaction de dismutation du superoxyde en peroxyde d'hydrogène et en eau nécessite des protons, la constante de vitesse apparente de la réaction bimoléculaire de dismutation du superoxyde est dépendante du pH. Elle est de $\sim 7\times10^6$ mol^{-1} L s^{-1} à pH 7 et tend vers 0 dans les solutions fortement alcalines[244]. Pour la même raison, la dismutation du superoxyde ne se fait pas dans les solvants aprotiques.

Le superoxyde est toxique, d'une part par les réactions redox néfastes qu'il induit directement (oxydation des centres Fe-S, initiation de la peroxydation lipidique par le radical hydroperoxyle), mais également, parce qu'il est à l'origine de la synthèse en milieu biologique d'autres espèces plus réactives que lui-même, telles que l'anion peroxynitrite $ONOO^-$ (par réaction avec NO) et le radical hydroxyle $^\bullet OH$[245, 243]. Ce dernier radical est formé par la réaction de Haber-Weiss, qui est catalysée par des cations métalliques à bas degrés d'oxydation comme le Cu(I) et le Fe(II). $^\bullet OH$ est la ROS la plus réactive (les reactions de $^\bullet OH$ avec les molécules organiques ne sont limitées que par la diffusion) et donc la plus toxique.

Réaction de Fenton	$M^{n+} + H_2O_2 \rightarrow OH^- + {}^\bullet OH + M^{(n+1)+}$
Réduction par le Superoxyde	$O_2^{\bullet-} + M^{(n+1)+} \rightarrow O_2 + M^{n+} + O_2$
Réaction de Haber-Weiss	$O_2^{\bullet-} + H_2O_2 \rightarrow OH^- + {}^\bullet OH + O_2$

Tab. 4.1 – La réaction de Haber-Weiss et ses étapes élémentaires.

4.2.2 Le système protéique mimé : les superoxyde dismutases

Les SOD sont des métalloprotéines qui se divisent en quatre grandes familles en fonction de la nature du cation métallique présent au site actif : Cu et Zn (seul le Cu a un rôle catalytique), Fe, Mn[246] et Ni (découvertes et étudiées plus récemment[247, 248]).

Au regard des informations données dans la section précédente, il apparaît que le rôle des superoxyde dismutases est de maintenir la concentration stationnaire de O_2^- à un niveau autour de 8 à 30 $\times$ 10^{-12} mol L^{-1} (dans les cellules de mammifères[249]) en accélérant sa dismutation, puisque la constante de vitesse de la réaction bimoléculaire de dismutation du superoxyde est telle qu'il ne se dismute pas spontanément dans les conditions physiologiques avant de causer les réactions néfastes énumérées plus haut.

L'activité superoxyde dismutase a été caractérisée en 1969 par Fridovich et McCord pour la protéine à Cu et Zn des hématies humaines[250]. Cette protéine avait été découverte en 1939 par Mann et Keilin qui l'avaient nommée érythrocupréine en raison de sa fonction supposée de stockage du cuivre (référence citée dans [250]). Les SOD sont présentes dans presque tous les organismes aérobies[243][1].

Dans toutes les superoxyde dismutases, le potentiel du couple redox $M^{n+}/M^{(n+1)+}$ est finement réglé par l'environnement protéique pour se trouver près de la moyenne de E°'(H_2O_2/O_2^-) et de E°'(O_2^-/O_2) (+0,37 V *vs* ENH à pH 7). Quel que soit le couple redox utilisé les potentiels sont compris entre +0,23 et +0,31 V *vs* ENH[252] (figure 4.1). Il est remarquable que les SOD à Mn et les SOD à Fe aient un potentiel redox semblable en dépit des caractéristiques électroniques différentes des deux éléments[253], ce qui est une illustration de l'efficacité de la modulation des propriétés d'un centre métallique par les systèmes protéiques naturels.

Toutes les SOD sont des enzymes hautement efficaces : pour les Cu,Zn-SOD la constante de vitesse catalytique $k_{cat} = 2 \times 10^9$ $M^{-1}s^{-1}$ (à pH =7,4). La vitesse de réaction de l'enzyme avec le superoxyde approche la limite de diffusion. Les Mn-SOD ont un k_{cat} d'un ordre de grandeur plus faible [241].

[1] Les Cu,Zn-SOD se trouvent dans les cellules eucaryotes (cytosol), les bactéries gram-négatives et les chloroplastes des plantes. Les Fe-SOD sont trouvées chez certaines bactéries ou des plantes supérieures. Les Mn-SOD, qui ont été découvertes peu de temps après les Cu,Zn-SOD par Weisiger et Fridovich[251], sont répandues chez les eucaryotes (mitochondries) et les bactéries[243].

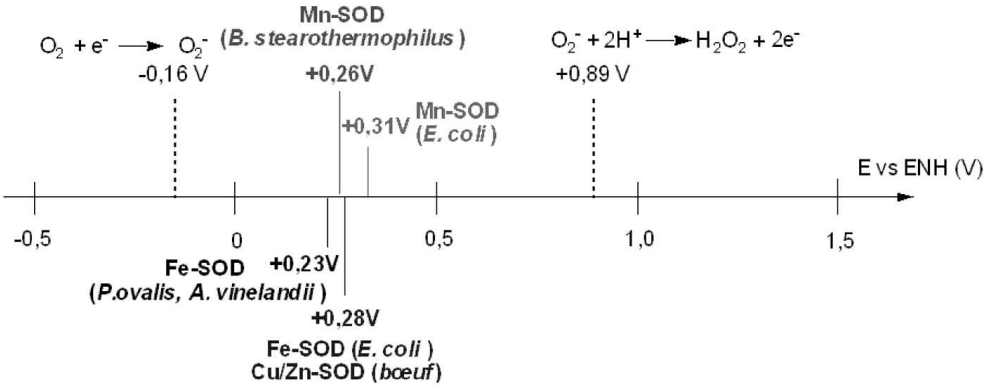


Fig. 4.1 – Potentiels redox des couples métalliques dans les SOD, comparés avec les potentiels redox d'oxydation et de réduction du superoxyde à pH=7, d'après Cabelli *et al.*[252].

Les SOD à Mn

Les SOD à Mn sont des protéines homotétramériques ou homodimériques, chaque unité monomérique ayant un poids moléculaire de 22 kDa. Elles sont composées de deux domaines, le premier riche en hélices α et le second comportant à la fois des hélices α et des feuillets β. Le site de liaison du métal est à l'interface de ces deux domaines. La structure d'un monomère de la Mn-SOD mitochondriale humaine[254] est montrée dans la figure 4.2**a,b**.

Le site actif se trouve dans un environnement hydrophobe, avec un « entonnoir » de résidus chargés positivement pouvant guider électrostatiquement O_2^- vers le site actif. Le cation métallique, qui est Mn(III) à l'état natif a une géométrie de type bipyramide trigonale distordue et est lié à trois résidus histidine, un aspartate et une molécule d'eau. Deux histidines et un aspartate sont dans le plan médian alors que la dernière histidine et la molécule d'eau sont en position apicale (figure 4.2**c**). Le mécanisme proposé pour la dismutation du superoxyde pour les SOD à Mn et à Fer est de type ping-pong[255] : il implique l'oxydation du superoxyde par le Mn(III) et sa réduction par le Mn(II) (figure 4.2**d**).

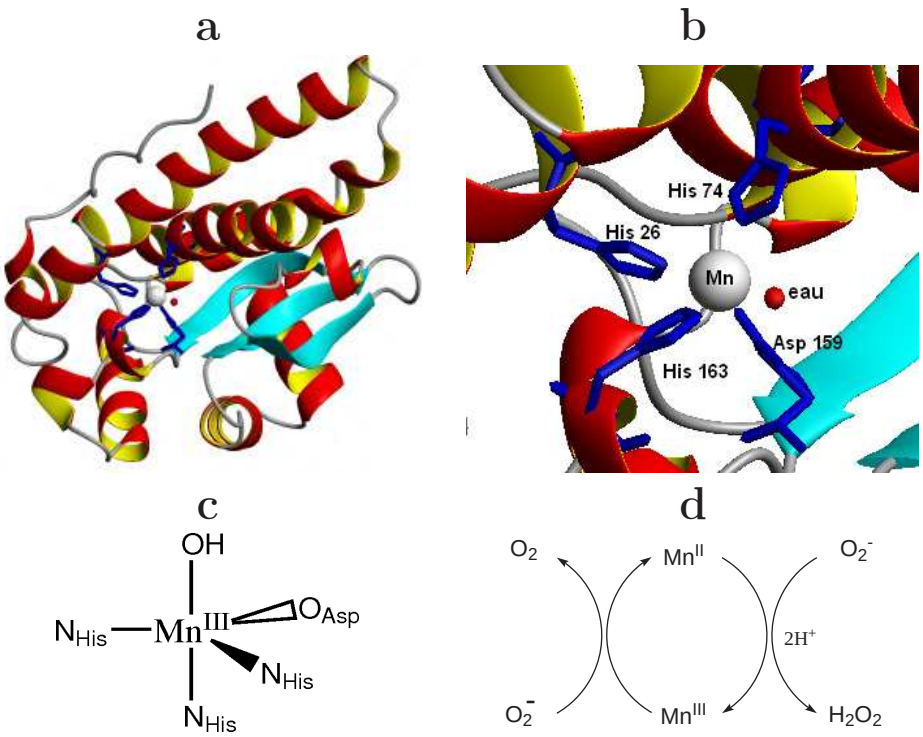


Fig. 4.2 – **a** : structure d'un monomère de la SOD à Mn mitochondriale humaine[254]. **b** : zoom sur le site actif. **c** : représentation schématique de la sphère de coordination. **d** : mécanisme catalytique simplifié.

4.2.3 Conception des complexes

La protéine Cu,Zn-SOD d'origine bovine a été commercialisée (sous le nom d'orgotein®) comme agent thérapeutique pour le traitement du stress oxydant dans quelques pays, dont les États-Unis il y a quelques temps[256]. Toutefois, la protéine a une faible demi-vie dans le plasma sanguin, ne peut traverser les membranes et est immunogène[257] ; pour cela, des mimes de SOD, à savoir des complexes synthétiques reproduisant l'activité superoxyde dismutase, sont envisagés[241, 257, 258, 66] dans le traitement de pathologies impliquant un stress oxydant.

Pour la conception d'antioxydants à activité de type SOD d'intérêt thérapeutique potentiel, des notions telles que la toxicité, la stabilité *in vivo*, la capacité à franchir les parois cellulaires entrent en ligne de compte[241]. De plus, les synthèses doivent être les plus simples possibles et être réalisables à grande échelle.

Le manganèse est souvent choisi comme élément métallique parce que les composés de

Mn sont de manière générale peu toxiques[259][2]. En particulier, le Mn(II) est moins toxique que le Cu(I) ou le Fe(II), parce qu'il ne catalyse pas la production de $^{\bullet}OH$ par la réaction de Haber-Weiss (voir le tableau 4.1). Un mécanisme catalytique de dismutation du superoxyde impliquant nécessairement un état réduit du métal, une déchélation d'ions toxiques (si la constante d'association du complexe est faible ou lors d'une éventuelle dégradation métabolique du complexe) est à craindre pour des complexes mimes de SOD contenant du fer ou du cuivre.

Les mimes de SOD à base de manganèse sont parmi les meilleurs candidats pour des applications thérapeutiques potentielles[239, 241]. Leurs inconvénients sont, néanmoins, la stabilité et l'inertie des complexes de Mn(II) qui sont relativement faibles par rapport à celles d'autres cations $3d$. Ceci est dû à leur configuration électronique d^5 spin fort (pas d'énergie de stabilisation du champ cristallin pour les complexes ni d'énergie d'activation du champ cristallin lors des processus d'échange) et au grand rayon cristallin du Mn(II) (0,96 Å[108]). Pour la protéine, les problèmes associés à la stabilité du complexe Mn(II)-SOD (la constante de dissociation du complexe Mn(II)-SOD est de $3{,}1 \times 10^{-9}$ mol L^{-1}), ne se posent pas en raison de l'inertie du complexe due à d'autres interactions que la complexation dans la protéine[262].

Les divers types de complexes de Mn mimes de SOD

Dans la littérature, les complexes de Mn étudiés comme mime de SOD se rangent principalement en trois grandes classes. L'équipe de Riley *et al.* a développé des complexes de Mn(II) macrocycliques[263, 241] tels que le M40403[263] présenté dans la figure 4.3. Un membre de cette série, plus élaboré que le M40403, s'est révélé être plus actif que la Mn-SOD elle-même[264]. Récemment, Vecchio *et al.* ont caractérisé l'interaction avec des lectines d'un glycoconjugué d'un complexe macrocyclique de Mn(II) de ce type[265]. D'autres auteurs ont étudié des complexes de type Mn(III)-salen[266], très simples à synthétiser, dont l'activité antioxydante semble également découler d'une activité de type catalase (catalyse de la dismutation de H_2O_2)[241, 267] (le complexe EUK-8 présenté dans la figure 4.3). Un complexe conjugué Mn(III)-salen-cyclodextrine a été présenté, par ses concepteurs comme un potentiel antioxydant contre H_2O_2, O_2^-, et $^{\bullet}OH$[268]. Finalement, la troisième classe de composés largement étudiée est celle des complexes Mn(III)-porphyrine. Dans ce cadre, les porphyrines cationiques (voir les articles [63, 64] et références incluses) se sont montrées très actives, la charge portée par les groupements en *méso* participant à l'attraction électrostatique du superoxyde, comme, par exemple, pour le complexe Mn^{III}TMOE-2-PyP[63] présenté dans la figure 4.3. Dernièrement des composés approchant de l'activité catalytique de l'enzyme à Mn ont été publiés[64]. Nous pouvons relever qu'aucune de ces classes ne possède de similitude

[2] Certains microorganismes, tels que *L. plantarum*, sont dépourvus de SOD et utilisent des concentrations élevées de Mn(II) libre comme catalyseur de la dismutation de O_2^-[260, 261].

structurale avec le site actif de l'enzyme : il s'agit donc de mimes fonctionnels.

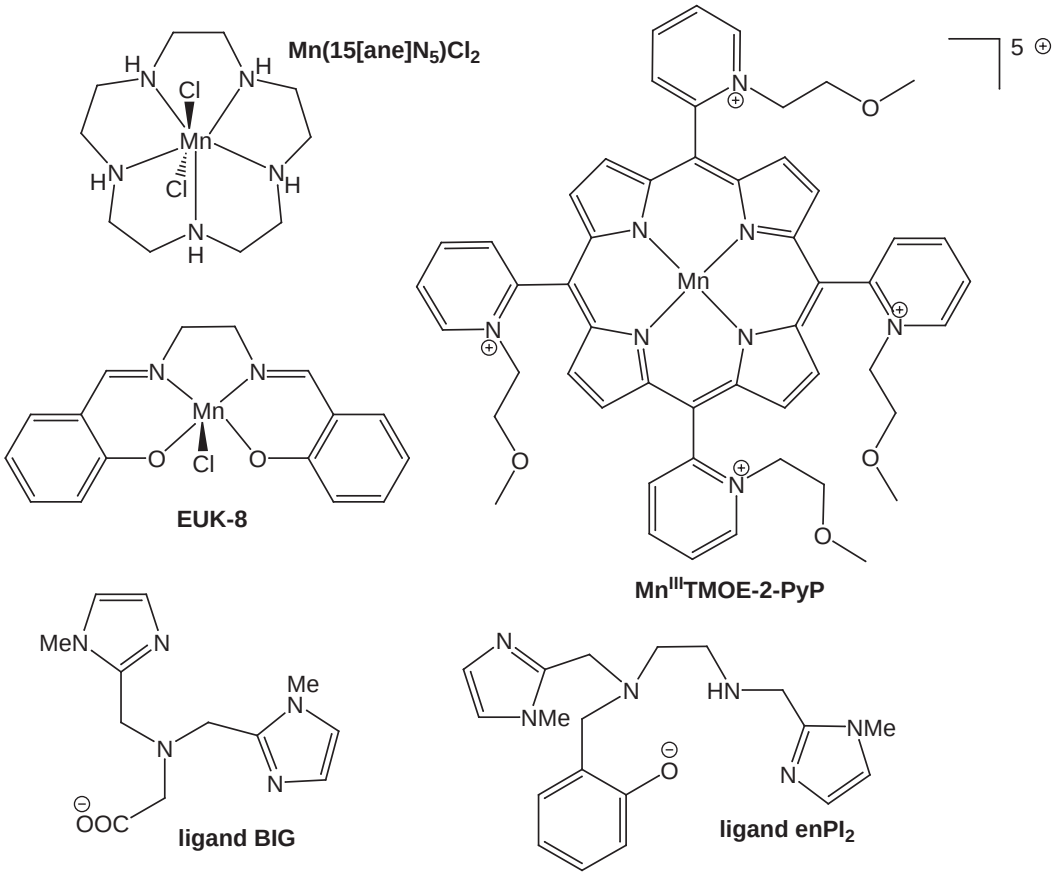


Fig. 4.3 – Complexes de Mn à activité de type SOD et ligands précurseurs de complexes à activité de type SOD (voir le texte pour les explications).

Au laboratoire, des recherches ont été menées depuis diverses années dans le domaine des mimes de SOD : des ligands tripodaux ont été développés avec une sphère de coordination semblable à celle de l'enzyme[269, 270], et d'autres recherches se sont orientées vers des ligands tridentes ou pentadentes incluant des fonctions phénolate[270, 271, 272]. Les complexes de Mn(II) ou de Mn(III) de ces ligands se sont avérés réagir avec le superoxyde d'après le test de McCord-Fridovich (voir plus bas). Dans deux cas, l'action catalytique a été prouvée par des études de radiolyse pulsée[273]. Dans la figure 4.3, nous avons représenté un exemple de ligand tripodal, BIG[269] (les trois histidines du site actif de l'enzyme sont mimées par les deux groupements *N*-méthylimidazole et par l'amine tertiaire) ainsi que le ligand pentadente **enPI**$_2$ dont l'activité SOD du complexe mononucléaire de Mn(II) formé en phase aqueuse[272] a été étudiée en parallèle aux investigations que nous avons menées dans la famille des glycocomplexes.

4.2.4 Mesure de l'activité SOD

L'activité SOD a été étudiée par divers types de tests directs ou indirects. Les test directs, dans lesquels on enregistre la cinétique de diminution de la concentration de superoxyde à l'aide d'un observable lié à cette espèce (absorption UV ou RPE), incluent les déterminations cinétiques par stopped-flow[274, 275, 276] et par radiolyse pulsée[273, 276, 277].

Un test indirect de l'activité SOD a été mis au point par McCord et Fridovich et publié en même temps que l'activité de l'enzyme[250]. Ce test permet de quantifier l'activité SOD d'une enzyme ou d'un mime fonctionnel par compétition cinétique entre la réduction du ferricytochrome C par le superoxyde, qui procède a une vitesse connue, et sa dismutation par le mime de SOD.

Le test est conçu pour être mené dans une cuve de spectrophotomètre UV-visible. L'ajout de la xanthine oxydase, une molybdoenzyme, dans une solution contenant de la xanthine et un marqueur réagissant avec le superoxyde avec un changement marqué dans le spectre UV-vis. La xanthine oxydase contenant un Mo(VI) (forme native) oxyde la xanthine en acide urique puis est réoxydée par O_2 qui est réduit réduit principalement en O_2^-[3]. En l'absence de composé à activité SOD, le superoxyde réagit exclusivement avec le marqueur. Cette réaction est suivie en se plaçant au λ_{max} du produit de la réaction du superoxyde avec le marqueur et est caractérisée par une augmentation linéaire de l'absorbance (pente initiale p_1 dans un graphique de l'absorbance en fonction du temps). Les marqueurs habituellement utilisés sont le cytochrome C (cyt C) qui est réduit de Fe(III) à Fe(II) par le superoxyde et les dérivés de tétrazolium, qui forment un formazan qui absorbe dans le visible après réduction avec le superoxyde (voir en la figure A.4 en annexe pour une représentation du formazan dérivé du NBT). Si l'on ajoute au milieu une certaine quantité de SOD ou de mime de SOD à tester, une partie du O_2^- présent réagit avec le composé à activité SOD avant de pouvoir réagir avec le marqueur ce qui se traduit par une pente $p_2 < p_1$ dans le même graphique de l'absorbance en fonction du temps. Les réactions ayant lieu dans le test ainsi qu'un exemple de tracé expérimental sont présentés dans la figure 4.4.

La mesure de p_1 et p_2 pour diverses concentrations de mime de SOD (SODm) permet de déterminer l'IC_{50}, la concentration d'inhibition à 50 % (50% *Inhibitory Concentration*) , qui est la concentration en composé à activité SOD qui réduit d'un facteur 2 la vitesse de la réaction avec le marqueur. L'IC_{50} peut être déterminée en traçant $\frac{p_1-p_2}{p_1}$ en fonction de la concentration de SODm. Sur ce graphe, les points expérimentaux sont ajustés par une droite (éq. 4.1).

$$\frac{p_1 - p_2}{p_2}([SODm]) = \frac{1}{\mathrm{IC}_{50}} \times [SODm] \tag{4.1}$$

[3]Fridovich a étudié les aspects quantitatifs de la production de superoxyde par le système xanthine/xanthine oxydase[278].

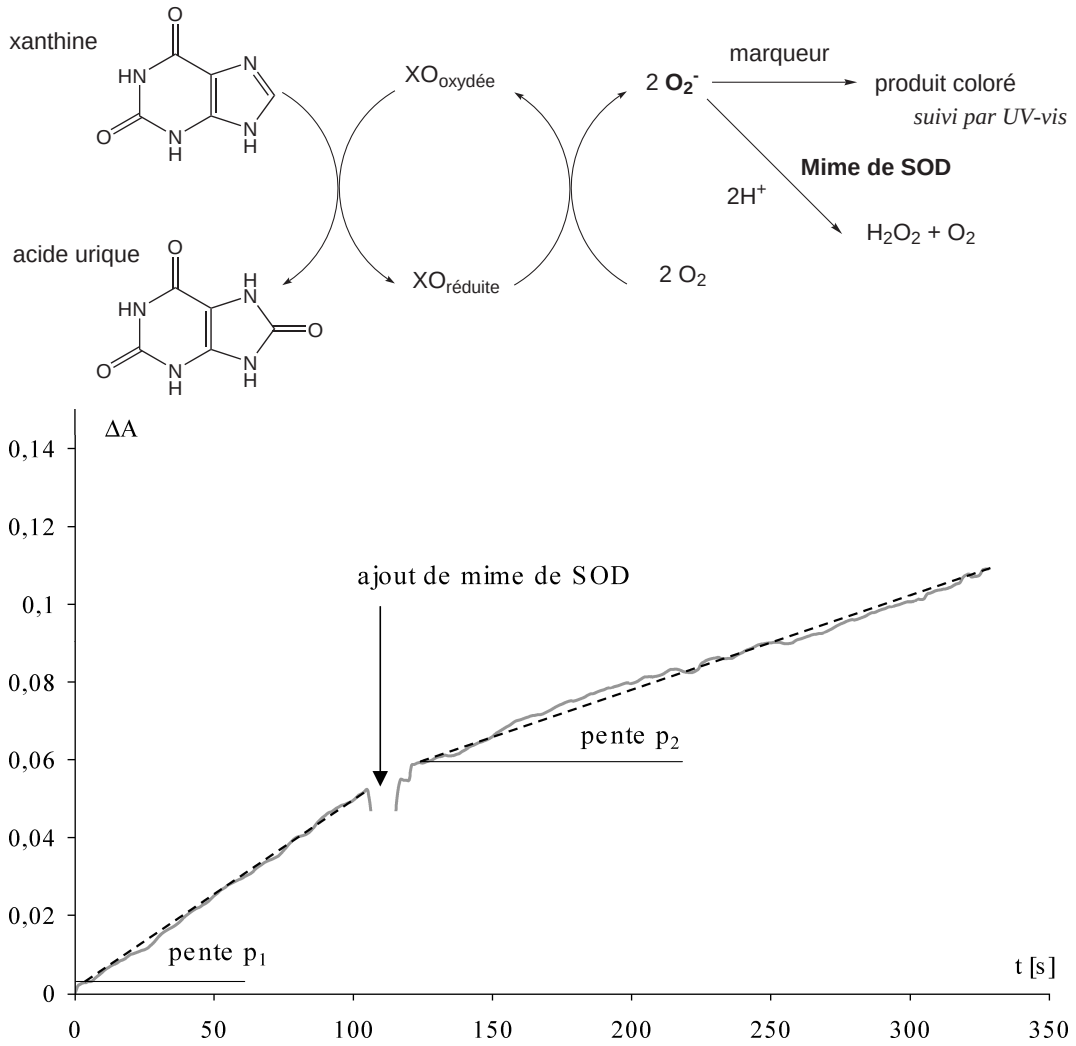


Fig. 4.4 – En haut, les réactions impliquées dans le test de McCord-Fridovich. En bas, un exemple de tracé expérimental de l'absorbance en fonction du temps.

L'IC$_{50}$ correspond à $\frac{p_1-p_2}{p_2}$=1. D'après cette définition, l'IC$_{50}$ est une donnée expérimentale dépendante de la concentration et de la nature du marqueur. Si la constante de vitesse de la réaction du superoxyde avec le marqueur est connue, elle peut être utilisée pour calculer une constante de vitesse apparente de la réaction du superoxyde avec le composé à activité SOD (éq. 4.2).

$$\mathrm{IC}_{50} = \frac{k_{mar}[mar]}{k_{McCF}} \tag{4.2}$$

où k_{mar} est la constante de vitesse de la réaction du cytC-Fe(III) avec O_2^- et k_{McCF} est la constante de vitesse apparente de la réaction de O_2^- avec le mime de SOD (la vitesse de cette réaction est $k_{McCF}[O_2^-][\mathrm{SODm}]$)[270].

Pour comparer les mimes de SOD, il faut donc calculer des valeurs de k_{McCF}, la constante

de vitesse de la réaction bimoléculaire avec le marqueur (k_{mar}) étant égale à 2,6± 0,1× 10^5 L $mol^{-1}s^{-1}$ pour le cyt C[279], et à 5,94 × 10^5 L $mol^{-1}s^{-1}$ pour le nitrobleu de tétrazolium (NBT)[280].

Le test de McCord-Fridovich est un test indirect pouvant donner lieu à de nombreux artefacts. Le composé à tester peut diminuer l'activité de la xanthine oxydase, réduire le cyt C-Fe(III), ou au contraire, oxyder le cyt C-Fe(II). Toutefois, des vérifications peuvent être menées à bien pour diminuer la probabilité qu'un résultat du test de McCord-Fridovich soit artefactuel (voir l'annexe A.7, et, par exemple [269, 270]). Malgré toutes les précautions qui peuvent être prises, le test de McCord-Fridovich ne prouve pas la nature catalytique de la réaction du superoxyde avec le mime de SOD putatif sauf si l'IC_{50} est suffisamment petit pour que le superoxyde réagisse plusieurs fois avec le complexe lors du test[4].

4.3 Glycoligand $N_4O_{phénol}$

`Cette section correspond à des résultats non publiés qui seront communiqués ultérieurement`

`This section contains unpublished results that will be communicated subsequently`

[4]Dans les conditions les plus courantes du test de McCord-Fridovich en utilisant le cyt C, une pente initiale de 0,025 min^{-1} correspond à une production de superoxyde de 1,2 μmol L $^{-1}$ min^{-1}.

Conclusion générale

Ce travail s'est voulu une poursuite de l'exploration de l'interface entre la glycochimie et la chimie de coordination à travers la synthèse et l'étude structurale et spectroscopique de complexes de coordination de cations divalents de métaux $3d$. Les concepts et les méthodes utilisés dans cette étude ont été empruntés aux deux disciplines.

La richesse synthétique de la glycochimie a pu être mise a profit pour réaliser de façon la plus simple possible des synthèses de ligands à l'échelle du gramme (ou supérieure), ce qui nous a permis de disposer de suffisamment de matière pour réaliser les nombreux essais de complexation nécessaires à notre investigation et donc disposer de 22 nouvelles structures cristallines de glycocomplexes sur lesquelles nous avons fondé une partie de nos raisonnements.

Glycocomplexes triéther

La famille des glycoligands triéther a été élargie avec la synthèse de nouveaux ligands trifonctionnalisés par des fonctions 2-picolyle : les ligands $\mathbf{Gal^{it}P_3}$, $\mathbf{Gal^{dOMe}P_3}$, $\textbf{MAGP}_3$, $\mathbf{LyxP_3}$, $\mathbf{ManP_3Bn}$, et $\mathbf{RibP_3}$.

La grande variété de complexes de cations divalents de métaux $3d$ isolée et caractérisée structuralement a permis, d'une part, de préciser les critères stéréochimiques et conformationnels nécessaires pour la chélation de toutes les fonctions éther de picolyle du ligand et, d'autre part, de dégager des tendances structurales pour l'évolution de la géométrie de coordination en fonction de la nature du cation métallique. Pour un ligand donné, tous les complexes des ions de Fe(II) à Zn(II) caractérisés se sont révélés quasi-isostructuraux mettant en évidence un transfert de la chiralité du châssis sucré à l'enroulement hélicoïdal des fonctions éther de picolyle autour du cation métallique (sauf dans le cas des complexes du ligand quasi-symétrique $\mathbf{RibP_3}$).

L'étude, par la spectroscopie de dichroïsme circulaire, des transitions $d-d$ des complexes de Co(II) et de Ni(II) a permis de dégager des corrélations empiriques entre la structure cristalline des complexes et le signal observé. La conformation du métallacycle 6 chaînons, qui est imposée par le glycoligand détermine le type de signal observé. Le signe des signaux a pu être corrélé avec le sens de l'enroulement hélicoïdal des fonctions éther de picolyle dans les structures cristallographiques, confirmant l'induction de la chiralité hélicoïdale par le glycoligand chiral.

Les paramètres thermodynamiques de formation des complexes du ligand $\mathbf{RibP_3}$ ont été mesurés par des titrations microcalorimétriques isothermes. Leur comparaison avec les paramètres de complexation du ligand analogue acyclique $\mathbf{glyP_3}$ a permis de mettre en évidence la stabilisation supplémentaire induite par la structure cyclique, variable selon la nature du cation métallique. La stabilisation s'est révélée maximale pour le cation de rayon cristallin le plus élevé de la série étudiée, le Mn(II).

Glycocomplexes aminoéther et diamino

Un nouveau type de glycoligands construits à partir d'aminodésoxy-sucres a été étudié. La fixation des substituants sur l'atome d'azote a été réalisée par une procédure d'amination réductrice dans le cadre de laquelle la possibilité d'hétérofonctionnalisation a été mise en évidence.

Les ligands neutres **MAXP**$_3$ et **MARP**$_3$ se sont avérés des ligands adaptés pour la complexation du Cu(II). Ces deux ligands épimères ont abouti à des complexes quasi-énantiomères d'après les structures aux rayons X et l'analyse des spectres de dichroïsme circulaire, mettant en évidence de nouveau la prédétermination des éléments stéréogènes des complexes par le choix du glycoligand. Ceci a été rendu possible par les préférences conformationnelles des cycles pentofurannose des ligands mettant en évidence le lien entre l'obtention de complexes chiraux de configuration prévisible et l'inflexibilité conformationnelle du ligand monosaccharidique.

À la fin de cette thèse, un complexe de manganèse(II) comportant un ligand construit par fonctionnalisation par des groupement pyridine et phénolate d'une structure centrale de type aminodésoxy-sucre a été synthétisé et caractérisé structuralement. Ce complexe s'est avéré s'oxyder en solution aqueuse, vraisemblablement en un complexe mononucléaire de Mn(III). Celui-ci est stable pendant quelques jours en solution aqueuse, même en présence d'EDTA, mettant en évidence une stabilité et/ou une inertie souhaitables pour des applications dans les milieux biologiques. L'activité de type superoxyde dismutase de ce complexe, mesurée par le test indirect de McCord-Fridovich s'est avérée être plutôt modeste, mais nous considérons ces résultats encourageants en raison du caractère non optimisé du ligand étudié. Ces études se sont inscrites dans un projet plus vaste initié depuis de nombreuses années au laboratoire visant à synthétiser des complexes à activité superoxyde dismutase comme molécules d'intérêt thérapeutique.

Les études présentées dans le cadre de cette thèse ont mis en évidence que les glycocomplexes permettaient des synthèses diastéréosélectives de complexes de métaux de transition. L'avantage de la famille des glycoligands est l'accès à divers types de modulations de la stéréochimie du site de coordination par l'adaptation de la nature du châssis sucré conformationnellement inflexible. Il serait donc intéressant d'utiliser des glycoligands, avec éventuellement une variation des fonctions chélatantes et de la denticité, pour les diverses applications des ligands chiraux que nous avons mentionnées dans l'introduction, en particulier la catalyse asymétrique et la construction d'édifices supramoléculaires.

Annexes

A.1 Méthodes générales

Les **réactifs et solvants** ont été achetés aux sociétés Acros, Aldrich et Sigma et ont été utilisés sans purification supplémentaire, sauf indication contraire. Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été conduites sous atmosphère d'argon dans des solvants fraîchement distillés. La pyridine a été distillée sur KOH, le dichlorométhane sur CaH_2, le MeOH sur Mg/I_2.

Les **spectres RMN** ont été enregistrés à l'aide de spectromètres Bruker DRX 400, AV 360, DRX 300 et DPX 250. La fréquence de Larmor des noyaux de ^{1}H et de ^{13}C est indiquées pour chaque spectre. Les abréviations suivantes seront utilisées pour décrire les spectres de RMN-^{1}H : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = pentuplet, m = massif. Dans le cas particulier de signaux issus de couplages d'intensité semblable une notation mentionnant l'aspect phénoménologique du signal sera utilisée : par exemple, dd$\sim t$ signifie un signal issu du couplage avec deux protons non équivalents ayant l'apparence d'un triplet. Les constantes de couplage, exprimées en Hz, seront présentées lorsqu'il a été possible de les mesurer sur le spectre de RMN-^{1}H. Une attention particulière a été consacrée à la caractérisation des nouveaux produits, les signaux ont été attribués en faisant appel à diverses techniques de RMN mono- et bidimensionnelles (DEPT, COSY ^{1}H-^{1}H, HSQC ^{1}H-^{13}C) visant à lever les ambiguïtés lors de l'attribution des pics. La mention (nC) dans les spectres RMN du carbone signifie que n carbones chimiquement non-équivalents présentent des signaux confondus. La caractérisation des produits déjà publiés a été réalisée uniquement de façon à vérifier la nature du produit.

Les **spectres de masse** en mode électrospray (SM-ES) ont été réalisés par Karine Leblanc et Félix Perez au service de spectrométrie de masse de l'ICMMO. L'appareil utilisé est un Finnigan MAT95S en configuration BE #. Les spectres ont été réalisés à basse résolution dans un mélange de solvants $MeOH/CH_2Cl_2/H_2O$ (6:5:2), sauf indication contraire. Dans le cas des complexes métalliques, il a été vérifié que le motif isotopique des pics était compatible avec l'attribution proposée.

Les **spectres infrarouge** des complexes isolés à l'état solide et des ligands précurseurs ont été réalisés sur un spectromètre à transformée de Fourier Brucker IFS 66. Tous les spectres ont été réalisés pour des dispersions dans des pastilles de KBr. Dans le cadre de cette étude, l'utilité de cette analyse est de vérifier la présence du ligand et des contre-ions attendus dans les solides.

Les **spectres UV-visible** et les cinétiques du test de McCord-Fridovich ont été réalisés sur un Cary 300 bio.

Les spectres de **dichroïsme circulaire** ont été mesurés à l'Institut Curie dans l'équipe de Constantin Craescou sur un spectropolarimètre Jasco J-710 à la température de 20°C (bloc Peltier Jasco PTC-348WI). Ils ont été mesurés pour des solutions EtOH/acétone 1:1 d'absorbance 0,1-0,5 (les mesures sont réputées fiables pour une tension du détecteur inférieure à 700 V) dans une cuve de 1 cm de trajet optique (cuve de 1,5 mL à bords noirs) à la vitesse de 100 nm min^{-1} (50 nm min^{-1} pour les spectres réalisés sur des pastilles de KBr de cristaux broyés). Les spectres en solution sont corrigés par soustraction d'une ligne de base (spectre d'une cuve contenant le solvant) réalisée dans les mêmes conditions. Dans le cas des spectres en phase solide, la pastille est montée sur un petit support à ressort.

Les expériences d'**électrochimie** (voltammétrie cyclique) ont été réalisées sur un potentiostat électronique Autolab relié à une cellule électrochimique à trois électrodes (électrode de travail : carbone vitreux, contre-électrode : fil de Pt, électrode de référence : électrode au calomel saturé.

Les spectres **RPE** en bande X ont été enregistrés par Guillaume Blain à l'ICMMO, sur un Bruker Elexys 500. Les courbes simulées ont été réalisées à l'aide du logiciel XSophe[281].

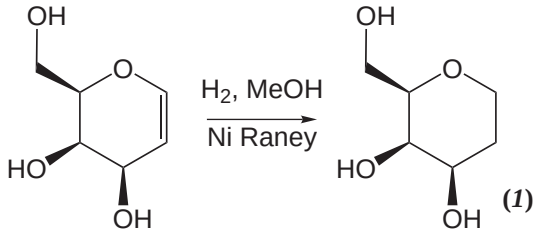
Études cristallographiques. La diffraction des rayons X sur monocristaux a été réalisée par Régis Guillot à l'ICMMO. L'appareil utilisé est un diffractomètre Bruker Kappa X8 avec un détecteur APPEX II et un monochromateur au graphite. La radiation utilisée est la raie $Mo_{K\alpha}(\lambda = 0{,}71073$ Å). La température du cristal a été maintenue à 100 K à l'aide d'une cryosystème soufflant à azote (700 series Cryostream) avec une précision de ± 1 K. Les données ont été corrigées pour tenir compte des effets de Lorentz, de polarisation et d'absorption. Les structures ont été résolues par des méthodes directes en utilisant SHELXS-97[282] et affinées avec SHELXL-97[283] sur $I = F^2$ par la méthode des moindres carrés. Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur une carte de différence Fourier et introduits dans les calculs suivant un modèle géométrique (distances de liaison de l'hydrogène fixées en fonction de l'atome auquel l'hydrogène est lié et de l'hybridation de ce dernier) avec des paramètres d'agitation thermique isotropes. Les calculs ont été réalisés en utilisant la suite de logiciels WINGX[284]. Les structures cristallographiques sont présentées dans le cadre de cette thèse en tant que diagrammes d'ellipsoïdes illustrant les agitations thermiques. Ces illustrations ont été réalisés avec le logiciel CCDC Mercury[285]. Les paramètres de *puckering* et les distances entre atomes non coordonnés ont été déterminés grâce au logiciel Platon[286].

Les **microanalyses** ont été réalisées à l'ICSN (Gif-sur-Yvette) pour C, H et N et au service central d'analyse du CNRS (Vernaison) pour les autres éléments. Les ligands et leurs complexes métalliques ont été caractérisés par analyse élémentaire, afin de vérifier leur pureté.

A.2 Synthèse des glycoligands triéther

A.2.1 1,5-anhydro-2-désoxy-D-galactitol (*1*)

Référence : Overend *et al.*, *J. Chem. Soc.*,**1950**, 671[158].



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]	m [g]	solvant
D-galactal	146,14	0,5	3,4	méthanol 25 mL
H_2	2,00	p. atm.		
Ni-Raney		cat.		

Le D-galactal est dissous dans le méthanol et cette solution est hydrogénée à température ambiante et à pression atmosphérique pendant 4 heures (au bout de ce temps, le volume d'hydrogène consommé indique une conversion totale). Le mélange réactionnel est filtré et les solvants sont évaporés pour obtenir (*1*) quantitativement.

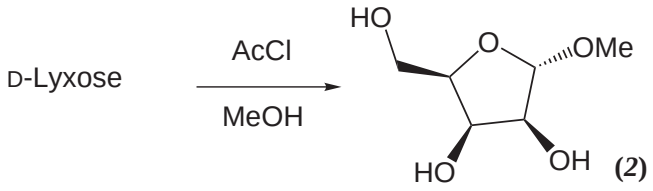
RMN-^{1}H (300 MHz, CD_3OD) : 3,98 (ddd, 1H, $^2J_{1a,1b}$ = 11,7 Hz, $^3J_{1a,2a}$ = 5,0 Hz, $^3J_{1a,2b}$ = 1,4 Hz, H1a) ; 3,79-3,71 (m, 4H, H3, H4, H6a, H6b) ; 3,50 (ddd$\sim$*td*, 1H, $^2J_{1a,1b}$ = 11,7 Hz, $^3J_{1b,2a}$ = 11,0 Hz, $^3J_{1b,2b}$ = 2,3 Hz, H1b) ; 3,36 (m, 1H, H5) ; 2,25 (dddd$\sim$*qd*, 1H, $^2J_{2a,2b}$ = 12,6 Hz, $^3J_{2a,3}$ = $^3J_{1b,2a}$ = 11,0 Hz, $^3J_{1a,2a}$ = 5,0 Hz, H2a) ; 1,87 (dm, 1H, $^2J_{2a,2b}$ = 12,6 Hz, H2b).

RMN-^{13}C (75 MHz, CD_3OD) : 79,5 (C5) ; {69,3, 68,4} (C3, C4) ; 65,7 (C1) ; 62,0 (C6) ; 28,7 (C2).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 169,1 $[M+Na]^+$ (100).

A.2.2 α-D-lyxofurannoside de méthyle (*2*)

Référence : Veeneman *et al.*, *Tetrahedron.*,**1989**, *45*, 7433[159].



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
D-lyxose	150,1	20/1	3	60 mL MeOH anhydre
AcCl	140,6	4,2/0,21	0,333 g (0,3 mL)	

Une solution d'acide chlorhydrique anhydre dans le méthanol est générée en faisant réagir le chlorure d'acétyle avec le méthanol anhydre. Le sucre est ajouté à cette solution. 24h plus tard, le mélange réactionnel est neutralisé avec de la résine Amberlyte IRA 400 (OH^-). Après filtration et concentration, 3,25 g (rdt : quantitatif) d'une huile incolore sont obtenus. Comme dans la publication originale, cette huile contient majoritairement le produit voulu. La purification a lieu après l'étape de 2-picolylation.

RMN-^{1}H (250 MHz, CD_3OD) : 4,65 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 2,4 Hz, H1) ; 4,00-3,80 (m, 3H, H3, H4, H2) ; 3,50 (m, 2H, H5a, H5b) ; 3,23 (Me).[5]

RMN-^{13}C (62,5 MHz, CD_3OD) : 109,6 (C1) ; 81,3 (C4) ; 77,0 (C2) ; 72,2 (C3) ; 61,5 (C5) ; 55,6 (Me).

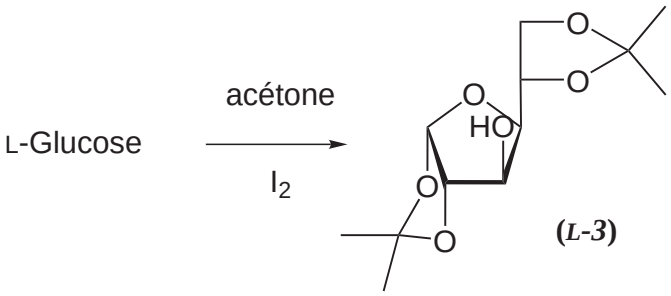
SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 187,1 $[M+Na]^+$ (100).

[5]Comme décrit dans la publication originale, d'autres glycosides sont formés de façon minoritaire. Ceci complique l'interprétation du spectre RMN-^{1}H. D'après l'intégrale des signaux du H1, il y a deux produits secondaires dans des proportions de 5 et de 10% environ.

A.2.3 Châssis de type glucofurannose

Synthèse du 1,2:5,6-*O*-diisopropylidène-α-L-glucofurannose (L-*3*)

Référence : K. P. R. Kartha, *Tet. Lett.*, **1986**, *27*, 3415[162].



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
L-glucose	180,4	2,2/1	0,40	
I_2	253,8	0,47/0,21	0,12	20 mL acétone

Le sucre est suspendu dans une solution de diiode dans l'acétone. La suspension résultante est agitée vigoureusement jusqu'à dissolution complète du sucre, ce qui indique également la fin de la réaction. Le diiode est réduit avec une solution 1 M de $Na_2S_2O_3$, qui est ajoutée jusqu'à disparition de la couleur brune. L'acétone est évaporée sous vide. La phase aqueuse est extraite avec 3*20mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4). 0,40g (rdt=70%) de **(L-*3*)** (solide blanc) sont obtenus après évaporation sous vide.

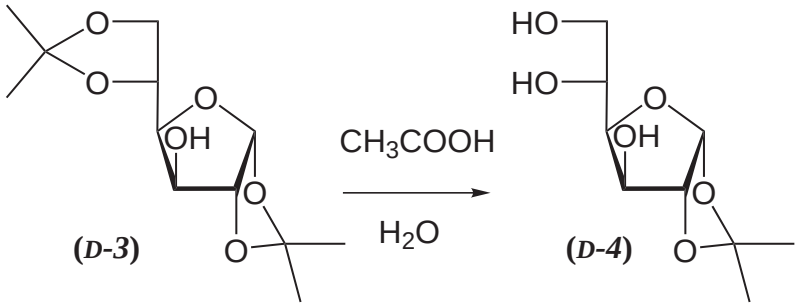
RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 5,96 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,6 Hz, H1) ; 4,54 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,6 Hz, H2) ; 4,36 (m, 2H, H3 et H5) ; 4,17 (dd, 1H, $^2J_{6a,6b}$ = 9,6 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 6,2 Hz, H6a) ; 4,08 (dd, 1H, $^3J_{4,5}$ = 7,5 Hz,$^3J_{3,4}$ = 2,8 Hz, H4) ; 3,98 (dd, 1H, $^2J_{6a,6b}$ = 9,6 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 5,4 Hz, H6b) ; {1,50, 1,41, 1,37, 1,32}, (4*s, 4*3H, Me_{iP}).

RMN-^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$) : {111,8, 109,4} (C_{quatiP}) ; 105,0 (C1) ; 85,0 (C2) ; 81,3 (C4) ; 75,3 (C3) ; 73,5 (C5) ; 67,7 (C6) ; {27,0, 26,8, 26,3, 25,2} (Me_{iP}).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 261,2 $[M+H]^+$ (41) ; 283,2 $[M+Na]^+$(100).

Synthèse des formes D et L du 1,2-*O*-isopropylidène-α-glucofurannose (D-*4*) et (L-*4*)

Référence : Gramera *et al.*, *J. Org. Chem.*, *28*, **1963**, 3230[160].



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]
(D-*3*)	260,3	76,8/1	20,0
Acide acétique	60,02	excès	19,1 (20 mL)
eau	18,00	excès	6 (6 mL)

(D-*3*)[6] est dissous dans le mélange d'acide acétique/eau. La solution est mise à évaporer dans un cristallisoir pendant une nuit. Il se forme une croûte cristalline qui est cassée à l'aide d'une spatule. Le solide blanc est laissé sécher pendant une nuit dans un dessiccateur en présence de P_2O_5 puis est recristallisé (200 mL d'AcOEt bouillant, refroidissement à 0°C pendant 2 heures). Les cristaux de (D-*4*) sont essorés et lavés plusieurs fois avec de l'AcOEt à 0 °C. Masse isolée : 13,2 g (rdt = 77 %).

Caractérisations pour (D-*4*) :

P.f : 157-160, °C (Litt. 161 °C).

RMN-^{1}H (200 MHz, CD_3OD) : 5,99 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,7 Hz, H1) ; 4,58 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,7 Hz, H2) ; 4,30 (d, 1H, $^3J_{3,4}$ = 2,6 Hz, H3) ; 4,05 (dd, 1H,$^3J_{4,5}$ = 9,0 Hz, $^3J_{3,4}$ = 2,6 Hz, H4) ; 3,90 (m, 1H, H5) ; 3,75 (m, 1H, H6a) ; 3,60 (dd, 1H, $^2J_{6a,6b}$ = 12,0 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 5,8 Hz, H6b) {1,50, 1,35}, (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

RMN-^{13}C (50 MHz, CD_3OD) : 113,4 (C_{quatiP}) ; 105,2 (C1) ; 85,1 (C2) ; 80,1 (C4) ; 74,4 (C3) ; 70,2 (C5) ; 64,3 (C6) ; {26,0, 25,1} (Me_{iP}).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 283,2 $[M+Na]^+$ (100).

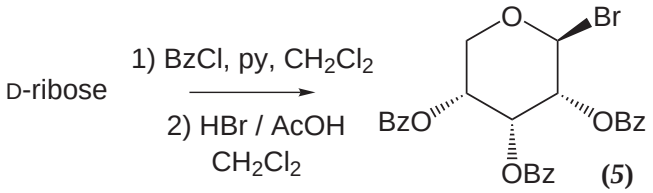
Cette synthèse a été également réalisée pour (L-*4*) sur une quantité initiale de (L-*3*) de 0,35 g (1,35 mmol). Le solide blanc brut, obtenu avec un rendement quantitatif après évaporation pendant 2 jours de la solution d'acide acétique, a été séché sous vide. Il est pur d'après la RMN.

[6]Contrairement à la forme L, il s'agit d'un produit commercial.

A.2.4 Synthèse en 4 étapes du β-D-ribopyrannoside de méthyle (*7*)

Références : Jeanloz *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 4052[287]. Jeanloz *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 4055[288].

bromure de 2,3,4-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribopyrannosyle (*5*)



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
D-ribose	150,1	53,29	8,0	
BzCl	140,6	excès (60 mL)		1) 45 mL py, 160 mL CH_2Cl_2
HBr*	80,91	excès (60 mL)		2) 30mL CH_2Cl_2

* solution à 30% dans AcOH glacial

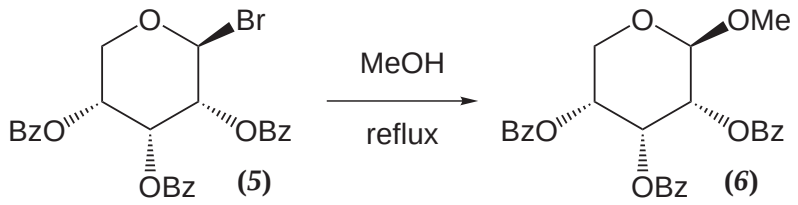
Le chlorure de benzoyle et les solvants sont mélangés à -20°C (bain d'éthanol refroidi à l'aide d'azote liquide). Le sucre finement broyé est suspendu dans cette solution qui est agitée deux heures à 0°C, puis 6 heures à TA. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur 200 mL d'eau glacée. 200 mL de CH_2Cl_2 sont ajoutés au mélange. La phase organique est décantée, lavée 2 fois avec 80 mL d'H_2SO_4 3M, puis 2 fois avec 80 mL d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ et finalement avec 80 mL d'eau. Après séchage et évaporation, 30,1 g d'une huile très visqueuse sont obtenus (rendement quantitatif). D'après la publication originale, cette huile contient les formes α- et β-pyrannose du produit de tétrabenzoylation.

L'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane. La solution de HBr dans l'acide acétique glacial est ajoutée avec précaution. On laisse réagir deux heures à température ambiante. La majorité de l'acide acétique est enlevé par évaporation azéotropique (3*100 mL de toluène). On redissout le sirop semi-cristallin résultant dans 300 mL de CH_2Cl_2. On lave 3 fois avec 100 mL d'une solution de Na_2CO_3, puis avec 3 fois 100 mL d'eau. On concentre jusqu'à $\frac{1}{10}$ du volume initial et on ajoute un mélange de 300 mL de n-pentane et 120 mL d'éther. Le produit cristallise en quelques heures au réfrigérateur. Les cristaux blancs sont essorés et lavés avec de l'éther froid et du n-pentane et séchés sous vide. La solution mère est concentrée et un mélange de 100 mL de pentane et 40 mL d'éther y est ajouté. On essore à nouveau les cristaux obtenus. On obtient en tout 20,8 g du produit voulu (rdt = 56%, depuis le D-ribose).

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : {8,06 (m, 3H), 7,87 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,59 (m, 2H), 7,51 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,33 (m, 7H)} (H_{ar}) ; 6,70 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 0,9 Hz, H1) ; 6,15 (dd∼ t, 1H, $^3J_{2,3} = {}^3J_{3,4}$ = 4,1 Hz, H3) ; 5,80 (m, 2H, H2, H4) ; 4,53 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,9 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 0,9 Hz, H5a) ; 4,35 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,9 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 1,3 Hz, H5b).

RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : (166,1, 165,8, 165,0) (C_{quatCO}) ; (133,5, 133,4 ,133,3) (C_{pBz}) ; (130,1, 130,0, 129,8) (C_{oBz}) ; (129,7, 129,2, 129,1) (C_{quatBz}) ; 128,4(6C) (C_{mBz}) ; 85,8 (C1) ; {71,2, 66,9, 65,5} (C2, C3, C4) ; 64,5 (C5).

2,3,4-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribopyrannoside de méthyle (*6*)



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]	m [g]
(*5*)	525,3	71,1	2
MeOH	32,04	excès	20 mL

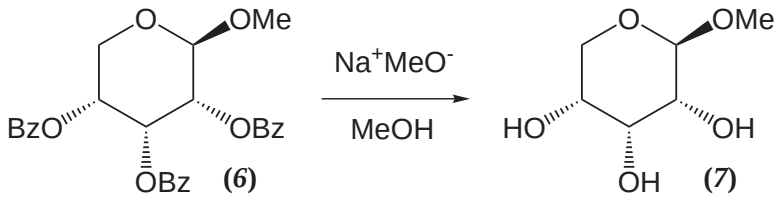
Le dérivé (*5*) est suspendu dans le méthanol anhydre. Il est chauffé à reflux jusqu'à dissolution (quelques minutes). Le produit (*6*) cristallise à froid en quelques heures. Les cristaux sont essorés à froid et lavés avec un peu de méthanol à -20°C. La solution mère est concentrée jusqu'à environ $\frac{1}{4}$ du volume et une seconde fraction de (*6*) cristallise à froid. Les cristaux sont isolés comme précédemment. La masse isolée totale est 1,40 g (rdt : 76%).

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : {8,06 (m, 4H), 7,87 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,53 (m, 3H), 7,32 (m, 6H)} (H_{ar}) ; 5,84 (dd∼ t, 1H, $^3J_{2,3} = {}^3J_{3,4}$ = 3,8 Hz, H3) ; 5,64 (dd, 1H, $^3J_{2,3}$ = 3,8 Hz, $^3J_{1,2}$ = 2,3 Hz, H2) ; 5,54 (m, 1H, H4) ; 5,04 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 2,3 Hz, H1) ; 4,27 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,0 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 2,1 Hz, H5a) ; 4,12 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,0 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 2,8 Hz, H5b) ; 3,54 (s, 3H, Me).

RMN-^{13}C (90 MHz,$CDCl_3$) : (166,3, 166,0, 165,2) (C_{quatCO}) ; (133,2, 133,1(4C)) (C_{pBz}) ; (130,0, 129,9, 129,7) (C_{oBz}) ; (129,7, 128,8, 128,7) (C_{quatBz}) ; 128,4(6C) (C_{mBz}) ; 99,5 (C1) ; (68,7, 67,7, 66,2) (C2, C3, C4) ; 61,1 (C5) ; 55,7 (Me).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 476,2 $[M+H]^+$ (21), 499,2 $[M+Na]^+$ (100).

β-D-ribopyrannoside de méthyle (*7*)



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
(*6*)	476,4	6,30/1	3	MeOH anh.
Na	23,00	0,63/0,1	0,015	50 mL

Le dérivé (*6*) est suspendu dans le méthanol anhydre. Le sodium est ajouté. Au bout de trois heures, la réaction est complète (CCM AcOEt/CH 1:9). On neutralise avec de la résine Dowex H^+ jusqu'à un pH de 5-6, la résine est filtrée et le solvant évaporé. Le résidu est repris avec 50 mL d'eau distillée (le dérivé (*7*) est soluble en phase aqueuse contrairement au benzoate de méthyle). On extrait deux fois avec 50 mL de CH_2Cl_2. La phase organique est lavée 2 fois à l'eau. Les phases aqueuses sont réunies et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est séché dans un dessiccateur sous vide en présence de P_2O_5. 900 mg (rdt : 87%) d'un sirop très visqueux sont obtenus.

RMN-^{1}H (300 MHz, CD_3OD) : 4,63 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,7 Hz, H1) ; 3,83 (dd$\sim t$, 1H, $^3J_{2,3} = {}^3J_{3,4}$ = 3,0 Hz, H3) ; 3,77 (m, 2H, H4, H5a) ; 3,68 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 12,1 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 5,1 Hz, H5b) ; 3,57 (m, 1H, H2) ; 3,42 (s, 3H, Me).

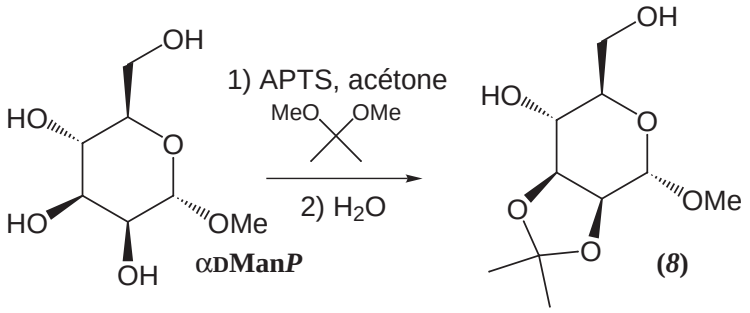
RMN-^{13}C (75 MHz, CD_3OD : 100,3 (C1) ; {71,1, 69,6, 65,9} (C2, C3, C4) ; 63,0 (C5) ; 55,4 (OMe).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 187,1 $[M+Na]^+$ (100).

A.2.5 Synthèse en 4 étapes du 4-*O*-benzyl-α-D-mannopyrannoside de méthyle

Références : Evans *et al.*, *Carb. Res.*, **1977**, *54*, 105[164]. Rao et Roy, *Ind. J. Chem.*, **1980**, *19b*, 161[163].

2,3-*O*-isopropylidène-α-D-mannopyrannoside de méthyle (*8*)



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
α**DMan*P*** *	194,2	77,2/1	15	
APTS.H_2O	190,2	8,76/0,11	3	acétone 250 mL
2,2-DMP*	104,2	250 mL (excès)		

* α**DMan*P*** ; α-D-mannopyrannoside de méthyle
** 2,2-diméthoxypropane

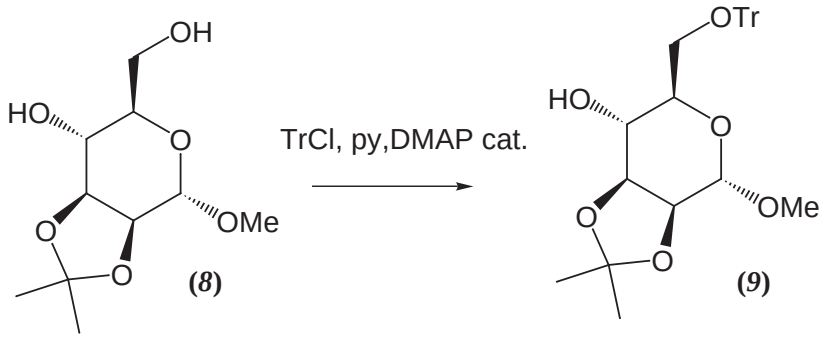
On suspend l'α**DMan*P*** dans l'acétone. On ajoute les autres réactifs. Le mannoside se dissout presque entièrement en moins de 25 minutes. Il n'y a qu'un dérivé de sucre dans le mélange réactionnel (CCM AcOEt $R_f = 0{,}7$) ; vraisemblablement le dérivé diisopropylidène. On ajoute 100 mL d'eau et on laisse réagir 4 heures. Une fois ce temps écoulé, la CCM montre qu'il y a trois dérivés de sucre dans le mélange réactionnel ($R_f = 0{,}7$, dérivé diisopropylidène, $R_f = 0{,}4$, dérivé monoisopropylidène, $R_f \approx 0{,}1$, α-D-mannopyrannoside de méthyle). Le produit monoisopropylidène est majoritaire d'après l'intensité des taches après révélation par H_2SO_4/EtOH. On arrête la réaction en ajoutant 50 mL de $NaHCO_{3(aq)}$ saturé. La solution résultante est évaporée sous vide. Le mélange solide blanc obtenu est repris dans 300 mL d'eau et 100 mL d'heptane. La phase heptane est séparée et l'extraction est répétée deux fois, afin de séparer le dérivé diisopropylidène. La phase aqueuse est extraite avec 3*200 mL de $CHCl_3$. Les phases $CHCl_3$ réunies sont séchées (Na_2SO_4), traitées au charbon actif et évaporées sous vide pour obtenir 14,8 g de (*8*) (solide blanc, rdt = 82%).

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 5,92 (s, 1H, H1) ; 4,14 (m, 2H, H6a, H2) ; 3,86 (m, 2H, H3, H6b) ; 3,72 (ddd, 1H, $^3J_{4,5} = 9{,}5$ Hz, $^3J_{5,6a} = 4{,}5$ Hz, $^3J_{5,6b} = 1{,}6$ Hz, H5) ; 3,58 (dd, 1H, $^3J_{4,5} = 9{,}5$ Hz, $^3J_{3,4} = 4{,}7$ Hz, H4) ; 3,40 (s, 3H, OMe) ; {1,53, 1,36} (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

RMN-^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$) : 109,6 (C_{quatiP}) ; 98,4 (C1) ; (78,4, 75,5, 69,3, 69,0) (C2, C3, C4, C5) ; 62,3 (C6) ; 55,1 (OMe) ; (28,0, 26,1) (Me_{iP}).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 257,1 $[M+Na]^+$ (100).

2,3-*O*-isopropylidène-6-*O*-trityl-α-D-mannopyrannoside de méthyle (*9*)



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
(*8*)	234,3	11,1/1	2,6	
TrCl	278,8	13,3/1,2	3,71	py 25 mL
DMAP	122,17	cat.		

On dissout les réactifs dans la pyridine dans un ballon surmonté d'une garde au $CaCl_2$ et on laisse une nuit à 50°C. 5 mL d'eau sont ajoutés pour arrêter la réaction et les solvants sont évaporés. On redissout dans 40 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$, séchée (Na_2SO_4) et évaporée. 4,9 g (rdt : 93%) d'une huile incolore sont obtenus après chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/CH 2 : 8 , R_f = 0,6).

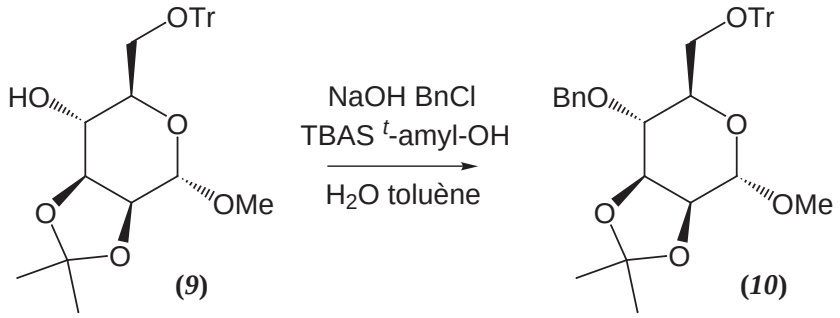
RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 7,60-7,20 (m, 15H, H_{Tr}) ; 5,05 (s_{large}, 1H, H1) ; {4,40-4,20 (m, 3H), 3,57 (m,1H)} (H2, H3, H4, H5) ; 3,53 (s, 3H, Me) ; 3,39 (d, 1H, $^2J_{6a,6b}$ = 9,8 Hz, H6a) ; 3,26 (dd, 1H, $^2J_{6a,6b}$ = 9,8 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 6Hz, H6b) ; {1,56 1,41} (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

RMN-^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$) : 144,1 (C_{quatPh}) ; (128,8, 127,8, 126,9) (C_{Ph}) ; 109,3 (C_{quatiP}) ; 98,1 (C1) ; 86,4 (C_{quatTr}) ; (78,9, 76,0, 72,8, 68,5) (C2, C3, C4, C5) ; 58,4 (C6) ; 54,8 (OMe) ; (28,0, 26,4) (Me_{iP}).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 473,2 $[M+H]^+$ (100) ; 499,2 $[M+Na]^+$ (83).

4-*O*-benzyl-2,3-*O*-isopropylidène-6-*O*-trityl-α-D-mannopyrannoside de méthyle (*10*)

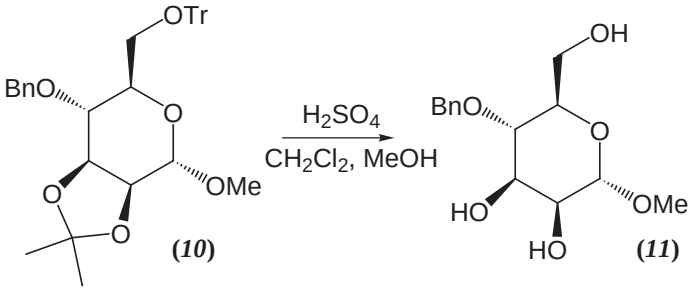
Référence : Szeja *et al.*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, *108*, **1989**, 224[156].



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
(*9*)	476,6	10/1	4,80	mélange biphasique :
BnCl	126,6	12/1,2	1,52	toluène 16 mL,
NaOH	39	large excès	6	eau 6 mL,
NBu_4HSO_4	323,5	1/0,1	0,323	^{t}amyl-OH 0,4 mL

Les réactifs sont dissous dans le mélange biphasique qui est agité vigoureusement pendant une nuit. 50 mL de CH_2Cl_2 et 50 mL d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel. La phase organique est décantée et l'extraction est répétée deux fois. Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4) puis évaporées pour donner 6 g d'un sirop visqueux qui est un mélange de (*10*) et d'éther dibenzylique. Comme ces deux produits sont d'une polarité semblable, il n'est pas aisé de mettre au point des conditions pour réaliser une séparation efficace par chromatographie sur colonne de silice. La purification a donc lieu à l'étape suivante.

4-*O*-benzyl-α-D-mannopyrannoside de méthyle (*11*)



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
(*10*) brut	566,7	10,6	6	CH_2Cl_2 120 mL
H_2SO_4		1,5 mL		puis MeOH 20 mL
97%				

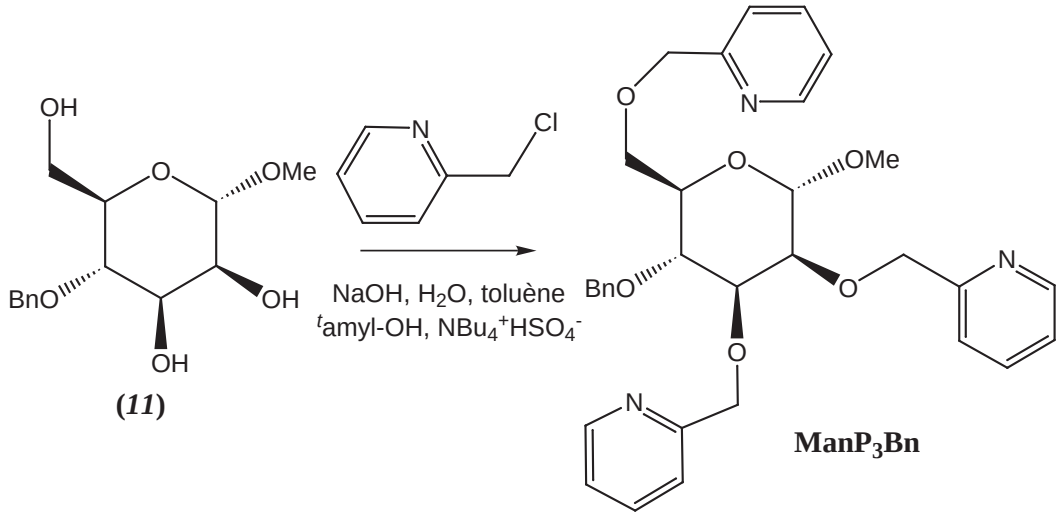
On dissout (*10*) (huile brute) dans le CH_2Cl_2 puis on ajoute le MeOH. L'acide est ajouté goutte-à goutte puis la solution est agitée. Au bout de deux heures, la réaction est complète (CCM AcOEt : dérivé tritylé $R_f \approx 1$, (**man4Bn**) $R_f = 0{,}3$). La réaction est arrêtée par ajout de 10 mL de solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ et 50 mL d'eau. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est encore extraite trois fois avec 50 mL de CH_2Cl_2. (*11*) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : AcOEt puis AcOEt/MeOH 9 :1). 1,75 g d'une huile incolore sont isolés. Le rendement sur deux étapes est de 61%.

RMN-^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : 7,35-7,25 (m, 5H, Ph) ; 4,80-4,68 (m, 3H, (O-CH_2-Ph), H1) ; 3,75-3,55 (m, 6H, H2, H3, H4, H5, H6) ; 3,32 (s, 3H, OMe).

RMN-^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : 138,8 (C_{quatPh}) ; (128,6, 128,0, 127,9) (C_{Ph}) ; 100,9 (C1) ; (75,1, 74,8, 71,5, 71,2) (C2, C3, C4 ,C5) ; 71,8 (O-CH_2-Ph) ; 61,6 (C6) ; 55,0 (Me).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 307,1 $[M+Na]^+$ (100).

4-*O*-benzyl-2,3,6-tri-*O*-(picolyl)-α-D-mannopyrannoside de méthyle ($ManP_3Bn$)



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
(*11*)	284,31	2,5/1	0,87	Mélange biphasique :
picCl.2HCl*	164,0	9/3,6	1,48	toluène 7 mL,
NaOH	40,00	large excès	2,60	eau 2,6 mL,
NBu_4HSO_4	323,5	1,04/0,1	0,336	^{t}amyl-OH 0,1 mL

* dichlorhydrate du chlorure de 2-picolyle

Les réactifs sont dissous dans le système biphasique qui est agité vigoureusement une nuit. L'analyse par CCM (éluant AcOEt/MeOH 19 :1) révèle la formation d'un seul sucre fonctionnalisé. 50 mL d'eau et 50 mL de CH_2Cl_2 sont ajoutés au mélange réactionnel. La phase organique est décantée puis la phase aqueuse est de nouveau extraite avec 50 mL de CH_2Cl_2. Les phases organiques sont réunies, séchées (Na_2SO_4) puis évaporées sous vide. Le produit de picolylation voulu est séparé des sous-produits (principalement de l'éther de 2-picolyle) par chromatographie sur colonne de silice (éluant AcOEt/MeOH 19:1). 1,18 g (rdt = 65%) du produit voulu sont isolés.

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 8,46 (m, 3H, H_{6py}) ; {7,61-7,44 (m, 6H), 7,20 (m, 5H), 7,11 (m, 3H)} (autres H_{Ar}) ; 4,94-4,56 (m, 9H, H1, O-CH_2-Ar) ; 4,10-3,78 (m, 6H, H2, H3, H4, H5, H6) ; 3,31 (s, 3H, CH_3).

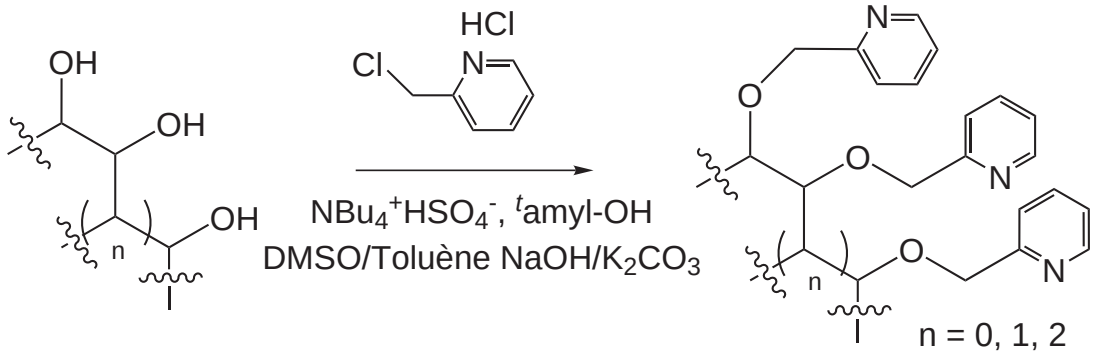
RMN-^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$) : {158,6, 158,5 (2C)} ($C2_{py}$) ; 148,9, 148,8, 148,7 ($C6_{py}$) ; 138,3 (C_{quatPh}) ; {136,6 (2C), 136,5} ($C4_{py}$) ; (128,2, 127,8, 127,5) (C_{Ph}) ; {122,2 (2C), 122,1, 121,5, 121,2, 121,1} (C_{3py}, C_{5py}) ; 98,7 (C1) ; {80,2, 75,8, 74,6, 71,5} (C2, C3, C4 ,C5) ; {75,0, 74,1, 73,5, 72,6, 69,9 } (O-CH_2-C_{Ar}, C6) ; 54,8 (Me).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 558,2 $[M+H]^+$ (3) ; 580,2 $[M+Na]^+$ (100).

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1593 ($\nu_{C=N}$) ; [1135,1114,1084,1030] ($\delta_{noyauPy}$) ; 761 ($\delta_{C_{py}-H}$).

A.2.6 Protocole général de picolylation en catalyse de transfert de phase solide-liquide

Référence : Szeja *et al.*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, *108*, **1989**, 224[156].



(*1*), **(*2*)**, **(*D-4*)**,
(*L-4*), **(*7*)**,
glycérol, (S)-1,2,4-butanetriol

GalitP$_3$, LyxP$_3$, MAGP$_3$,
L-MAGP$_3$, RibP$_3$
glyP$_3$, bu3OP$_3$

Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
triol		2,5*/1		DMSO 1mL
picCl.2HCl**	164,0	9/3,6	1,48	toluène 5 mL,
NaOH/K_2CO_3			0,5 +2	^{t}amyl-OH 0,1 mL
NBu_4HSO_4	323,5	0,25/0,1	0,081	

*Quantité adaptée en fonction des différentes expériences
** dichlorhydrate du chlorure de 2-picolyle

Ce protocole a été utilisé pour la synthèse des glycoligands triéther et de leurs analogues acycliques. Les quantités sont données pour une réaction ayant lieu sur 2,5 mmol de triol à picolyler. Le triol est dissous dans le DMSO. Le chlorhydrate du chlorure de 2-picolyle est suspendu dans 3 mL de toluène, une solution de Na_2CO_3 saturé est additionnée à cette solution, jusqu'à neutralisation complète (fin du dégagement gazeux). La phase organique est ajoutée à la solution du triol dans le DMSO. L'extraction est répétée avec 2 mL de toluène supplémentaires. L'alcool *tert*-amylique, l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium, et le mélange finement broyé d'hydroxyde de sodium et de carbonate de potassium sont ajoutés au mélange réactionnel qui est agité vigoureusement pendant une nuit. Après ce délai, la réaction était complète (CCM AcOEt/MeOH 9:1) dans tous les cas. 50 mL d'eau et 50 mL de CH_2Cl_2 sont ajoutés au mélange réactionnel. La phase organique est décantée, puis la phase aqueuse est de nouveau extraite avec 50 mL de CH_2Cl_2. Les phases organiques sont réunies, séchées (Na_2SO_4) puis évaporées sous vide. Le produit de picolylation voulu est séparé des sous-produits (principalement de l'éther de 2-picolyle) par chromatographie sur colonne de silice (éluant AcOEt/MeOH 9:1).

glyP$_3$:

Masse isolée 594 mg (rdt = 65%, huile).

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 8,48 (m, 3H, H6$_{py}$) ; 7,60 (m, 3H, H4$_{py}$) ; 7,54 (d, 1H $^3J_{3py,4py}$ = 7,8 Hz,, H3$_{py2}$)[7] ; 7,50 (d, 2H, $^3J_{3py,4py}$ = 7,8 Hz, H3$_{py1,3}$) ; 7,22 (m, 3H, H5$_{py}$) ; 4,86 (s, 2H, C2-O-CH_2-py) ; 4,68 (s, 4H, C1,3-O-CH_2-py) ; 3,97 (p, 1H, $^3J_{1/3,2}$ = 5,0 Hz, H2) ; 3,79 (d, 4H, $^3J_{1/3,2}$, H1, H3).

RMN-^{13}C (90 MHz,$CDCl_3$) : 158,9 (C$_{2py2}$) ; 158,4(2C) (C$_{2py1,3}$) ; 149,0(2C) (C$_{6py1,3}$) ; 148,9 (C$_{6py2}$) ; 136,62(2C) (C$_{4py1,3}$) ; 136,57 (C$_{4py2}$) ; {122,3(2C), 121,2(2C)} (C$_{3py1,3}$, C$_{5py1,3}$) ; {122,2, 121,4,} (C $_{3py2}$, C $_{5py2}$) ; 101,6 (C1) ; 78,1 (C2) ; {74,3(2C), 70,8(2C)} (C$_{1,3}$, O-CH$_2$-py) ; 73,2 (CH $_{2pic2}$).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 366,2 [M+H]$^+$ (4) ; 388,2 [M+Na]$^+$ (100).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_{21}H_{23}N_3O_3.H_2O$: C 65,78/65,91 ; H 6,57/6,41 ; N 10,96/10,85.

bu3OP$_3$:

Masse isolée 791 mg (rdt = 76%, huile).

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 8,53 (m, 3H, H6$_{py}$) ; 7,64 (m, 3H, H4$_{py}$) ; 7,51-7,10 (m, 6H, H5$_{py}$, H$_{3py}$) ; 4,88-4,58 (m, 6H, O-CH_2-C$_{2py}$) ; 3,78-3,62 (m, 5H, H1a, H1b, H2, H4a, H4b) ; 1,99 (m, 2H, H3a, H3b).

RMN-^{13}C (90 MHz,$CDCl_3$) : {159,0, 158,6, 158,5} (C2$_{py}$) ; {149,0, 148,9, 148,8} (C6$_{py}$) ; {136,61, 136,56, 136,5} (C4$_{py}$) ; {122,3, 122,2, 122,1, 121,4, 121,2(2C)} (C5$_{py}$, C3$_{py}$) ; 76,2 (C2) ; {74,2, 73,8, 73,4, 73,0, 67,3} (C1, C4, O-CH$_2$-py) ; 32,2 (C3).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 402,2 [M+Na]$^+$ (100).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_{22}H_{25}N_3O_3$: C 68,02/67,56 ; H 6,75/6,73 ; N 10,82/10,41.

Gal^{it}P$_3$

Masse isolée 338 mg (rdt = 79%, huile).

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : {8,54 (d, 2H, $^3J_{5py,6py}$ = 4,7 Hz, 8,48 (d, 1H, $^3J_{5py,6py}$ = 4,8 Hz)} (H6$_{py}$) ; 7,65 (m, 3H, H4$_{py}$) ; {7,58, 7,46, 7,40} (3*d, 3*1H, $^3J_{3py,4py}$ = 7,8 Hz, H3$_{py}$) ; 7,22 (m, 3H, H5$_{py}$) ; (5,11, 4,81) (2*d, 2*1H, ^2J = 13,2 Hz, O-CH_2-py) ; 4,75 (s$_{large}$, 2H, O-CH_2-py) ; (4,67, 4,60) (2*d, 2*1H, ^2J = 13,4 Hz, O-CH_2-py) ; 4,12 (ddd, 1H, $^2J_{1b,1a}$ = 11,7 Hz, $^3J_{1b,2a}$ = 4,8 Hz, $^3J_{1b,2b}$ = 1,8 Hz, H1b) ; 4,06 (m, 1H, H4) ; 3,78-3,66 (m, 3H, H3, H6a, H6b) ; 3,63 (ddd$\sim td$, 1H $^3J_{5,6a}$ = $^3J_{5,6b}$ = 6,0 Hz, $^3J_{4,5}$ = 1,0 Hz, H5) ; 3,50 (ddd$\sim td$, 1H, $^2J_{1a,1b}$ = 11,7 Hz, $^3J_{1a,2a} \approx$ 12 Hz, $^3J_{1a,2b}$

[7] H$_{npyN}$ se réfère au proton connecté au C$_n$ de la pyridine (numérotée de la façon standard) qui portée par le carbone C$_N$ de la chaîne glycérol. Une notation similaire a été utilisée dans la description du spectre RMN ^{13}C.

= 2,3 Hz, H1a) ; 2,25 (dddd$\sim qd$, 1H, $^2J_{2a,2b}$ = 12,5 Hz, $^3J_{2a,3}\approx{}^3J_{1a,2a}\approx$ 12 Hz, $^3J_{1b,2a}$ = 4,8 Hz, H2a) ; 1,87 (dm, 1H, $^2J_{2a,2b}$ = 12,5 Hz, H2b).

RMN-^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$) : {159,1, 158,5, 158,1} ($C2_{py}$) ; {149,0, 148,9, 148,6} ($C6_{py}$) ; {136,7, 136,6, 136,5} ($C4_{py}$) ; {122,3 (2C), 122,1, 121,7, 121,4, 121,2} (C_{3py}, C_{5py}) ; 78,9 (C5) ; 77,8 (C3) ; {75,5, 74,2, 71,2} (O-CH$_2$-py) ; 74,8 (C4) ; 70,4 (C6) ; 66,1 (C1) ; 27,2 (C2).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 444,1 $[M+Na]^+$ (100).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_{24}H_{27}N_3O_4.\frac{2}{3}H_2O$: C 66,50/66,39 ; H 6,61/6,59 ; N 9,71/9,69.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1593 ($\nu_{C=N}$) ; [1172,1104,1084,1049] ($\delta_{noyauPy}$) ; 761 ($\delta_{C_{py}-H}$).

LyxP$_3$:

Masse isolée 885 mg (rdt = 81%, solide polycristallin).

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 8,43 (m, 3H, $H6_{py}$) ; 7,54 (m, 3H, $H4_{py}$) ; 7,38 (m, 3H, $H3_{py}$) ; 7,09 (m, 3H, $H5_{py}$) ; 5,03 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 2,2 Hz, H1) ; 4,82-4,58 (m, 6H, O-CH_2-py) ; {4,48 (m, 1H), 4,35 (m, 1H)} (H3, H4) ; 3,99 (dd, 1H $^3J_{2,3}$ = 4,3 Hz, $^3J_{1,2}$ = 2,2 Hz, H2) ; 3,85 (m, 2H, H5a, H5b), 3,33 (s, 3H, Me).

RMN-^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$) : {158,4, 158,2, 158,0} ($C2_{py}$) ; {148,9, 148,82, 148,78} ($C6_{py}$) ; {136,7, 136,6, 136,5} ($C4_{py}$) ; {122,4 (2C), 122,2, 121,3 (2C), 121,2} ($C5_{py}$, $C3_{py}$) ; 106,2 (C1) ; {83,0, 78,8, 77,9} (C2, C3, C4) ; {74,1(2C), 73,4, 70,5} (O-CH_2-py, C5) ; 55,6 (Me).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 438,2 $[M+H]^+$ (3) ; 460,2 $[M+Na]^+$ (100).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_{24}H_{27}N_3O_6.\frac{1}{2}H_2O$: C 65,89/65,89 ; H 6,22/6,14 ; N 9,60/9,53.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1592 ($\nu_{C=N}$) ; [1131,1102,1072,1057,1028] ($\delta_{noyauPy}$) ; 778 ($\delta_{C_{py}-H}$).

MAGP$_3$[8]

Masse isolée 1,09 g (rdt = 87%, huile).

Synthèse à plus grande échelle : masse isolée 13,6 g (rdt = 85%).

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 8,47 (m, 3H, $H6_{py}$) ; 7,59 (m, 3H, $H4_{py}$) ; {7,50 (d, 1H, $^3J_{3py,4py}$ = 7,8 Hz), 7,43 (d, 1H, $^3J_{3py,4py}$ = 7,8 Hz), 7,36 (d, 1H, $^3J_{3py,4py}$ = 7,8 Hz, 1H)} ($H3_{py}$) ; 7,11 (m, 3H, $H5_{py}$) ; 5,93 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,8 Hz, H1) ; {4,99 (d, 1H, ^2J = 13,2 Hz) , 4,8-4,6 (m, 6H)} (H2, O-CH_2-py) ; 4,42 (dd, 1H, $^3J_{4,5}$ = 9,3 Hz, $^3J_{3,4}$ = 3,1 Hz, 1H) ; 4,23 (d, 1H, $^3J_{3,4}$ = 3,1 Hz, 1H) ; 4,18 (ddd $^3J_{4,5}$ = 9,3 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 5,6 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 1,9 Hz, H5) ; 4,05 (dd, 1H, $^2J_{6a,6b}$ = 10,7 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 1,9 Hz, H6a) ; 3,83 (dd, 1H, $^2J_{6a,6b}$ = 10,7 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 5,6 Hz, H6b) ; {1,49, 1,31} (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

[8]Les caractérisations présentées ici ont été réalisées sur la forme D du ligand. La forme L, synthétisée sur une échelle de 200 mg avec un rendement de 60% présente un spectre RMN et un spectre de masse électrospray identique à celui de la forme D.

RMN-^{13}C (90 MHz,$CDCl_3$) : {158,8, 158,7, 157,5} ($C2_{py}$) ; {149,0, 148,9, 148,8} ($C6_{py}$) ; {136,7, 136,6, 136,5} ($C4_{py}$) ; {122,5, 121,1(2C), 124,4, 121,2(2C)} ($C5_{py}$, $C3_{py}$) ; 111,8 (C_{quatiP}) ; 105,2 (C1) ; {82,2, 81,6, 78,8, 76,6} (O-CH_2-py, C6) ; {74,2, 73,6, 72,7, 71,6} (C2, C3, C4, C5) ; {26,8, 26,3} (Me_{iP}).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 494,2 $[M+H]^+$ (35) ; 516,2 $[M+Na]^+$ (100).

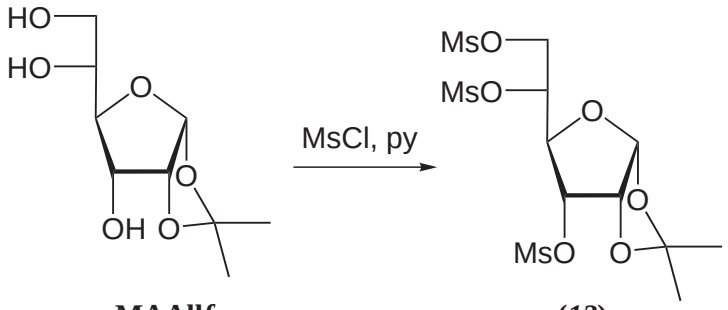
Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_{27}H_{31}N_3O_6.\frac{1}{2}H_2O$:C 64,53/64,08 ; H 6,42/6,35 ; N 8,36/8,31.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1593 ($\nu_{C=N}$) ; [1117,1080,1028] ($\delta_{noyauPy}$) ; 778 ($\delta_{C_{py}-H}$).

A.3 Dérivés polyazoture

3,5,6-tri-*O*-méthylsulfonyl-1,2-*O*-isopropylidène-α-D-allofurannose (*12*)

Référence : Paulsen *et al.*, *Chem. Ber.*, *102*, **1969**, 820[210].



MAAll*f* **(*12*)**

Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
MAAll*f* *	220,2	4,54/1	1,00	
MsCl	114,6	15,7/3,46	1,80	py 20 mL

* produit non commercial disponible au laboratoire

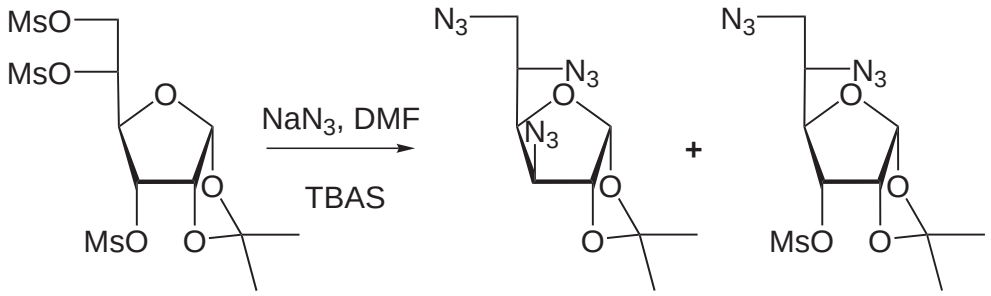
Le dérivé 1,2-*O*-isopropylidène-α-D-allofurannose (**MAAll*f***) est dissous dans la pyridine et cette solution est refroidie à 0°C. Le chlorure de méthanesulfonyle est ajouté goutte à goutte. La solution résultante est placée 3 jours à 6°C (chambre froide). Après ce délai, elle est versée sur 50 mL d'eau glacée et le mélange résultant est extrait avec 3*40 mL de CH_2Cl_2. Après séchage et évaporation sous vide, 1,48 g de produit (***12***) sont obtenus (rdt=65%, huile).

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 5,85 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,8 Hz, H1) ; 5,10 (m, 1H, H5) ; {4,94-4,85 (m, 2H), 4,56-4,32 (m, 3H)} (H2, H3, H4, H6) ; {3,20, 3,16, 3,11} (3*s, 3*H, Me_{Ms}) {1,59, 1,39} (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 114,3 (C_{quatiP}) ; 104,2 (C1) ; {77,5, 76,5, 75,9, 75,3} (C2, C3, C4, C5) 66,7 (C6) ; {39,1, 38,8, 37,7} (Me_{Ms}) ; {26,7, 26,7} (Me_{iP}).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 455,1 $[M+H]^+$ (11) ; 477,1 $[M+Na]^+$ (100).

3,5,6-tri-azido-tri-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-α-L-idofurannose (*13*)



(*12*) **(*13*)** **(*14*)**

Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	
(*12*)	454,5	3,30/1	1,5	DMF 40 mL
NaN_3	65,0	33,0/10	2,16	
NBu_4HSO_4	323,5	cat.		

Le dérivé (*12*) est dissous dans le DMF. L'azoture de sodium et l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium sont suspendus dans cette solution qui est chauffée sous Ar à 90° pendant 24h avec agitation magnétique. D'après l'analyse par CCM (toluène/éther 3:1), à ce moment, le produit de disubstitution L-*talo* (*14*) (R_f = 0,4) paraît le dérivé de sucre majoritaire. Le mélange réactionnel est chauffé 5h supplémentaires à 150°C. Le produit de trisubstitution L-*ido* (*13*) (R_f = 0,8) paraît alors majoritaire parmi les dérivés de sucre présents. Le chauffage est arrêté et, après refroidissement, le mélange réactionnel est additionné de 80 mL d'eau et 80 mL d'éther. La phase éthérée est séparée et la phase aqueuse est encore extraite avec 2*80 mL d'éther. Les phases organiques réunies sont évaporées, après séchage (Na_2SO_4) et traitement au charbon actif. 350 mg d'une huile brute sont isolés. Les produits (*13*) (186 mg, 19%[9], solide cristallin) et (*14*) (115 mg, 10%, huile incolore) sont isolés après chromatographie sur colonne.

(*13*) :

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 5,98 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,7 Hz, H1) ; 4,76 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,7 Hz, H2) ; 4,24 (dd, 1H, $^3J_{4,5}$ = 8,5 Hz, $^3J_{3,4}$ = 3,3 Hz, H4) ; 3,94 (d, 1H, $^3J_{3,4}$ = 3,3 Hz, H3) ; 3,81 (ddd, 1H, $^3J_{4,5}$ = 8,5 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 6,2 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 3,9 Hz, H5) ; 3,48 (dd, 1H, $^2J_{6a,6b}$ = 13,0 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 3,9 Hz, H6a) ; 3,38 (dd, 1H, $^2J_{6a,6b}$ = 13,0 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 6,2 Hz, H6b) ; {1,54, 1,36}, (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

RMN-^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$) : 112,7 (C_{quatiP}) ; 104,4 (C1) ; 83,4 (C2) ; 79,6 (C4) ; 65,4 (C3) ; 61,0 (C5) ; 51,4 (C6) ; {26,6, 26,2} (Me_{iP}).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_9H_{13}N_9O_3$: C 36,61/36,81 ; H 4,44/4,45 ; N 42,70/42,49.

[9]Si le mélange réactionnel est chauffé à 150° pendant 29 heures sans chauffage au préalable à 90°, (*13*) est le seul dérivé de sucre migrant en CCM avec l'éluant toluène/éther 3:1 mais le rendement chute à 9%. Ceci indiquerait que les bas rendements sont dus à l'instabilité thermique du polyazoture.

(14) :

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 5,84 (d, 1H, $^{3}J_{1,2}$ = 3,4 Hz, H1) ; 4,24 (dd, 1H, $^{3}J_{3,4}$ = 8,7 Hz, $^{3}J_{2,3}$ = 4,8 Hz, H3) ; 4,76 (dd, 1H, $^{3}J_{2,3}$ = 4,8 Hz, $^{3}J_{1,2}$ = 3,4 Hz, H2) ; 4,21 (d (signaux élargis), 1H, $^{3}J_{3,4}$ = 8,7 Hz, H3) ; 3,66 (m, 3H, H5, H6a, H6b) ; 3,18 (s, 3H, Me_{Ms}) ; {1,58, 1,38}, (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

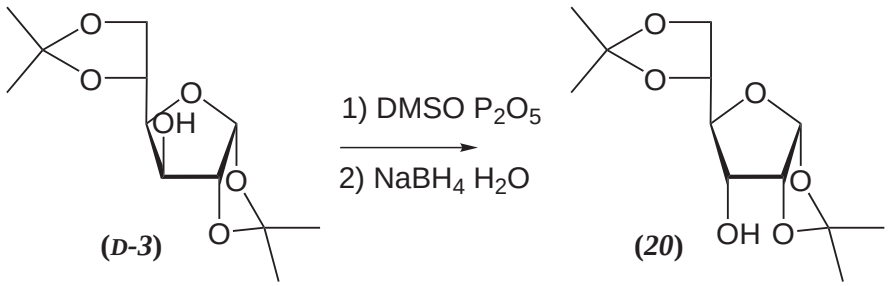
RMN-^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$) : 114,3 (C_{quatiP}) ; 104,1 (C1) ; {77,3, 76,8} (C2, C4) ; 75,8 (C3) ; 59,2 (C5) ; 51,8 (C6) ; 38,7 (Me_{Ms}) {26,7, 26,6} (Me_{iP}).

A.4 Synthèse des glycoligands aminoéther et diamino

A.4.1 Ligands comportant une fonction éther

Synthèse du 1,2:5,6-*O*-diisopropylidène-α-D-allose (*20*)

Références : W. Meyer zu Reckendorf, *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 3802[205]. S. N. Christensen *et al.*, *Org. Proc. R &D*, **2004**, *8*, 777-780[231].



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
(D-*3*)	260,3	100/1	26,0	DMSO anh. 130 mL
P_2O_5	164,0	100/1	16,4	DMSO anh. 60 mL
$NaBH_4$	37,83	63/0,63	2,39	eau 100 mL

On prépare un ballon tricol de 500 mL qui est mis sous argon, avec un réfrigérant et un thermomètre. 60 mL de DMSO anhydre (DMSO « extra-dry » commercial) sont transférés dans ce ballon sous conditions anhydres. On plonge le ballon dans un Dewar d'eau fraîche pour empêcher les échauffements trop brutaux. Un tiers du P_2O_5 est ajouté vite mais précautionneusement. On attend 5 min, on répète 2 fois. La dissolution du P_2O_5 est lente (2 heures). La solution résultante est très légèrement jaune.

(D-*3*) est dissous dans 130 mL de DMSO anhydre. On met cette solution dans une ampoule de coulée (qui remplace le thermomètre) et on l'ajoute en 30 min à la solution du réactif oxydant. Une fois l'addition terminée le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 3-4 heures. Il n'y a plus de produit de départ (CCM AcOEt/CH 3:7). On laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante. On ajoute 200 mL de ^{t}BuOMe, qui n'est pas miscible avec le DMSO. On récupère la phase éthérée et on extrait encore la phase DMSO avec 2*150 mL de ^{t}BuOMe. La solution éthérée est concentrée à environ $\frac{1}{4}$ de son volume initial. Le borohydrure de sodium est dissous dans 100 mL d'eau froide (bain de glace). On ajoute sur 30 min la solution éthérée d'ulose à la solution aqueuse de $NaBH_4$ puis on laisse agiter encore quelques minutes à TA. On ajoute 100 mL de CH_2Cl_2 et 50 mL d'eau. La phase organique est séparée par décantation. L'extraction est répétée encore deux

fois avec 80 mL de CH_2Cl_2. Après séchage et évaporation, 19,24 g (rdt : 74 %) d'une huile brune se solidifiant au réfrigérateur sont isolés. Cette huile est presque pure d'après la RMN. 9,0 g de cette huile ont été recristallisés à chaud dans 150 mL de cyclohexane. 6,1 g de cristaux jaunâtres sont obtenus.

RMN-^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : 5,78 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,8 Hz, H1) ; 4,59 (dd, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,8 Hz, $^3J_{2,3}$ = 4,5 Hz, H2) ; 4,28 (m, 1H, H5) ; 4,02 (m, 3H, H4, H6a, H6b) ; 3,79 (dd, 1H, $^3J_{3,4}$ = 8,6 Hz, $^3J_{2,3}$ = 4,5 Hz, H3) ; {1,55, 1,44, 1,36, 1,34} (4*s, 4*3H, Me_{iP}).

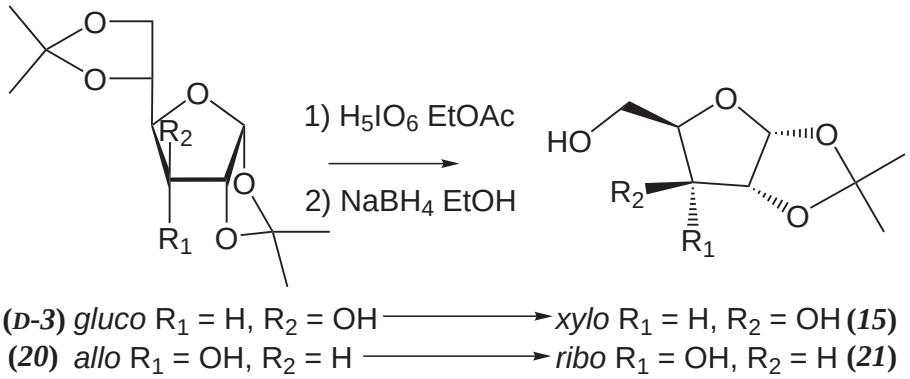
RMN-^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$) : 112,8 ($C_{quatiP1,2}$) ; 109,8 ($C_{quatiP5,6}$) ; 103,9 (C1) ; 79,6 (C2) ; 79,0 (C4) ; 75,8 (C5) ; 72,4 (C3) ; 65,7 (C6) ; {26,6, 26,5, 26,3, 25,3} (Me_{iP}).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 283,1 $[M+Na]^+$ (100) ;

P. f. : 72-75 °C (Litt : 74-75 °C).

1,2-*O*-isopropylidène-α-D-xylofurannose (*15*) et 1,2-*O*-isopropylidène-α-D-ribofurannose (*21*)

Référence : M.Xie *et al.*, *J. Org. Chem.*, *61*, **1996**, 5178[223].



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
(D-*3*) ou (*20*)	260,3	19,2/1	5,0	AcOEt 200mL
H_5IO_6	227,9	23,0/1,2	5,25	
$NaBH_4$	37,83	28,8/1,5	1,09	EtOH 250 mL

Le dérivé diisopropylidène et l'acide périodique sont dissous dans l'acétate d'éthyle (séché au préalable sur Na_2SO_4). Le mélange réactionnel est agité vigoureusement. Un précipité laiteux (probablement de l'acide iodique) apparaît. La disparition du dérivé diisopropylidène est suivie par CCM (AcOEt/CH 3 : 7). Elle est complète en 3-4 heures pour (D-*3*) et en 6 -16 heures pour (*20*). Le mélange réactionnel est alors filtré et évaporé. Lors de l'évaporation il apparaît encore un précipité

laiteux qui est également filtré. Le résidu est redissous dans l'éthanol absolu à 0°C (bain de glace). Le $NaBH_4$ est alors ajouté par petites portions et le mélange réactionnel est agité 10 minutes à 0°C puis 20 minutes à TA. L'excès de $NaBH_4$ est détruit par addition d'acide acétique jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux. Les solvant sont évaporés. Le résidu semi-cristallin résultant est trituré pendant quelques heures dans l'acétate d'éthyle à 50°C. La solution est filtrée puis évaporée.

(*15*) : masse isolée : 2,82 g (rdt : 77%).

RMN-^{1}H (250 MHz, CD_3OD) : 5,92 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,6 Hz, H1) ; 4,50 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,6 Hz, H2) ; 4,17 (m, 2H, H3, H4) ; 3,91 (m, 2H, H5a, H5b) ; {1,48, 1,32} (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

RMN-^{13}C (62,5 MHz, CD_3OD) : 111,3 (C_{quatiP}) ; 104,8 (C1) ; 85,4 (C2) ; 81,0 (C4) ; 74,4 (C3) ; 59,6 (C5) ; {25,8, 25,2} (Me_{iP}).

SM-ES : $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 213,1 $[M+Na]^+$ (100).

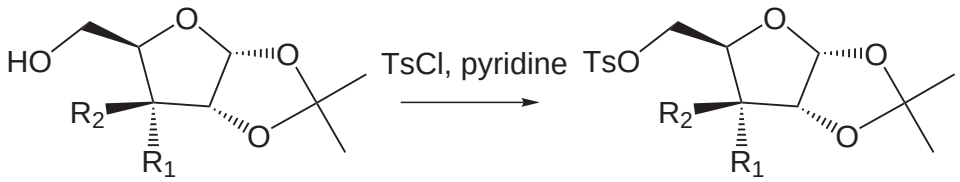
(*21*) : masse isolée : 2,71 g (rdt : 74%).

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 5,74 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,7 Hz, H1) ; 4,59 (m, 1H, H2) ; 4,01 (dd, 1H, $^3J_{3,4}$ = 8,9 Hz, $^3J_{2,3}$ = 5,0 Hz, H3) ; 3,94 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 12,1 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 2,4 Hz, H5a) ; 3,87 (ddd$\sim$*dt*, 1H, $^3J_{3,4}$ = 8,9 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 3,6 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 2,4 Hz, H4) ; 3,77 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 12,1 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 3,6 Hz, H5b) ; {1,57, 1,38} (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

RMN-^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$) : 103,8 (C1) ; {80,1, 79,0} (C2, C4) ; 70,9 (C3) ; 60,6 (C5) ; 26,4 (2C) (Me_{iP}).

SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 213,1 $[M+Na]^+$ (100).

Dérivés 5-O-toluènesulfonate du 1,2-O-isopropylidène-α-D-xylofurannose (*16*) et du 1,2-O-isopropylidène-α-D-ribofurannose (*22*)



(*15*) *xylo* R_1 = H, R_2 = OH **(*16*)**
(*21*) *ribo* R_1 = OH, R_2 = H **(*22*)**

Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
(*15*) ou **(*21*)**	190,2	38,5/1	2,70	py 45 mL
TsCl	190,7	46,2/1,2	2,71	CH_2Cl_2 15 mL
DMAP	122,2		cat.	

Le diol de départ est dissous dans le mélange de pyridine (fraîchement distillée) et de dichlorométhane. La solution est refroidie à 0°C (bain de glace). Le chlorure de tosyle est ajouté précautionneusement en plusieurs fractions. Le mélange réactionnel, protégé par une garde au $CaCl_2$, est agité une nuit (température : de 0° à TA). 10 mL d'eau sont ajoutés pour hydrolyser l'excès de chlorure de tosyle. La solution résultante est évaporée à sec, reprise dans un système biphasique CH_2Cl_2/eau (50 mL de chaque solvant) ; la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite encore deux fois. Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4) et évaporées. On obtient un solide composé majoritairement du dérivé monotosylate voulu avec des traces de dérivé ditosylate. Le produit brut est utilisé pour l'étape suivante.[10]

(16) : masse isolée 4,41 g (rdt = 90%, solide blanc)

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,82 (d, 2H, $^3J_{o,m}$ = 8,3 Hz, $H_{orthoTs}$) ; 7,37 (d, 2H, $^3J_{o,m}$ = 8,3 Hz, H_{metaTs}) ; 5,89 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,6 Hz, H1) ; 4,52 (d, $^3J_{1,2}$ = 3,6 Hz, H2) ; 4,34 (m, 3H, H4, H5a, H5b) ; 4,14 (d, 1H $^3J_{3,4}$ = 4,5 Hz, H3) ; 2,46 (s, 3H, Me_{Ts}) ; {1,53, 1,36} (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 145,3(C_{paraTs}) ; 132,2 (C_{ipsoTs}) ; 129,9 (C_{metaTs}) ; 128,0 ($C_{orthoTs}$) ; 112,1 (C_{quatiP}) ; 104,9 (C1) ; 84,5 (C2) ; 77,6 (C4) ; 74,2 (C3) ; 66,3 (C5) ; (26,7, 26,2) (Me_{iP}) ; 21,7 (Me_{Ts}).

SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 367,1 $[M+Na]^+$ (100).

(22) : masse isolée 2,60 g (rdt = 53%, huile)

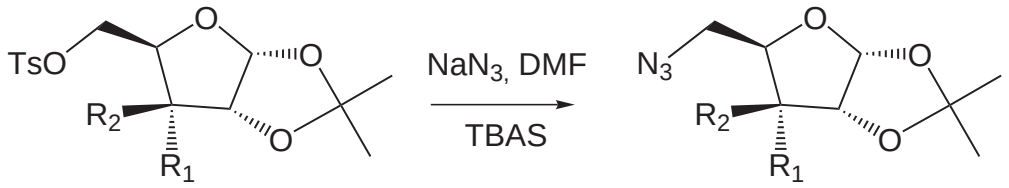
RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,81 (d, 2H, $^3J_{o,m}$ = 8,1 Hz, $H_{orthoTs}$) ; 7,36 (d, 2H, $^3J_{o,m}$ = 8,1 Hz, H_{metaTs}) ; 5,74 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,7 Hz, H1) ; 4,56 (dd$\sim t$, $^3J_{1,2}$ = 3,7 Hz, $^3J_{2,3}$ = 4,0 Hz, H2) ; 4,34 (d, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 11,0 Hz, H5a) ; 4,16 (m, 2H, H4, H5b) ; 3,91 (m, 1H, H3) ; 2,46 (s, 3H, Me_{Ts}) ; {1,53, 1,36} (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

RMN-^{13C} (75 MHz, $CDCl_3$) : 145,0 (C_{paraTs}) ; 132,6 (C_{ipsoTs}) ; 129,9 (C_{metaTs}) ; 128,0 ($C_{orthoTs}$) ; 112,9 (C_{quatiP}) ; 103,9 (C1) ; {78,3, 77,9} (C2, C4) ; 71,2 (C3) ; 66,0 (C5) ; 26,5 (2C) (Me_{iP}) ; 21,6 (Me_{Ts}).

SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 367,1 $[M+Na]^+$ (100).

[10]Cette expérience s'est avérée être très sensible à l'état d'hydratation des solvants, à la température extérieure, et à la qualité du chlorure de tosyle. Dans certains cas, une quantité non-négligeable de dérivé de ditosylation a été obtenue, ce qui n'a pas posé de problèmes pour la suite de la synthèse.

5-azido-5-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-xylofurannose (*17*) et 5-azido-5-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-ribofurannose (*23*)



(*16*) *xylo* R_1 = H, R_2 = OH **(*17*)**
(*22*) *ribo* R_1 = OH, R_2 = H **(*23*)**

Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	
(*16*) ou (*22*)	344,4	5,22/1	1,80	DMF 20 mL
NaN_3	65,0	18,8/3,6	1,22	
NBu_4HSO_4	323,5	1,04/0,2	0,34	

Le dérivé (*16*) ou (*22*) est dissous et les sels sont suspendus dans le DMF. Le mélange réactionnel est chauffé une nuit sous argon à 110°C sous agitation vigoureuse[11]. Une fois la conversion totale, le DMF est évaporé, et le dérivé azoture est séparé par extraction (éther/eau, 50 mL de chaque solvant). L'extraction est répétée 3 fois. Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4) et évaporées. L'azoture brut est obtenu avec un rendement quantitatif et est utilisé sans purification supplémentaire pour l'étape suivante.

(*17*) :

RMN-^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : 5,95 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,6 Hz, H1) ; 4,52 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,6 Hz, H2) ; 4,29 (m, 2H, H3, H4) ; 3,61 (m, 2H, H5a, H5b) ; {1,50, 1,30} (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

RMN-^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$) : 112,0 (C_{quatiP}) ; 104,8 (C1) ; 85,3 (C2) ; 78,5 (C4) ; 75,0 (C3) ; 42,3 (C5) ; {26,8, 26,2} (Me_{iP}).

SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 238,1 $[M+Na]^+$ (56) et pics de fragmentation.

(*23*) :

RMN-^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : 5,85 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,8 Hz, H1) ; 4,60 (dd$\sim t$, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,8 Hz, $^3J_{2,3}$ = 4,2 Hz, H2) ; 3,92 (m, 2H, H3, H4) ; 3,70 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,2 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 1,9 Hz, H5a) ; 3,40 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,2 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 4,2 Hz, H5b) ; {1,58, 1,38} (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

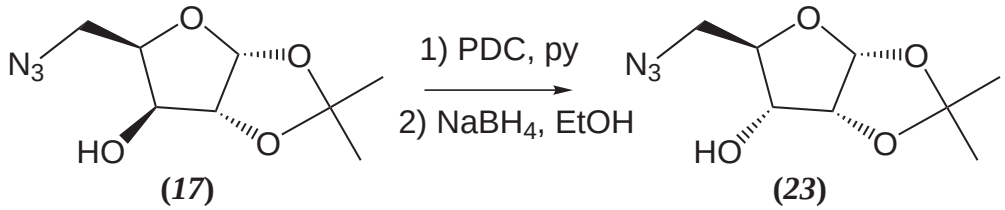
RMN-^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$) : 112,9 (C_{quatiP}) ; 104,0 (C1) ; {79,4, 78,4} (C2, C4) ; 72,1 (C3) ; 50,7 (C5) ; {26,6, 26,5} (Me_{iP}).

[11] Dans certains, cas, après ce délai, la réaction n'était pas terminée d'après l'analyse par CCM. Dans ce cas, le mélange réactionnel est encore chauffé pendant 24h.

SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 238,1 $[M+Na]^+$ (48) et pics de fragmentation.

Synthèse du 5-azido-5-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-α-D-ribose par épimérisation

Référence : Ewing *et al.*, *Carb. Res.*, 321, **1999**, 190[224].

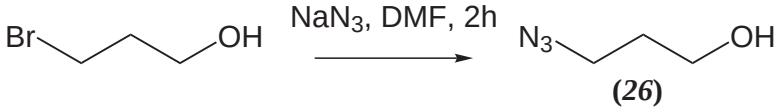


Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
(17)	215,5	2,32/1	0,50	CH_2Cl_2 5 mL
PCC	215,7	6,96/3	1,50	CH_2Cl_2 5 mL
Tamis moléculaire 3Å			1,50	
$NaBH_4$	37,83	2,32/1	0,088	EtOH 15 mL

Le substrat azidoalcool est ajouté goutte à goutte à la solution de l'oxydant dans le dichlorométhane avec le tamis moléculaire broyé. Ce mélange est agité 3 jours à température ambiante, au bout desquels l'analyse par CCM (acétone/cyclohexane 1:9) indique le disparition du produit de départ (très retenu) et l'apparition d'un nouveau produit ($R_f = 0,5$), qui est l'ulose issu de l'oxydation en 3 de ***(17)***. Le mélange est filtré sur silice (éluant AcOEt), et les solvants sont évaporés. Le produit brut est dissous dans l'éthanol et le $NaBH_4$ est additionné en petites parties à 0°C. Au bout d'une heure d'agitation à TA, l'excès de $NaBH_4$ est détruit par addition d'acide acétique jusqu'à la fin du dégagement gazeux. Le mélange réactionnel est évaporé à sec, repris dans l'acétate d'éthyle chaud, traité au charbon actif et filtré. 0,31 g de ***(23)*** sont obtenus (rdt = 61%). Le produit est analytiquement identique à celui obtenu par la séquence tosylation-substitution par N_3^-.

Analogue acyclique : 3-azidopropanol (*26*)

Référence : D. J. Lefeber *et al.*, *Chem. Eur. J.* , **2001**, *7*, 4411[289].



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
3-bromopropanol	140,0	7,14/1	1	
NaN_3	65,0	21,4/3	1,39	DMF 20 mL

Le dérivé bromé est dissous et l'azoture de sodium est suspendu dans le DMF. Le mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant 3 heures puis il est concentré et le dérivé azoture est isolé par extraction de la phase aqueuse (Et_2O/eau, 50 mL de chaque solvant). L'extraction est répétée 3 fois. Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4) et évaporées. 0,49 g d'azoture sont obtenus (rdt = 68%).

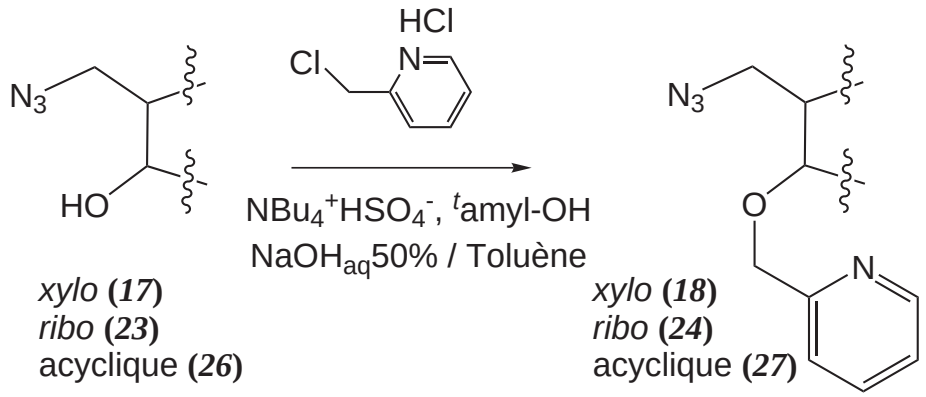
RMN-^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : 3,73 (t, 2H, $^3J_{1,2}$ = 5,9 Hz, H1[12]) ; 3,44 (t, 2H, $^3J_{2,3}$ = 6,6 Hz, H3) ; 1,87 (tt$\sim p$, 2H, $^3J_{1,2}$ = 5,9 Hz, $^3J_{2,3}$ = 6,6 Hz, H2).

RMN-^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$) : 59,7 (C1) ; 48,4 (C3) ; 31,4 (C2).

[12]La numérotation des atomes de carbone et d'hydrogène est faite selon les règles de l'IUPAC. La position 1 est celle qui porte l'atome le plus électronégatif, ici O.

Picolylation par transfert de phase liquide-solide des azidoalcools

Référence : Szeja *et al.*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, *108*, **1989**, 224[156].



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
(***17***) ou (***23***) ou (***26***)		6/1		toluène 15 mL,
picCl.2HCl*	164,0	9/3,6	1,48	^{t}amyl-OH 0,1 mL
NaOH	40,00	large excès	5	eau 5 mL
NBu_4HSO_4	323,5	0,6/0,1	0,191	

* chlorhydrate de chlorure de 2-picolyle

Les différents réactifs sont dissous dans le mélange biphasique toluène/eau. Le mélange réactionnel est agité vigoureusement une nuit. Ensuite, 50 mL d'eau et 50 mL de CH_2Cl_2, sont ajoutés au mélange réactionnel. La phase organique est décantée puis la phase aqueuse est de nouveau extraite avec 50 mL de CH_2Cl_2. Les phases organiques sont réunies, séchées (Na_2SO_4) puis évaporées sous vide. Le produit de picolylation voulu est séparé des sous-produits (principalement de l'éther de 2-picolyle) par chromatographie sur colonne de silice (éluant AcOEt/MeOH 9 : 1).

(***18***) : masse isolée 1,22 g (rdt=66 %).

Synthèse à plus grande échelle : masse isolée 7,15 g (60 %).

RMN-^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : 8,53 (d, 1H, $^3J_{5py,6py}$ = 4,8 Hz, H6$_{py}$) ; 7,69 (ddd$\sim td$, 1H, $^3J_{4py,5py}$ = $^3J_{3py,4py}$ = 7,7 Hz, $^4J_{4py,6py}$ = 1,6 Hz, H4$_{py}$) ; 7,37 (d, 1H, $^3J_{3py,4py}$ = 7,7 Hz, H3$_{py}$) ; 7,19 (m, 1H, H5$_{py}$) ; 5,92 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,7 Hz, H1) ; {4,78 (d, 1H, ^2J = 12,9 Hz), 4,65 (m, 2H)} (O-CH_2-py, H2) ; 4,32 (m, 1H, H4) ; 4,02 (d, $^3J_{2,3}$ = 3,1 Hz, H3) ; 3,57 (m, 2H, H5a, H5b) ; {1,48, 1,30} (2*s,2*3H, Me$_{iP}$).

RMN-^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$) : 157,3 (C2$_{py}$) ; 149,2 (C6$_{py}$) ; 136,8 (C4$_{py}$) ; {122,8, 121,5} (C3$_{py}$, C5$_{py}$) ; 111,9 (C$_{quatiP}$) ; 105,1 (C1) ; {82,2 81,2} (C2, C4) ; 78,6 (C3) ; 72,6 (O-CH$_2$-py) ; 49,2 (C5) ; {26,8, 26,2} (Me$_{iP}$).

SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 329,1 $[M+Na]^+$ (100).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_{14}H_{18}N_4O_4.\frac{1}{3}H_2O$: C : 54,10/54,06 ; H 6,00/5,78 ; N : 17.94/17.69

(24) : masse isolée 595 mg (rdt=64 %, de 3 mmol de produit de départ)

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 8,55 (d, 1H, $^3J_{5py,6py}$ = 4,8 Hz, $H6_{py}$) ; 7,71 (ddd∼*td*, 1H, $^3J_{4py,5py}$ = $^3J_{3py,4py}$ = 7,7 Hz, $^4J_{4py,6py}$ = 1,7 Hz, $H4_{py}$) ; 7,46 (d, 1H $^3J_{3py,4py}$ = 7,8 Hz, $H3_{py}$) ; 7,22 (m, 1H, $H5_{py}$) ; 5,77 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,6 Hz, H1) ; {4,87 (d, 1H, ^2J = 13,0 Hz), 4,68 (m, 2H)}, (O-CH_2-py, H2) ; 4,21 (ddd, 1H, $^3J_{3,4}$ = 8,8 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 4,1 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 2,7 Hz, H4) ; 3,86 (dd, $^3J_{3,4}$ = 8,8 Hz, $^3J_{2,3}$ = 4,3 Hz, H3) ; 3,68 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,5 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 2,7 Hz, H5a) ; 3,30 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,5 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 4,1 Hz, H5b) ; {1,57, 1,34} (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

RMN-^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$) : 157,5 ($C2_{py}$) ; 149,0 ($C6_{py}$) ; 136,7 ($C4_{py}$) ; {122,8, 121,9} ($C3_{py}$, $C5_{py}$) ; 113,3 (C_{quatiP}) ; 104,1 (C1) ; 78,6 (C2) ; {77,3, 77,1} (C3, C4) ; 73,1 (O-CH$_2$-py) ; 50,6 (C5) ; {26,8, 26,5} (Me_{iP}).

SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 329,1 $[M+Na]^+$ (100).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_{14}H_{18}N_4O_4.1/5H_2O$: C : 54,26/54,52 ; H 5,98/5,89 ; N : 18,08/17,91.

(27) : masse isolée 1,00 g (rdt=73%)

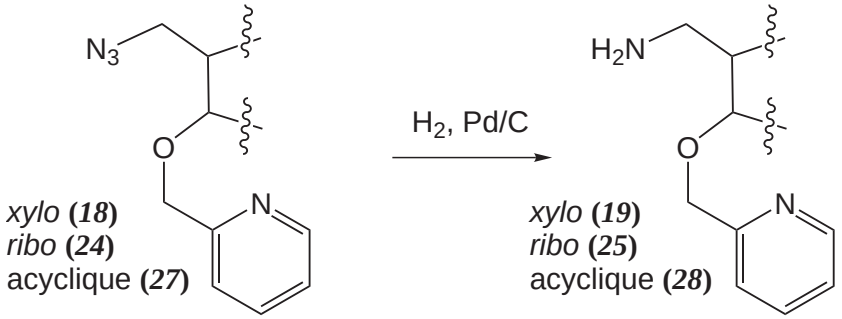
RMN-^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : 8,54 (d, 1H, $^3J_{5py,6py}$ = 4,6 Hz, $H6_{py}$) ; 7,58 (ddd∼*td*, 1H, $^3J_{4py,5py}$ = $^3J_{3py,4py}$ = 7,7 Hz, $^4J_{4py,6py}$ = 1,6 Hz, $H4_{py}$) ; {7,41 (d, 1H, $^3J_{3py,4py}$ = 7,7 Hz, $H3_{py}$) ; 7,18 (m, 1H, $H5_{py}$) ; 4,62 (s, 2H, O-CH_2-py) ; 3,64 (t, 2H, $^3J_{1,2}$ = 6,0 Hz, H1) ; 3,42 (t, 2H, $^3J_{2,3}$ = 6,7 Hz, H3) ; 1,90 (tt∼*p*, 2H, $^3J_{2,3}$ = 6,7 Hz, $^3J_{1,2}$ = 6,0 Hz, H2).

RMN-^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$) : 158,3 ($C2_{py}$) ; 149,1 ($C6_{py}$) ; 136,7 ($C4_{py}$) ; {122,4, 121,4} ($C3_{py}$, $C5_{py}$) ; 73,9 (O-CH_2-py) ; 67,6 (C1) ; 48,5 (C3) ; 29,2 (C2).

SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 193,1 $[M+H]^+$ (6) ; 215,1 $[M+Na]^+$ (88).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_9H_{12}N_4O.\frac{1}{3}H_2O$: C 54,53/54,99 ; H 6,44/6,14 ; N 28,26/27,26.

Réduction des fonctions azoture



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]	m [g]	solvant
(*18*) ou (*24*) ou (*27*)		3	1	Méthanol 10 mL
H_2	2,00	5 bar		
Pd/C			0,1	

Le dérivé azidoéther est dissous dans le méthanol dans un bécher à hydrogénation. Le catalyseur est ajouté. Le réacteur est placé dans une bombe à hydrogéner sous 5 bars de dihydrogène. Le mélange est vigoureusement agité pendant 3 heures. Il est ensuite filtré sur célite. La célite est rincée avec du méthanol et la solution résultante est évaporée. Le produit est obtenu sous forme d'une huile avec un rendement quantitatif.

(*19*) :

RMN-^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : 8,50 (d, 1H, $^3J_{5py,6py}$ = 4,6 Hz, H6$_{py}$) ; 7,65 (ddd∼*td*, 1H, $^3J_{4py,5py}$ = $^3J_{3py,4py}$ = 7,7 Hz, $^4J_{4py,6py}$ = 1,7 Hz, H4$_{py}$) ; 7,31 (d, 1H, $^3J_{3py,4py}$ = 7,7 Hz, H3$_{py}$) ; 7,18 (m, 1H, H5$_{py}$) ; 5,90 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,7 Hz, H1) ; {4,77, 4,59} (2*d, 2*1H, ^2J = 13,3 Hz, O-CH_2-py) ; 4,63 (d, $^3J_{1,2}$ = 3,7 Hz, H2) ; 4,24 (m, 1H, H4) ; 4,00 (d, $^3J_{3,4}$ = 3,2 Hz, H3) ; 3,07 (m, 2H, H5a, H5b) ; {1,44, 1,26} (Me$_{iP}$).

RMN-^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$) : 157,0 (C2$_{py}$) ; 149,0 (C6$_{py}$) ; 137,1 (C4$_{py}$) ; {122,9, 121,5} (C3$_{py}$, C5$_{py}$) ; 111,7 (C$_{quatiP}$) ; 104,9 (C1) ; {82,8, 82,1} (C2, C4) ; 80,3 (C3) ; 72,0 (O-CH$_2$-py) ; 40,0 (C5) ; {26,7, 26,2} (Me$_{iP}$).

SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 281,2 [M+H]$^+$ (5) ; 303,1 [M+Na]$^+$ (100).

(*25*) :

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 8,49 (d, 1H, $^3J_{5py,6py}$ = 4,8 Hz, H6$_{py}$) ; 7,65 (ddd∼*td*, 1H, $^3J_{4py,5py}$ = $^3J_{3py,4py}$ = 7,7 Hz, $^4J_{4py,6py}$ = 1,7 Hz, H4$_{py}$) ; 7,40 (d, 1H $^3J_{3py,4py}$ = 7,8 Hz, H3$_{py}$) ; 7,17 (m, 1H, H5$_{py}$) ; 5,75 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,6 Hz, H1) ; {4,84, 4,71} (2*d, 2*1H, ^2J = 13,1 Hz, O-CH_2-py) ; 4,62 (dd∼*t*, $^3J_{2,3}$ = 4,2 Hz, $^3J_{1,2}$ = 3,6 Hz, H2) ; 4,21 (m, 1H, H4) ; 3,90 (dd, $^3J_{3,4}$ = 9,0 Hz, $^3J_{2,3}$

= 4,2 Hz, H3) ; 3,17 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,5 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 4,3 Hz, H5a) ; 3,07 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,5 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 4,8 Hz, H5b) ; {1,51, 1,27} (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

RMN-^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$) : 157,2 ($C2_{py}$) ; 148,9 ($C6_{py}$) ; 137,1 ($C4_{py}$) ; {122,9, 122,1} ($C3_{py}$, $C5_{py}$) ; 113,2 (C_{quatiP}) ; 104,2 (C1) ; 79,8 (C2) ; {77,2, 76,2} (C3, C4) ; 72,5 (O-CH$_2$-py) ; 41,0 (C5) ; {26,8, 26,6} (Me_{iP}).

SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 281,2 $[M+H]^+$ (37) ; 303,1 $[M+Na]^+$ (100).

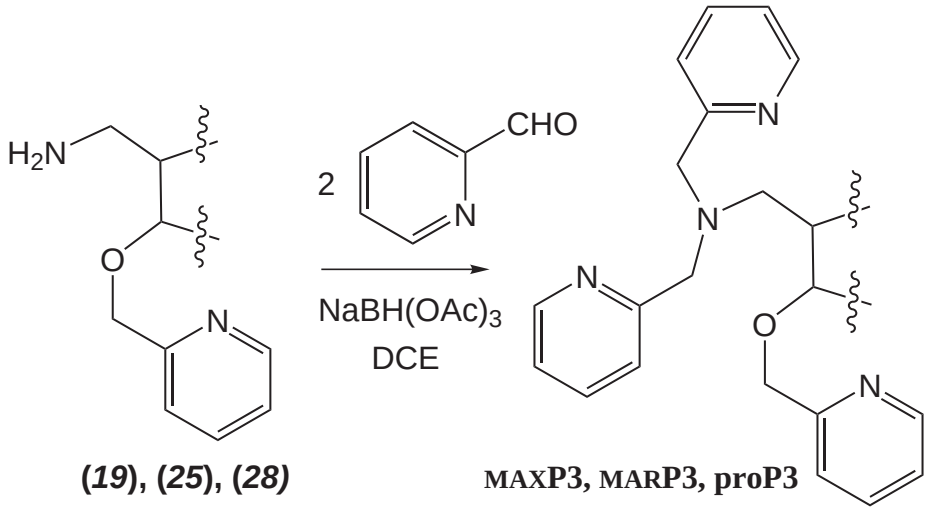
(27) :

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 8,49 (d, 1H, $^3J_{5py,6py}$ = 4,8 Hz, $H6_{py}$) ; 7,68 (ddd$\sim td$, 1H, $^3J_{4py,5py}$ = $^3J_{3py,4py}$ = 7,7 Hz, $^4J_{4py,6py}$ = 1,7 Hz, $H4_{py}$) ; 7,31 (d, 1H, $^3J_{3py,4py}$ = 7,8 Hz, $H3_{py}$) ; 7,19 (m, 1H, $H5_{py}$) ; 4,63 (s, 2H, O-CH_2-py) ; 3,67 (t, 2H, $^3J_{1,2}$ = 7,0 Hz, H1) ; 3,07 (t, 2H, $^3J_{2,3}$ = 6,5 Hz, H3) ; 1,87 (tt$\sim p$, 2H, $^3J_{2,3}$ = 6,5 Hz, $^3J_{1,2}$ = 7,0 Hz, C2).

RMN-^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$) : 157,8 ($C2_{py}$) ; 149,0 ($C6_{py}$) ; 137,0 ($C4_{py}$) ; {122,7, 121,4} ($C3_{py}$, $C5_{py}$) ; 73,0 (O-CH$_2$-py) ; 69,0 (C1) ; 39,0 (C3) ; 29,2 (C2).

SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 167,1 $[M+H]^+$ (100) ; 189,1 $[M+Na]^+$ (27).

Double amination réductrice pour obtenir les dérivés N,N-dipicolyle



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
(*19*) ou (*25*) ou (*28*)		3/1		1,2-dichloroéthane
2-pyCHO*	107,1	6/2	0,643	15 mL
$NaBH(OAc)_3$	211,9	8,7/2,9	1,84	

* 2-pyridinecarboxaldéhyde

L'amine est dissoute dans le DCE et le réducteur est suspendu dans cette solution. Le mélange réactionnel est agité pendant 3-16 heures (la disparition de l'aldéhyde est suivie par CCM AcOEt/CH 2 :8). Après ce délai, 30 mL de solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ sont ajoutés ainsi que 30 mL de CH_2Cl_2. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est encore extraite avec du CH_2Cl_2. Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4), traitées au charbon actif et évaporées. Le produit voulu est obtenu directement sous forme pure avec un rendement >90%.

MAXP$_3$: masse isolée 1,33 g (rdt=96%).

Synthèse à plus grande échelle : masse isolée 6,32 g (91 %).

RMN-^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : 8,49 (m, 3H, $H6_{py}$) ; {7,60 (m, 5H) ; 7,18 (m, 4H)} ($H3_{py}$, $H4_{py}$, $H5_{py}$) ; 5,92 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,9 Hz, H1) ; {4,73, 4,53} (2*d, 2*1H, ^2J = 13,2 Hz, O-CH_2-py) ; 4,61 (d, $^3J_{1,2}$ = 3,9 Hz, H2) ; 4,41 (m, 1H, H4) ; {4,00, 3,87} (2*d, 2*2H, ^2J = 14,6 Hz, N-CH_2-py) ; 3,94 (d, $^3J_{3,4}$ = 3,0 Hz, H3) ; 3,13 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,9 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 5,1 Hz, H5a) ; 3,02 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,9 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 6,6 Hz, H5b) ; {1,45, 1,31} (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

RMN-^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$) : {159,7(2C), 157,7} ($C2_{py}$) ; 149,9 (3C) ($C6_{py}$) ; {136,7, 136,4 (2C)} ($C4_{py}$) ; {123,1 (2C), 122,5, 121,9(2C), 121,3} ($C3_{py}$, $C5_{py}$) ; 111,5 (C_{quatiP}) ; 104,9 (C1) ; 83,2 (C2) ; 81,2 (C4) ; 78,6 (C3) ; 72,2 (O-CH$_2$-py) ; 61,1 (N-CH$_2$-py) ; 53,1 (C5) ; {26,8, 26,3} (Me_{iP}).

SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 463,2 $[M+H]^+$ (11) ; 482,2 $[M+Na]^+$ (100).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_{26}H_{30}N_4O_4.H_2O$: C 64,98/64,81 ; H 6,71/6,38 ; N 11,66/11,43.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1591 ($\nu_{C=N}$) ; [1128,1078,1047,1016] ($\delta_{noyauPy}$) ; 761 ($\delta_{C_{py}-H}$).

MARP$_3$: masse isolée 680 mg (rdt=98%, synthèse réalisée avec 1,5 mmol de produit de départ)

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 8,49 (m, 3H, H6$_{py}$) ; 7,69 (m, 3H, H4$_{py}$) ; {7,53 (d, 2H, $^3J_{3py,4py}$ = 7,3 Hz), 7,29 (d, 1H, $^3J_{3py,4py}$ = 7,3 Hz)} (H3$_{py}$) ; {7,16 (m, 1H) ; 7,07 (m, 2H)}, H5$_{py}$; 5,72 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,6 Hz, H1) ; {4,78, 4,53} (2*d, 2*1H, ^2J = 13,1 Hz, O-CH_2-py) ; 4,60 (dd∼t, $^3J_{1,2}$ = 3,6 Hz, $^3J_{2,3}$ = 4,3 Hz, H2) ; 4,28 (m, 1H, H4) ; 3,91 (s, 4H, N-CH_2-py) ; 3,62 (dd, $^3J_{3,4}$ = 8,9 Hz, $^3J_{2,3}$ = 4,3 Hz, H3) ; 2,98 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 14,0 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 1,8 Hz, H5a) ; 2,76 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 14,0 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 6,8 Hz, H5b) ; {1,54, 1,32} (2*s, 2*3H, Me$_{iP}$).

RMN-^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$) : {159,8(2C), 157,9} (C2$_{py}$) ; 148,9 (3C) (C6$_{py}$) ; {136,6, 136,3 (2C)} (C4$_{py}$) ; {123,1 (2C), 122,5, 121,8(2C), 121,7} (C3$_{py}$, C5$_{py}$) ; 112,7 (C$_{quatiP}$) ; 104,2 (C1) ; 80,6 (C3) ; 78,0 (C4) ; 76,7 (C2) ; 72,8 (O-CH$_2$-py) ; 61,1 (N-CH$_2$-py) ; 55,3 (C5) ; {26,8, 26,6} (Me$_{iP}$).

SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 463,2 $[M+H]^+$ (17) ; 482,2 $[M+Na]^+$ (100).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_{26}H_{30}N_4O_4.\frac{3}{4}H_2O$: C 65,60/65,55 ; H, 6,67/6,89 ; N, 11,77/11,31.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1591 ($\nu_{C=N}$) ; [1149,1122,1091,1048,1014] ($\delta_{noyauPy}$) ; 760 ($\delta_{C_{py}-H}$).

proP$_3$: masse isolée 960 mg (rdt=92%).

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 8,49 (m, 3H, H6$_{py}$) ; 7,58 (ddd∼td, 3H, $^3J_{4py,5py}$ = $^3J_{3py,4py}$ = 7,8 Hz, $^4J_{4py,6py}$ = 1,7 Hz, H4$_{py}$) ; {7,49 (d, 2H, $^3J_{3py,4py}$ = 7,8 Hz), 7,27 (d, 1H, $^3J_{3py,4py}$ = 7,8 Hz)} (H3$_{py}$) ; 7,10 (m, 3H) ; H5$_{py}$; 4,52 (s, 2H, O-CH_2-py) ; 3,79 (s, 4H, N-CH_2-py) ; 3,55 (t, 2H, $^3J_{1,2}$ = 6,3 Hz, H1) ; 2,67 (t, 2H, $^3J_{2,3}$ = 7,0 Hz, H3) ; 1,87 (tt∼p, 2H, $^3J_{2,3}$ = 7,0 Hz, $^3J_{1,2}$ = 6,3 Hz, H2).

RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : {159,8(2C), 158,7} (C2$_{py}$) ; 148,9 (3C) (C6$_{py}$) ; {136,6, 136,4 (2C)} (C4$_{py}$) ; {122,8 (2C), 122,2, 121,9(2C), 121,2} (C3$_{py}$, C5$_{py}$) ; 73,6 (O-CH$_2$-py) ; 69,0 (C1) ; 60,4 (N-CH$_2$-py) ; 51,1 (C3) ; 27,5 (C2).

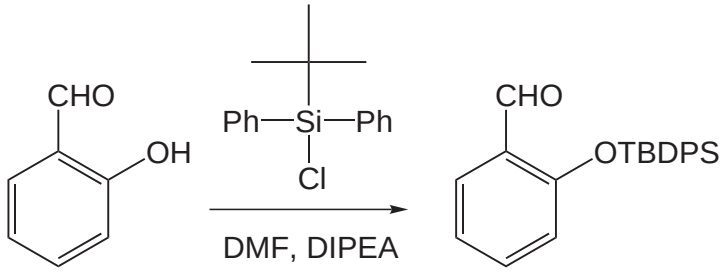
SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 349,1 $[M+H]^+$ (7) ; 371,1 $[M+Na]^+$ (100).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_{21}H_{24}N_4O.\frac{3}{4}H_2O$: C : 69,68/69,45 ; H 7,10/6,81 ; N 15,48/15,27.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1592 ($\nu_{C=N}$) ; [1166,1149,1080,1047,1014] ($\delta_{noyauPy}$) ; 762 ($\delta_{C_{py}-H}$).

Salicylaldéhyde protégé par le TBDPS (*29*)

Référence : Produit analogue protégé par TBDMS : C.-F Lin *et al.*, *Synlett*, **2003**, 2057[290].



(*29*)

Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
salicylaldéhyde	122,1	33/1	4,03	DMF 80 mL
TBDPS-Cl	274,9	36,3/1,1	9,98	DIPEA* 20 mL

* DIPEA : diisopropyléthylamine

Le salicylaldéhyde est ajouté à froid (bain de glace) sur un mélange de DMF et de DIPEA. Une coloration jaune, indicative de la présence de l'anion phénolate, apparaît immédiatement. Le chlorure de silyle est ajouté à ce mélange. Au bout de deux heures, la coloration jaune a disparu, ce qui indique la fin de la réaction. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/heptanes 2:8). Après évaporation, 10,43 g d'un solide incolore sont obtenus (rdt = 88 %).

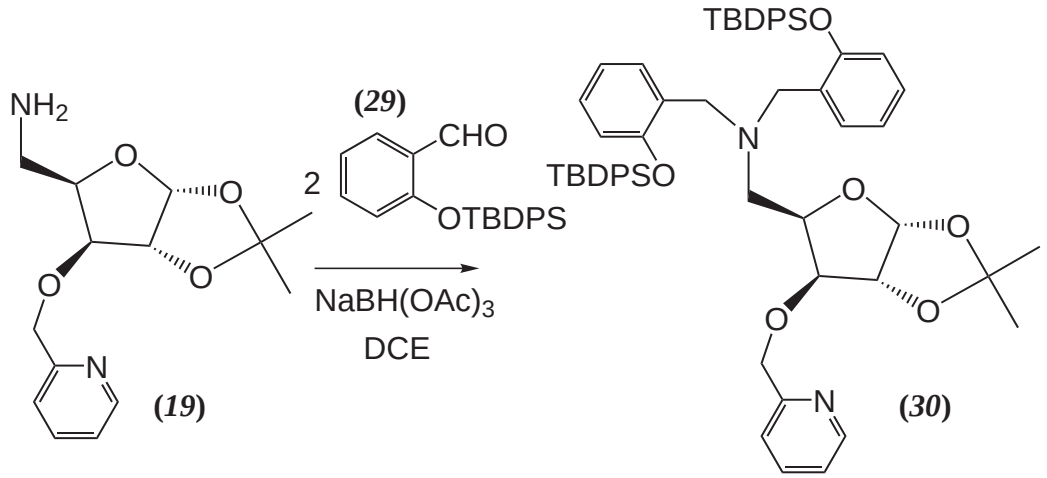
RMN-^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : 10,84 (s, 1H, CHO) ; 7,88 (d, 1H $^3J_{3PhOR,4PhOR}$ = 7,7 Hz, H3$_{\mathrm{PhOR}}$) ; 7,78 (d, $^3J_{o,m}$ = 6,5 Hz, 4H, Ho_{Ph}) ; 7,45 (m, 6H, Hm_{Ph}, Hp_{Ph}) ; 7,18 (dd$\sim t$, 1H, $^3J_{4PhOR,5PhOR}$ = 7,3 Hz, $^3J_{5PhOR,6PhOR}$ = 8,3 Hz, H5$_{\mathrm{PhOR}}$) ; 6,98 (dd$\sim t$, 1H, $^3J_{3PhOR,4PhOR}$ = 7,7 Hz, $^3J_{4PhOR,5PhOR}$ = 7,3 Hz, H4$_{\mathrm{PhOR}}$) ; 6,55 (d, 1H, $^3J_{5PhOR,6PhOR}$ = 8,3 Hz, H6$_{\mathrm{PhOR}}$) ; 1,17 (s, 9H, ^{t}Bu).

RMN-^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$) : 190,1 (CHO) ; 158,8 (C1$_{\mathrm{PhOR}}$) ; 135,4 (Co_{Ph}) ; 134,9 (C5$_{\mathrm{PhOR}}$) ; 130,8 (Cp_{Ph}) ; 128,1 (Cm_{Ph}) ; 131,9 (C2$_{\mathrm{PhOR}}$) ; 127,8 (C3$_{\mathrm{PhOR}}$) ; 126,7 (Cipso$_{\mathrm{Ph}}$) ; {121,3, 120,4} (C4$_{\mathrm{PhOR}}$, C6$_{\mathrm{PhOR}}$) ; 26,5 (CMe_3) ; 19,7 (CMe$_3$).

SM-ES haute résolution $\frac{m}{z}$: $[C_{23}H_{24}O_2Si+Na]^+$ calculé : 383,1438 trouvé 383,1443.

Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_{23}H_{24}O_2Si$: C : 76,62/76,73 ; H : 7,21/6,71.

Double amination réductrice pour introduire deux fonctions phénol protégées : dérivé *xylo* (*30*)



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
(*19*)	280,3	5,1/1	1,43	1,2-dichloroéthane
(*29*)	360,5	10,2/2	3,68	15 mL
$NaBH(OAc)_3$	211,9	14,8/2,9	3,14	

Cette manipulation est conduite comme pour la synthèse des dérivés N,N-dipicolyle. Après une nuit de réaction, la CCM ($CHCl_3$/acétone 20:1) montre la présence d'un produit principal à R_f = 0,7 ainsi que de nombreux sous-produits fortement retenus R_f<0,2. La composition du mélange réactionnel ne semble pas évoluer après 8h d'agitation supplémentaires. On peut donc en conclure qu'une hydrolyse partielle des groupements protecteurs a lieu lors de cette réaction. Après extraction, le produit est purifié par chromatographie sur colonne ($CHCl_3$/acétone 20:1, R_f = 0,7). 2,22 g de (*30*) sont obtenus (rdt = 45%, huile incolore).

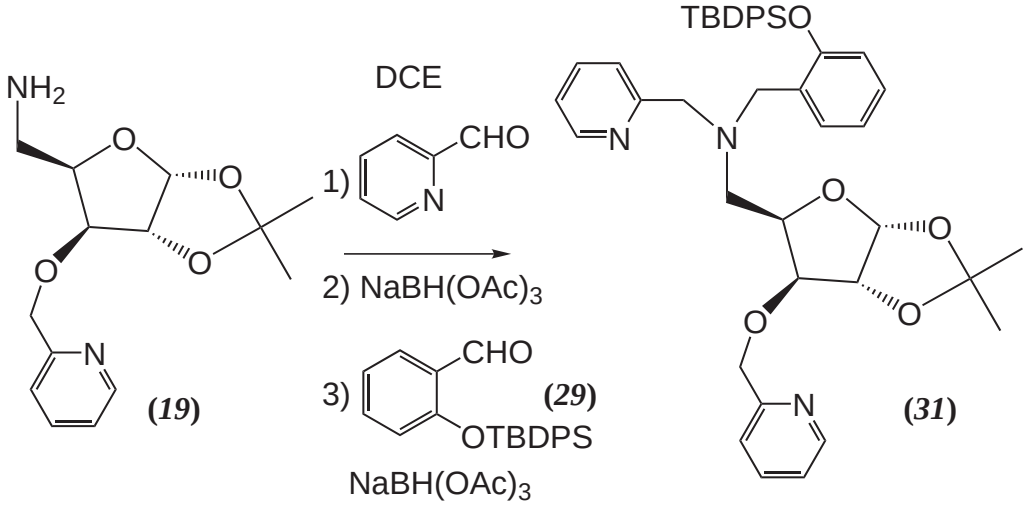
RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 8,48 (d, 1H, $^3J_{5py,6py}$ = 4,9 Hz, $H6_{py}$) ; 7,80 (m, 8H, H_{Ph}) ; 7,71 (dd, 1H, $^3J_{3PhOR,4PhOR}$ = 7,6 Hz, $^4J_{3PhOR,5PhOR}$ = 1,6 Hz, $H3_{PhOR}$) ; 7,41 (m, 14H, H_{Ph}, $H3_{py}$, $H4_{py}$) ; 7,10 (m, 1H, $H5_{py}$) ; 6,87 (ddd∼*td*, 2H, $^3J_{4PhOR,5PhOR}$ = 8,1 Hz, $^3J_{3PhOR,4PhOR}$ = 7,6 Hz, $^4J_{4PhOR,6PhOR}$ = 0,8 Hz, $H4_{PhOR}$) ; 6,87 (ddd∼*td*, 2H, $^3J_{4PhOR,5PhOR}$ = $^3J_{5PhOR,6PhOR}$ = 8,1 Hz, $^4J_{3PhOR,5PhOR}$ = 1,6 Hz, $H5_{PhOR}$) ; 6,45 (dd, 2H, $^3J_{5PhOR,6PhOR}$ = 8,1 Hz, $^4J_{4PhOR,6PhOR}$ = 0,8 Hz, $H6_{PhOR}$) ; 5,99 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,8 Hz, H1) ; {4,74, 4,57} (2*d, 2*1H, ^2J = 13,4 Hz, O-CH_2-py) ; 4,66 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,8 Hz, H2) ; 4,52 (m, 1H, H4) ; 4,13 (s_{large}, 4H, N-CH_2-PhOR) ; 4,07 (d, 1H, $^3J_{3,4}$ = 2,9 Hz, H3) ; 3,40 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,5 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 6,4 Hz, H5a) ; 3,12 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,5 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 5,3 Hz, H5a) ; {1,50, 1,37} (2*s, 2*3H, Me_{iP}) ; 1,16 (s, 18H, ^{t}Bu).

RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 157,9 ($C2_{py}$) ; 153,5 ($C1_{PhOR}$) ; 148,6 ($C6_{py}$) ; 136,8 ($C4_{py}$) ; 135,5 (Co_{Ph}) ; (132,7) ($C2_{PhOR}$) ; (130,0, 129,6) ($C5_{PhOR}$, $C3_{PhOR}$) ; 129,9 (Cp_{Ph}) ; 128,1 ($Cipso_{Ph}$) ; 127,9 (Cm_{Ph}) ; (122,3, 121,2) ($C3_{py}$, $C5_{py}$) ; (121,1, 118,7) ($C4_{PhOR}$, $C6_{PhOR}$) ; 111,5 (C_{quatiP}) ; 104,9 (C1) ;

83,0 (C2) ; 81,7 (C4) ; 79,1 (C3) ; 72,1 (O-CH_2-py) ; 53,5 (N-CH_2-PhOR) ; 52,9 (C5) ; (26,9, 26,4) (Me_{iP}) ; 26,7 CMe_3 ; 19,7 CMe$_3$.

SM-ES m/z (intensité %) : 969,5 $[M+H]^+$ (100) ; 991,5 $[M+Na]^+$ (20).

Introduction « one-pot » d'une fonction phénol protégée et d'un groupement picolyle : *dérivé xylo* (*31*)



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
(*19*)	280,3	1,78/1	0,500	
2-pyCHO*	107,1	1,78/1	0,191	1,2-dichloroéthane
(*29*)	360,5	1,78/1	0,643	10 mL
NaBH(OAc)$_3$	211,9	2*2,58/2*1,45	2*0,547	

* 2-pyridinecarboxaldéhyde

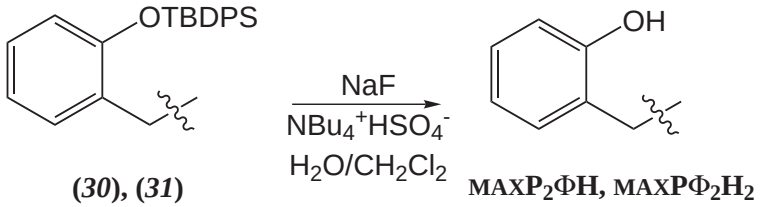
L'amine de départ et le 2-pyridinecarboxaldéhyde sont dissous dans le 1,2-dichloroéthane et agités pendant une heure. 1,45 équivalents du réducteur sont ajoutés et l'agitation est poursuivie pendant 3 heures. Ensuite, le salicylaldéhyde protégé et le reste du réducteur sont ajoutés et le mélange est agité encore une nuit. Au bout d'une nuit, la CCM (AcOEt) montre la présence d'un produit majoritaire (R_f = 0,4) ainsi que d'un produit très retenu (probablement le composé comportant deux pyridines) et d'un composé peu retenu (comportant probablement deux fonctions phénol protégées). 30 mL de solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ sont ajoutés au mélange réactionnel ainsi que 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est encore extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées, traitées au charbon actif et évaporées. Le produit voulu est séparé des autres produits par chromatographie sur colonne de silice (éluant : AcOEt). 0,72 g d'une huile incolore sont obtenus (rdt = 57%).

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 8,49 (m, 2H, $H6_{py}$) ; 7,73 (m, 4H, H_{Ph}) ; 7,59 (m, 3H, $H3_{py}$ et $H4_{py(a)}$) ; 7,52 (ddd$\sim td$, 1H, $^3J_{4py,5py} = {}^3J_{3py,4py} = 7{,}7$ Hz, $^4J_{4py,6py} = 1{,}7$ Hz, $H4_{py(b)}$) ; 7,36 (m, 6H, H_{Ph}) ; 7,20 (d, 1H, $^3J_{3PhOR,4PhOR} = 7{,}9$ Hz, $H3_{PhOR}$) ; {7,12 (m, 1H), 7,06 (m,1H)}, ($H5_{py}$) ; 6,84 (dd$\sim t$, $^3J_{4PhOR,5PhOR} = {}^3J_{3PhOR,4PhOR} = 7{,}9$ Hz, $H4_{PhOR}$) ; 6,73 (dd$\sim t$, $^3J_{4PhOR,5PhOR} = 7{,}9$ Hz, $H5_{PhOR}$) ; 6,41 (d, 1H, $^3J_{5PhOR,6PhOR} = 7{,}9$ Hz, $H6_{PhOR}$) ; 5,94 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 3{,}8$ Hz, H1) ; {4,74, 4,55} (2*d, 2*1H, $^2J = 13{,}3$ Hz, O-CH_2-py) ; 4,62 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 3{,}8$ Hz, H2) ; 4,43 (m, 1H, H4) ; {(4,09, 4,04) (m, 3H) et 3,91 (d, 1H, $^2J = 14{,}8$ Hz)} (N-CH_2-py, N-CH_2-PhOR) ; 3,98 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 2{,}9$ Hz, H3) ; 3,23 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b} = 13{,}7$ Hz, $^3J_{4,5a} = 5{,}6$ Hz, H5a) ; 3,04 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b} = 13{,}7$ Hz, $^3J_{4,5b} = 6{,}0$ Hz, H5b) ; {1,44, 1,31} (2*s, 2*3H, Me_{iP}), 1,10 (s, 9H, ^{t}Bu).

RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : {160,0, 157,9, 153,6} ($C2_{py}$, $C1_{PhOR}$) ; {148,9, 148,8} ($C6_{py}$) ; {136,7, 136,3} ($C4_{py}$) ; 135,5 (Co_{Ph}) ; 132,7 ($C2_{PhOR}$) ; {130,1, 127,2} ($C5_{PhOR}$, $C3_{PhOR}$) ; 129,4 (Cp_{Ph}) ; 128,3 ($Cipso_{Ph}$) ; 127,9 (Cm_{Ph}) ; {123,0, 122,4, 121,8, 121,3, 121,1, 118,9} ($C3_{py}$, $C5_{py}$, $C4_{PhOR}$, $C6_{PhOR}$) ; 111,5 (C_{quatiP}) ; 104,9 (C1) ; 83,2 (C2) ; 81,8 (C4) ; 78,9 (C3) ; 72,4 (O-CH$_2$-py) ; 61,2 (N-CH$_2$-py) ; (53,5 53,0) (N-CH$_2$-PhOR, C5) ; (26,9, 26,4) (Me_{iP}) ; 26,7 CMe_3 ; 19,7 CMe$_3$.

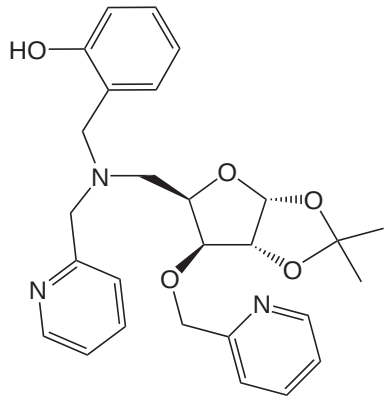
SM-ES $\frac{m}{z}$ (intensité %) : 716,4 $[M+H]^+$ (99) ; 738,4 $[M+Na]^+$ (100) ; 741,4 $[M+K]^+$ (5).

Déprotection en conditions douces des phénols (*dérivés xylo*)



Réactif	M [g mol^{-1}]	n [mmol]/éq	m [g]	solvant
(*30*) ou (*31*)		1/1		CH_2Cl_2 15 mL
NaF	41,99	5,7/10	0,420	eau 15 mL
NBu_4HSO_4	323,5	0,6/0,5	0,163	

Le dérivé silylé, le fluorure de sodium et l'agent de transfert de phase sont dissous dans le mélange biphasique. Ce mélange est agité vigoureusement à 40°C pendant une nuit. Ensuite, la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite encore une fois avec 20 mL de dichlorométhane. Une séparation par chromatographie sur colonne de silice (éluant acétone/$CHCl_3$ 3 : 17) pour séparer le produit voulu ($R_f < 0{,}1$) du fluorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (comme le produit est très retenu, une quantité faible de silice, environ 10 fois la masse du produit brut, doit être utilisée). Le rendement est quantitatif pour **MAXP$_2$ΦH** et de 95% pour **MAXPΦ$_2$H$_2$**.



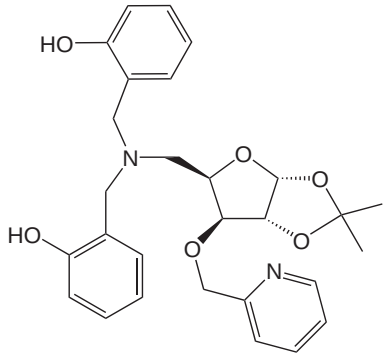
MAXP$_2$ΦH

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : {8,58 (d (signaux élargis), 1H, $^3J_{5py,6py}$ = 4,8 Hz), 8,48 (d, 1H, $^3J_{5py,6py}$ = 4,7 Hz)} (H6$_{py}$) ; {7,64 (ddd∼*td*, 1H, $^3J_{4py,5py} = {}^3J_{3py,4py}$ = 7,7 Hz, $^4J_{4py,6py}$ = 1,7 Hz), 7,59 (ddd∼*td*, 1H, $^3J_{4py,5py} = {}^3J_{3py,4py}$ = 7,7 Hz, $^4J_{4py,6py}$ = 1,7 Hz)} (H4$_{py}$) ; 7,29 (d, 1H, $^3J_{3py,4py}$ = 7,7 Hz, H3$_{py(a)}$) ; 7,14 (m, 4H, H3$_{py(b)}$, H5$_{py}$, H5$_{PhOH}$) ; 6,96 (dd, 1H, $^3J_{3PhOH,4PhOH}$ = 7,4 Hz, $^4J_{3PhOH,5PhOH}$ = 1,2 Hz, H3$_{PhOH}$) ; 6,83 (d, 1H, $^3J_{5PhOH,6PhOH}$ = 8,1 Hz, H6$_{PhOH}$) ; 6,74 (dd∼*t*, 1H, $^3J_{4PhOH,5PhOH} = {}^3J_{3PhOH,4PhOH}$ = 7,4 Hz, H4$_{PhOH}$) ; 5,91 (d, $^3J_{1,2}$ = 3,8 Hz, H1) ; {4,68, 4,50} (2*d, 2*1H, ^2J = 13,1 Hz, O-CH_2-py) ; 4,59 (d, $^3J_{1,2}$ = 3,8 Hz, H2) ; 4,40 (m, 1H, H4) ; {(4,09, 3,87) (2*d, 2*1H, ^2J = 14,7 Hz), (3,96, 3,78) (2*d, 2*1H, ^2J = 13,7 Hz)} (N-CH_2-py et N-CH_2-PhOH) ; 3,93 (d, 1H, $^3J_{3,4}$ = 3,1 Hz, H3) ; 3,12 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,9 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 5,0 Hz, H5a) ; 2,97 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,9 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 7,0 Hz, H5a) ; {1,46, 1,30} (2*s, 2*3H, Me$_{iP}$).

RMN-13C (90 MHz, $CDCl_3$) : {158,1, 157,7, 157,6} ($C2_{py}$, $C1_{PhOH}$) ; {149,0, 148,9} ($C6_{py}$) ; {136,7, 136,6} ($C4_{py}$) ; {129,4, 128,9} ($C3_{PhOH}$, $C5_{PhOH}$) ; 128,2 ($C2_{PhOH}$) ; {123,4, 122,4, 122,3, 121,2} ($C4_{PhOH}$, $C3_{py}$,$C5_{py}$) ; {118,9, 116,1} ($C4_{PhOH}$, $C6_{PhOH}$) ; 111,6 C_{quatiP} ; 104,9 (C1) ; {83,0, 81,6} (C2, C4) ; 77,7 (C3) ; 72,3 (O-CH$_2$-py) ; {60,2, 57,9} (N-CH$_2$-py, N-CH$_2$-PhOH) ; 52,0 (C5) ; {26,8, 26,2} (Me_{iP}).

SM-ES m/z (intensité %) : 484,4 $[M+H]^+$ (100) ; 506,4 $[M+Na]^+$ (67).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_{27}H_{31}N_3O_5.\frac{2}{3}H_2O$: C 66,24/66,34 ; H 6,66/6,62 ; N 8,58/8,21.



MAXPΦ_2H$_2$

RMN-^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) : 8,50 (d, 1H, $^3J_{5py,6py}$ = 4,8 Hz, $H6_{py}$) ; 7,61 (ddd$\sim td$, 1H, $^3J_{4py,5py}$ = $^3J_{3py,4py}$ = 7,7 Hz, $^4J_{4py,6py}$ = 1,7 Hz, $H4_{py}$) ; 7,19 (m, 1H, $H5_{py}$) ; 7,06 (m, 5H, $H3_{py}$, $H3_{PhOH}$, $H5_{PhOH}$) ; 6,79 (d, 2H, $^3J_{5PhOH,6PhOH}$ = 8,0 Hz, $^4J_{4PhOH,6PhOH}$ = 0,8 Hz, $H6_{PhOH}$) ; 6,74 (ddd$\sim td$, 1H,$^3J_{3PhOH,4PhOH}$ = $^3J_{4PhOH,5PhOH}$ = 7,4 Hz, $^4J_{4PhOH,6PhOH}$ = 0,8 Hz, $H4_{PhOH}$) ; 5,95 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3,8 Hz, H1) ; {4,82 (d, 1H, ^2J = 13,4 Hz), 4,68 (m, 3H)} (O-CH_2-py, H2, H4) ; {4,10 (m, 3H) ; 3,64 (d, 2H, ^2J = 13,4 Hz)} (H3, N-CH_2-PhOH)} ; 3,17 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,6 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 5,9 Hz, H5a) ; 2,93 (dd, 1H, $^2J_{5a,5b}$ = 13,6 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 6,5 Hz, H5a) ; {1,45, 1,29} (2*s, 2*3H, Me_{iP}).

RMN-13C (90 MHz, $CDCl_3$) : 157,7 ($C2_{py}$) ; 156,9 ($C1_{PhOH}$) ; 148,1 ($C6_{py}$) ; 137,2, ($C4_{py}$) ; {130,4, 129,0} ($C3_{PhOH}$, $C5_{PhOH}$) ; 129,9 ($C2_{PhOH}$) ; {122,6, 121,6} ($C3_{py}$, $C5_{py}$) ; {119,2, 116,2} ($C4_{PhOH}$, $C6_{PhOH}$) ; 111,9 C_{quatiP} ; 104,8 (C1) ; {82,5, 81,6} (C2, C4) ; 77,7 (C3) ; 71,4 (O-CH$_2$-py) ; {56,5} (N-CH$_2$-PhOH) ; 50,9 (C5) ; {26,8, 26,5} (Me_{iP}).

SM-ES m/z (intensité %) : 493,2 $[M+H]^+$ (78) ; 515,5 $[M+Na]^+$ (100). Ionisation négative : 491,1 $[M-H]^-$ (54).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $C_{28}H_{32}N_2O_5.\frac{3}{2}H_2O$: C 64,72/64,94 ; H 6,79/6,62 ; N 5,39/4,94

A.4.2 Ligand ne comportant aucune fonction éther

`Cette section correspond à des résultats non publiés qui seront communiqués ultérieurement`

`This section contains unpublished results that will be communicated subsequently`

A.5 Synthèse des glycocomplexes

A.5.1 Protocoles généraux

Glycocomplexes : protocole typique de synthèse (A) – Contre-ion PF_6^-

0,2 mmol de ligand sont dissous dans 2 mL d'éthanol absolu. Une quantité équimolaire du nitrate hydraté du cation métallique voulu est dissous séparément dans 1 mL d'éthanol absolu. Les deux solutions sont mélangées, ce qui résulte en des changements de couleur immédiats pour Co, Ni et Cu. 0,5 mmol (81,5 mg, 2,5 équivalents) de NH_4PF_6 sont dissous dans 1 mL d'éthanol absolu. Cette solution est ajoutée à la solution contenant le complexe ce qui cause une précipitation immédiate. Le précipité est redissous en ajoutant une quantité minimale d'acétone (de quelques gouttes à environ 10 mL suivant le complexe). Le contenant est partiellement bouché pour assurer une évaporation lente. Les cristaux sont apparents en quelques heures à quelques jours. Une fois la majeure partie du mélange de solvants évaporée, les cristaux sont séparés par filtration et lavés au méthanol froid (afin de dissoudre d'éventuelles traces de NH_4PF_6).

Glycocomplexes : protocole typique de synthèse (B) – Contre-ion ClO_4^-

Les solutions du perchlorate hydraté du cation métallique voulu et du ligand sont préparées comme ci-dessus. Le mélange des deux solutions résulte en l'obtention d'un précipité qui est redissous en ajoutant une quantité minimale d'acétone. Les cristaux sont isolés par filtration après évaporation de la majorité du mélange de solvants.

A.5.2 Caractérisations

$\mathbf{Gal^{it}P_3}$

Le complexe de Co(II) du ligand $\mathbf{Gal^{it}P_3}$ a été obtenu selon le protocole **(B)**. Des essais de cristallisation avec d'autres cations métalliques avec les protocoles **(A)** et **(B)** n'ont pas abouti à l'isolation de solides cristallins.

Co : $[Co(\mathbf{Gal^{it}P_3})](ClO_4)_2.(H_2O)$

Masse isolée : 90 mg (rdt = 69%, cristaux roses).

SM-ES (ACN) : 444,1 $[\mathbf{Gal^{it}P_3}+Na]^+$ (100)[13].

[13] Aucun pic en SM-ES n'a été détecté mis à part le signal du ligand

Microanalyse – calculé/trouvé pour $[Co(C_{24}H_{27}N_3O_4)](ClO_4)_2$. : C (42,43/42,44) ; H (4,01/4,08) ; N (6,19/6,18).

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1612 ($\nu_{C=N}$) ; [1125,1112,1075,1053,1023] ($\delta_{noyauPy}$, ClO_4^-) ; 758 ($\delta_{C_{py}-H}$).

MAGP_3

Tous les complexes du ligand MAG ont été obtenus selon le protocole **(A)**. La solubilité dans l'éthanol des complexes de perchlorate préparés selon le protocole **(B)** paraît trop élevée pour isoler les complexes selon ce dernier protocole.

Co : $[Co(\textbf{MAG}\textbf{P}_3)](PF_6)_2.(H_2O)$

Masse isolée : 163 mg (rdt = 84%, cristaux roses).

SM-ES (ACN) : 276,3 $[\textbf{MAG}\textbf{P}_3+Co]^{2+}$ (29) ; 494,4 $[\textbf{MAG}\textbf{P}_3+H]^+$ (22) ; 516,4 $[\textbf{MAG}\textbf{P}_3+Na]^+$ (6) ; 571,3 $[\textbf{MAG}\textbf{P}_3+Co+F]^+$ (6).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $[Co(C_{27}H_{31}N_3O_6)](PF_6)_2.(H_2O)$: C (37,69/38,12) ; H (3,87/3,63) ; N (4,88/4,96) ; Co (6,85/6,91) ; P (7,20/7,50).

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1613 ($\nu_{C=N}$) ; [1122,1092,1070,1020] ($\delta_{noyauPy}$) ; 840 (large, PF_6^-) ; 765 ($\delta_{C_{py}-H}$) ; 558 (PF_6^-).

Ni : $[Ni(\textbf{MAG}\textbf{P}_3)](PF_6)_2.(H_2O)$

Masse isolée : 180 mg (rdt = 91%, cristaux bleus).

SM-ES (ACN) : 275,5 $[\textbf{MAG}\textbf{P}_3+Ni]^{2+}$ (100) ; 494,2 $[\textbf{MAG}\textbf{P}_3+H]^+$ (4) ; 516,2 $[\textbf{MAG}\textbf{P}_3+Na]^+$ (93).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $[Ni(C_{27}H_{31}N_3O_6)](PF_6)_2.(H_2O)$: C 37,70/37,75 ; H 3,87/3,68 ; N 4,89/4,77, Ni 6,82/6,97 ; P 7,20/7,34.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1614 ($\nu_{C=N}$) ; [1113,1084-1010(large)] ($\delta_{noyauPy}$) ; 841 (large, PF_6^-) ; 762 ($\delta_{C_{py}-H}$) ; 558 (PF_6^-).

Zn : $[Zn(\textbf{MAG}\textbf{P}_3)](PF_6)_2.(H_2O)$

Masse isolée : 159 mg (rdt = 82%, cristaux incolores).

$[Zn(\textbf{MAG}\textbf{P}_3)](PF_6)_2.(H_2O)$: SM-ES (ACN) : 278,5 $[\textbf{MAG}\textbf{P}_3+Zn]^{2+}$ (35) ; 494,3 $[\textbf{MAG}\textbf{P}_3+H]^+$ (19) ; 516,2 $[\textbf{MAG}\textbf{P}_3+Na]^+$ (100).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $[Zn(C_{27}H_{31}N_3O_6)](PF_6)_2.(H_2O)$: C 37,41/37,47 ; H 3,84/3,72 ; N 4,85/4,63, Zn 7,54/7,61 ; P 7,15/7,26.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1615 ($\nu_{C=N}$) ; [1127,1074,1028] ($\delta_{noyauPy}$) ; 840 (large, PF_6^-) ; 762 ($\delta_{C_{py}-H}$) ; 557 (PF_6^-).

Cu : [Cu(**MAGP**$_3$)]$(PF_6)_2$.(H_2O)

Masse isolée : 125 mg (rdt = 72%, cristaux verts).

Microanalyse – calculé/trouvé pour [Cu($C_{27}H_{31}N_3O_6$)]$(PF_6)_2$.(H_2O)[14] : C 37,49/37,59 ; H 3,77/3,85 ; N 4,86/4,81.

SM-ES (ACN) : 278,0 [**MAGP**$_3$+Cu]$^{2+}$ (25) ; 494,3 [**MAGP**$_3$+H]$^+$ (8) ; 516,2 [**MAGP**$_3$+Na]$^+$ (100) ; 556,1 [**MAGP**$_3$+Cu(I)]$^+$ (28).

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1615 ($\nu_{C=N}$) ; [1109,1076,1026] ($\delta_{noyauPy}$) ; 839 (large, PF_6^-) ; 762 ($\delta_{C_{py}-H}$) ; 558 (PF_6^-).

LyxP$_3$

Les complexes de Ni, Cu et Zn de ce ligand ont été préparés selon le protocole **(A)**. Les complexes de Fe et Co selon le protocole **(B)**.

Mn : [Mn**LyxP**$_3$(H_2O)]$(PF_6)_2$.2^{t}BuOMe

Le complexe de manganèse a été synthétisé selon un protocole **(A)** modifié. Après l'ajout de la solution de NH_4PF_6, aucun précipité n'a été observé. Les cristaux ont été obtenus par diffusion de vapeurs de ^{t}BuOMe à 6°C. Les cristaux ont été isolé par filtration. La structure cristalline a révélé la présence de deux unités de ^{t}BuOMe dans la maille. Lors du stockage, une certaine fraction du ^{t}BuOMe s'évapore et les cristaux perdent leur transparence.

Masse isolée : 116 mg (rdt = 61%, cristaux incolores s'opacifiant lors du stockage).

SM-ES (ACN) : 47,6 [**LyxP**$_3$+Mn]$^{2+}$ (21) ; 460,1 [**LyxP**$_3$+Na]$^+$ (100).

Microanalyse – calculé/trouvé pour [Mn($C_{24}H_{27}N_3O_5$)(H_2O)]$(PF_6)_2$.0,8^{t}BuOMe : C 38,62/38,92 ; H 4,47/4,02 ; N 4,82/5,17 ; Mn 6,31/6,54 ; P 7,11/7,02.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1608 ($\nu_{C=N}$) ; [1156,1130,1074,1046,1026] ($\delta_{noyauPy}$) ; 839 (large, PF_6^-) ; 762 ($\delta_{C_{py}-H}$) ; 555 (PF_6^-).

Fe : [Fe(**LyxP**$_3$)]$(ClO_4)_2$

Masse isolée : 67 mg (rdt = 49%, cristaux jaune pâle).

SM-ES (ACN) : 246,6 [**LyxP**$_3$+Fe]$^{2+}$ (50) ; 438,2 [**LyxP**$_3$+H]$^+$ (4) ; 460,1 [**LyxP**$_3$+Na]$^+$ (100) ; 592,1 [**LyxP**$_3$+ Fe+ClO_4]$^+$ (21).

Microanalyse – calculé/trouvé pour [Fe($C_{24}H_{27}N_3O_5$)]$(ClO_4)_2$.H_2O[15] : C 40,59/40,56 ; H 4,12/3,89 ; N 5,92/5,78.

[14] La microanalyse est en accord avec la présence d'une molécule d'eau de cristallisation comme pour les autres complexes de **MAGP**$_3$.

[15] Bien que la structure cristalline ne comporte pas de molécule d'eau, la microanalyse indique sa présence, ce qui peut être expliqué par une hydratation non-spécifique de l'échantillon.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1612 ($\nu_{C=N}$) ; [1138,1119,1089,1051,1022] ($\delta_{noyauPy}$, ClO_4^-) ; 765 ($\delta_{C_{py}-H}$).

Co : $[Co(\mathbf{LyxP}_3)](ClO_4)_2$

Masse isolée : 130 mg (rdt = 82%, cristaux roses).

SM-ES (ACN) : 248,1 $[\mathbf{LyxP}_3+Co]^{2+}$ (36) ; 460,1 $[\mathbf{LyxP}_3+Na]^+$ (100) ; 595,0 $[\mathbf{LyxP}_3+Co+ClO_4]^+$ (12).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $[Co(C_{24}H_{27}N_3O_5)](ClO_4)_2$: C (41,46/41,61) ; H (3,91/3,74) ; N (6,04/6,03) ; Co (8,48/8,35) ; Cl (10,20/9,98).

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1607 ($\nu_{C=N}$) ; [1145,1112,1087,1045,1017] ($\delta_{noyauPy}$, ClO_4^-) ; 783 ($\delta_{C_{py}-H}$).

Ni : $[Ni(\mathbf{LyxP}_3)](PF_6)_2$

Masse isolée : 142 mg (rdt = 90%, cristaux bleus).

SM-ES (ACN) : 247,6 $[\mathbf{LyxP}_3+Ni]^{2+}$ (69) ; 438,2 $[\mathbf{LyxP}_3+H]^+$ (2) ; 460,1 $[\mathbf{LyxP}_3+Na]^+$ (100).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $[Ni(C_{24}H_{27}N_3O_5)](PF_6)_2$: C 36,67/36,63 ; H 3,39/3,37 ; N 5,31/5,31 ; Ni 7,47/7,07 ; P 8,26/8,26.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1617 ($\nu_{C=N}$) ; [1134,1096,1070,1056,1040,1024] ($\delta_{noyauPy}$) ; 838 (large, PF_6^-) ; 765 ($\delta_{C_{py}-H}$) ; 556 (PF_6^-).

Zn : $[Zn(\mathbf{LyxP}_3)](PF_6)_2$

Masse isolée : 125 mg (rdt = 81%, cristaux incolores).

SM-ES (ACN) : 247,6 $[\mathbf{LyxP}_3+Zn]^{2+}$ (8) ; 460,1 $[\mathbf{LyxP}_3+Na]^+$ (100), 595,0 $[\mathbf{LyxP}_3+Zn+F]^+$ (3).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $[Zn(C_{24}H_{27}N_3O_5)](PF_6)_2$: C 36,36/36,25 ; H 3,43/3,45 ; N 5,30/5,07 ; Zn 8,25/8,09 ; P 7,81/7,81.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1615 ($\nu_{C=N}$) ; [1163,1141,1105,1053,1045,1026] ($\delta_{noyauPy}$) ; 850 (large, PF_6^-) ; 762 ($\delta_{C_{py}-H}$) ; 555 (PF_6^-).

Cu : $[Cu(\mathbf{LyxP}_3)](PF_6)_2$

Masse isolée : 126 mg (rdt = 88%, cristaux verts).

SM-ES (ACN) : 438,2 $[\mathbf{LyxP}_3+H]^+$ (3) ; 460,2 $[\mathbf{LyxP}_3+Na]^+$ (100) ; 500,0 $[\mathbf{LyxP}_3+Cu(I)]^+$ (26).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $[Cu(C_{24}H_{27}N_3O_5)](PF_6)_2.H_2O$[16] : C 36,67/36,33 ; H 3,61/3,49 ; N 5,19/5,28.

[16]La microanalyse est interprétable en faisant apparaître une molécule d'eau qui n'est pas présente dans la structure cristalline, ce qui peut être cohérent avec le fait que les cristaux bleu-vert de ce complexe perdent leur lustre cristallin lors du stockage

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1616 ($\nu_{C=N}$) ; [1129,1075,1062,1031] ($\delta_{noyauPy}$) ; 838 (large, PF_6^-) ; 775 ($\delta_{C_{py}-H}$) ; 557 (PF_6^-).

RibP$_3$

Le complexe de Ni de ce ligand a été préparé selon le protocole **(A)**. Les complexes de Mn, Fe, Co, Zn ont été préparés selon le protocole **(B)**.

Mn : [Mn(**RibP**$_3$)]$(ClO_4)_2$

Masse isolée : 123 mg (rdt = 83%, cristaux incolores s'opacifiant lors du stockage).

SM-ES (ACN) : 246,1 [**RibP**$_3$+Mn]$^{2+}$ (10) ; 438,2 [**RibP**$_3$+H]$^+$ (3) ; 460,2 [**RibP**$_3$+Na]$^+$ (100) ; 591,0 [**RibP**$_3$+ Mn+ClO_4]$^+$ (6).

Microanalyse – calculé/trouvé pour [Mn($C_{24}H_{27}N_3O_5$)]$(ClO_4)_2.\frac{3}{2}(H_2O)$[17] : C 40,13/40,16 ; H 4,04/3,94 ; N 5,85/5,44 ; Cl 9,87/9,98 ; Mn 7,65/7,83.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1611 ($\nu_{C=N}$) ; [1159-1015(non résolu)] ($\delta_{noyauPy}$, ClO_4^-) ; 770 ($\delta_{C_{py}-H}$).

Fe : [Fe(**RibP**$_3$)]$(ClO_4)_2$

Masse isolée : 83 mg (rdt = 56%, cristaux peu colorés).

[Fe(**RibP**$_3$)]$(ClO_4)_2$: SM-ES (ACN) : 246,5 [**RibP**$_3$+Fe]$^{2+}$ (16) ; 438,2 [**RibP**$_3$+H]$^+$ (5) ; 460,1 [**RibP**$_3$+Na]$^+$ (100) ; 592,0 [**RibP**$_3$+ Fe+ClO_4]$^+$ (8).

Microanalyse – calculé/trouvé pour [Fe($C_{24}H_{27}N_3O_5$)]$(ClO_4)_2.\frac{1}{2}(H_2O)$[18] : C 41,11/40,94 ; H 4,02/3,81 ; N 5,99/5,83.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1608 ($\nu_{C=N}$) ; [1144,1114,1088,1057,1020] ($\delta_{noyauPy}$, ClO_4^-) ; 769 ($\delta_{C_{py}-H}$).

Co : [Co(**RibP**$_3$)]$(PF_6)_2$

Masse isolée : 123 mg (rdt = 83%, cristaux roses).

SM-ES (ACN) : 248,1 [**RibP**$_3$+Co]$^{2+}$ (100) ; 460,2 [**RibP**$_3$+Na]$^+$ (72).

Microanalyse – calculé/trouvé pour [Co($C_{24}H_{27}N_3O_5$)]$(PF_6)_2$: C 36,66/36,17 ; H 3,46/3,54 ; N 5,34/5,36 ; Co 7,49/7,31 ; P 7,88/8,11.

Ni : [Ni(**RibP**$_3$)]$(PF_6)_2$

[17] Les cristaux initiaux sont incolores et transparents et ne possèdent pas de molécule d'un solvant dans leur maille. Lors du stockage, les cristaux s'opacifient ce qui peut être expliqué par une rupture de l'arrangement monocristallin causé par une hydratation.

[18] Même remarque que pour le complexe de manganèse(II).

Masse isolée : 130 mg (rdt = 86%, cristaux verts).

SM-ES (ACN) : 247,6 [**RibP**$_3$+Ni]$^{2+}$ (42) ; 438,2 [**RibP**$_3$+H]$^+$ (3) ; 460,1 [**RibP**$_3$+Na]$^+$ (100) ; 514,1 [**LyxP**$_3$+Ni+F]$^+$ (12).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $[Ni(C_{24}H_{27}N_3O_5)](PF_6)_2$: C 36,67/36,15 ; H 3,46/3,46 ; N 5,35/5,08 ; Ni 7,47/7,40 ; P 7,88/7,89.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1615 ($\nu_{C=N}$) ; [1129,1075,1062,1031] ($\delta_{noyauPy}$) ; 838 (large, PF_6^-) ; 760 ($\delta_{C_{py}-H}$) ; 556 (PF_6^-).

Zn : $[Zn(\mathbf{RibP}_3)](ClO_4)_2$

Masse isolée : 128 mg (rdt = 84%, cristaux incolores).

RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3CN) : {8,47 (d, 1H, $^3J_{5py,6py}$ = 5,3 Hz), 8,44 (d, 1H, $^3J_{5py,6py}$ = 5,3 Hz), 8,31 (d, 1H, $^3J_{5py,6py}$ = 5,3 Hz)}, ($H6_{py}$) ; 8,21-8,12 (m, 3H, $H4_{py}$) ; {7,67 (m, 2H), 7,59 (m, 4H)} ($H3_{py}$, $H5_{py}$) ; {5,32 (d, 1H, ^2J = 14,7 Hz), 5,29 (d, 1H, ^2J = 15,6 Hz), 5,23 (m, 2H), 4,93 (d, 1H, ^2J = 15,6 Hz), 4,82 (d, 1H, ^2J = 14,7 Hz)} (O-CH_2-py) ; [signaux des protons du cycle pyrannosique : voir les tableaux **??** et **??**] ; 3,45 (s, 3H, Me).

RMN-^{13}C (100 MHz, CD_3CN) : {156,1, 156,0, 155,8} ($C2_{py}$) ; {148,8, 148,0, 148,4} ($C6_{py}$) ; {142,8, 142,7, 142,5} ($C4_{py}$) ; {126,5, 126,4, 126,3, 124,7, 124,6, 124,5} ($C5_{py}$, $C3_{py}$) ; [signaux des carbones du cycle pyrannosique : voir le tableau **??**] ; 55,9 (Me).

SM-ES (ACN) : 250,6 [**RibP**$_3$+Zn]$^{2+}$ (42) ; 460,2 [**RibP**$_3$+Na]$^+$ (100) ; 600,1 [**RibP**$_3$+Zn+ClO_4]$^+$ (15).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $[Zn(C_{24}H_{27}N_3O_5)](ClO_4)_2$: C 41,08/41,22 ; H 3,88/3,67 ; N 5,99/5,81 ; Zn 9,22/9,08 ; Cl 10,10/9,48.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1612 ($\nu_{C=N}$) ; [1170-1020(non-résolu)] ($\delta_{noyauPy}$, ClO_4^-) ; 769 ($\delta_{C_{py}-H}$).

ManP$_3$Bn

$[Co(\mathbf{ManP_3Bn})(OH_2)_2](ClO_4)_2.H_2O$

Le ligand **ManP$_3$Bn** a permis d'isoler un complexe de Co(II) de formule selon une synthèse en utilisant un protocole de type (B). Après avoir mélangé les solutions du ligand et du perchlorate de cobalt hexahydraté, aucune précipitation n'a été observée. La solution résultante a été laissée évaporer lentement. Au bout de quelques jours, des cristaux sont apparus. Une fois la majorité du solvant évaporée, ceux-ci ont été recueillis par filtration. En spectrométrie de masse en mode électrospray, seul le signal du ligand est détecté.

Masse isolée : 86 mg (rdt = 55%).

Microanalyse – calculé/trouvé pour $[Co(C_{32}H_{35}N_3O_6)(OH_2)_2](ClO_4)_2(H_2O)_2$: C 44,20/43,85 ; H 4,75/4,52 ; N 4,83/4,85 ; Co 6,78/6,67 ; Cl 8,15/8,35.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1610 et 1598 ($\nu_{C=N}$) ; [1162-1022(non-résolu)] ($\delta_{noyauPy}$, ClO_4^-) ; 759 ($\delta_{C_{py}-H}$).

Spectres RPE de glycocomplexes triéther

Spectres RPE des complexes de Co(II)

Les spectres de RPE en bande X de solutions 10^{-3} mol L^{-1} de cristaux redissous des complexes de Co(II) des ligands **LyxP**$_3$, **MAGP**$_3$ et **RibP**$_3$ sont présentés dans la figure ci-dessous.

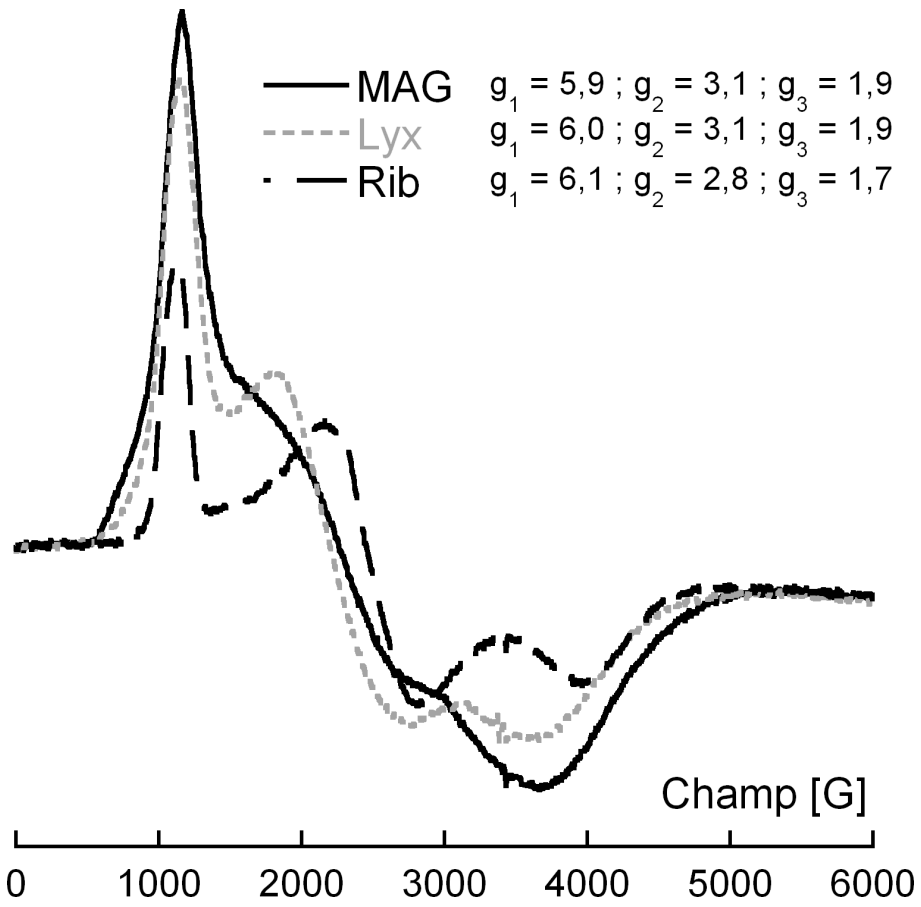


FIG. A.1 – Spectres RPE des glycocomplexes de Co(II) (solutions gelées, T = 10K), fréquence de modulation 100 kHz, amplitude de modulation 5 G, temps de conversion 163,84 ms, constante de temps 40,96 ms, puissance microondes : 2,007 mW, gain 60 dB, fréquence microondes **MAGP**$_3$: 9,632303 GHz, **RibP**$_3$: 9,631800 GHz, **LyxP**$_3$: 9,632318 GHz.

Comme les spectres des précédents glycocomplexes de Co(II) de **Gal**^{al}**P**$_3$ et **Gal**^{Et}**P**$_3$[151], le spectre RPE est compatible avec une structure un spin $S = \frac{3}{2}$ pour le Co(II) (d^7 spin fort). La comparaison de ces spectres, réalisés dans les mêmes conditions, montre que les signaux associés aux deux complexes à site de coordination de type 1,2,4-butanetriol fonctionnalisé (**LyxP**$_3$ et **MAGP**$_3$ ainsi que **Gal**^{al}**P**$_3$[151] et **Gal**^{Et}**P**$_3$[151]) sont différents de celui du complexe du ligand **RibP**$_3$ qui possède un site de coordination de type glycérol fonctionnalisé (rhombicité accrue pour ce dernier complexe). Le couplage hyperfin ($I_{^{59}Co} = \frac{7}{2}$) n'est pas résolu.

Spectres RPE des complexes de Mn(II)

Les spectres RPE en solution des complexes de Mn des ligands **LyxP**$_3$ et **Rib**^{all}**P**$_3$[19] sont présenté dans la figure A.2

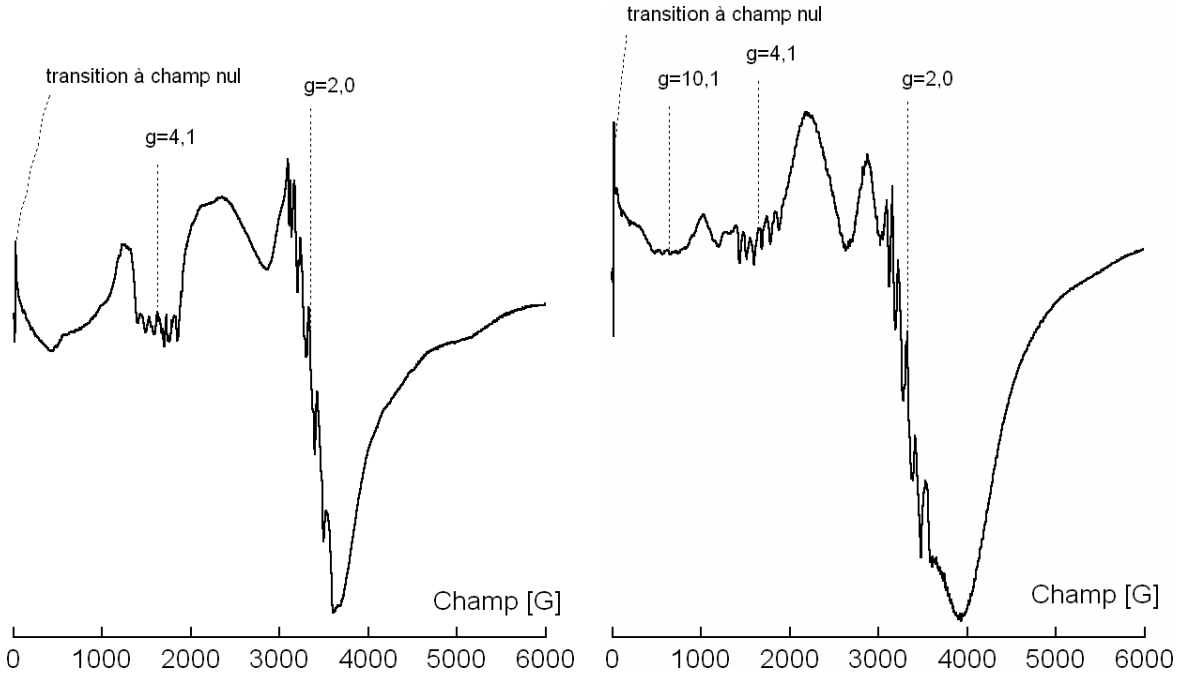


Fig. A.2 – Spectres RPE (bande X, solutions gelées) des complexes de Mn(II) des ligands **LyxP**$_3$ (gauche) et **Rib**^{all}**P**$_3$ (droite) : Concentration 5×10^{-4} mol L^{-1} dans un mélange acétone/toluène 1:1, fréquence microondes 9,383541 GHz pour **LyxP**$_3$, 9,381002 GHz pour **Rib**^{all}**P**$_3$, T=10 K pour **LyxP**$_3$ et T = 5K pour **Rib**^{all}**P**$_3$, temps de conversion 163,84 ms, amplitude de modulation 5 G, fréquence de modulation 100 kHz, constante de temps 40,96 ms.

Ces spectres indiquent la présence de complexes mononucléaires de Mn(II) en solution, les caractéristiques de ces spectres autres que la transition à g=2 (transitions à g>2 et à champ nul) sont typiques des complexes de Mn(II) en une géométrie s'écartant sensiblement d'un octaèdre idéal[291, 292, 293], en accord avec la coordinence 7 en phase solide pour le complexe de **LyxP**$_3$ et la distorsion marquée vers le prisme trigonal pour les complexe de la famille des ligands centrés sur le ribose.

[19] Analogue du ligand, **RibP**$_3$ comportant un allyle en lieu et place d'un méthyle comme substituant en 1. Les complexes de ce ligand, synthétisé par Nada Ibrahim lors de son stage de M2 sont semblables en tout point à ceux de **RibP**$_3$ (la nature de l'aglycone n'influence pas le motif de coordination).

A.5.3 Glycocomplexes aminoéther et diamino.

Complexes de Cu(II)

Synthèse : les complexes de cuivre des ligands **MAXP**$_3$, **MARP**$_3$ et **proP**$_3$ ont été synthétisés selon le protocole **(A)**, à la précision près que la synthèse a été réalisée dans le méthanol pour le complexe du ligand **proP**$_3$.

[Cu(**proP**$_3$)]$(NO_3)_n(PF_6)_m.CH_3OH$:

Masse isolée : 91 mg (rdt = 66%, en supposant les valeurs de m et n comme étant celles permettant le meilleur accord avec la microanalyse).

SM-ES : 205,6 [**proP**$_3$+Cu]$^{2+}$ (4) ; 318,1 [**proP**$_3$-pic[20]+Cu]$^+$ (100) ; 371,2 [**proP**$_3$+Na]$^+$ (30) ; 411,1 [**proP**$_3$+Cu]$^+$ (25) ; 432,1 [**proP**$_3$+Cu+F]$^+$ (5).

Microanalyse – calculé pour n=$\frac{2}{7}$ et m=$\frac{5}{7}$/trouvé : C 38,49/38,61 ; H 4,11/3,91 ; N 9,33/8,97.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1613, ($\nu_{C=N}$) ; 1384 (NO_3^-) ; [1163,1129,1110,1057,1030] ($\delta_{noyauPy}$) ; 842 (large, $PF_6{}^-$) ; 764 ($\delta_{C_{py}-H}$) ; 558 ($PF_6{}^-$).

[Cu(**MAXP**$_3$)]$(PF_6)_2$:

Masse isolée : 128 mg (rdt = 79%, cristaux bleus foncé).

Microanalyse – calculé/trouvé pour [Cu($C_{26}H_{30}N_4O_4$)]$(PF_6)_2$: C 38,27/38,04 ; H 3,65/3,71 ; N 6,87/6,65.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1613, ($\nu_{C=N}$) ; [1164,1127,1085,1019] ($\delta_{noyauPy}$) ; 840 (large, $PF_6{}^-$) ; 766 ($\delta_{C_{py}-H}$) ; 557 ($PF_6{}^-$).

SM-ES : 262,2 [**MAXP**$_3$+Cu]$^{2+}$ (2,0) ; 432,1 [**MAXP**$_3$-pic+Cu]$^+$ (100) ; 485,2 [**MAXP**$_3$+Na]$^+$ (17) ; 525,2 [**MAXP**$_3$+Cu]$^+$ (43) ; 544,1 [**MAXP**$_3$+Cu+F]$^+$ (37).

[Cu(**MARP**$_3$)(EtOH)]$(PF_6)_2$:

Masse isolée : 60 mg (synthèse réalisée à l'échelle de 0,1 mole, rdt = 70%, cristaux bleu foncé).

SM-ES : 262,2 [**MARP**$_3$+Cu]$^{2+}$ (11) ; 432,1 [**MARP**$_3$-pic+Cu]$^+$ (100) ; 485,2 [**MARP**$_3$+Na]$^+$ (93) ; 525,1 [**MARP**$_3$+Cu]$^+$ (94) ; 544,1 [**MARP**$_3$+Cu+F]$^+$ (13).

Microanalyse – calculé/trouvé pour [Cu($C_{26}H_{30}N_4O_4$)(EtOH)]$(PF_6)_2$: C 39,01/38,49 ; H 4,21/4,25 ; N 6,50/6,31.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1615, ($\nu_{C=N}$) ; [1167,1107,1055,1031] ($\delta_{noyauPy}$) ; 840 (large, $PF_6{}^-$) ; 766 ($\delta_{C_{py}-H}$) ; 558 ($PF_6{}^-$).

[20]-pic signifie la perte d'un groupement picolyle par fragmentation.

Essais de synthèse des complexes des ligands **maxP**$_2\Phi$ *et* **maxP**Φ_2.

Des essais de cristallisation des complexes de Cu(ii) des ligands **maxP**$_2\Phi$ et **maxP**Φ_2 ont été réalisés par évaporation ou diffusion de mauvais solvants dans les solution de complexe. Celles-ci ont été obtenues en additionnant une solution éthanolique de $Cu(NO_3).3H_2O$ à une solution alcoolique (EtOH ou MeOH) contentant le ligand protonné **maxP**$_2\Phi$H ou **maxP**Φ_2H_2 ainsi que 0,9 équivalents de NEt_3. Aucun de ces essais n'a abouti à l'isolation d'un solide. Les complexes en solution ont été caractérisés par SM-ES dans l'ACN :

[Cu**maxP**$_2\Phi$)]$^+$: 539,1 [**maxP**$_2\Phi$+ Cu]$^+$ (100) ; 476,2 [**maxP**$_2\Phi$+H]$^+$ (10) ; 500,2 [**maxP**$_2\Phi$+Na]$^+$ (6)

[Cu**maxP**Φ_2] : 539,1 [**maxP**Φ_2+Cu+H]$^+$ (100) ; 539,1 [**maxP**Φ_2+Cu+Na]$^+$ (38) 493,2 [**maxP**Φ_2+H]$^+$ (71) ; 515,2 [**maxP**Φ_2+Na]$^+$ (3).

Complexe dinucléaire de Fe(iii)

Essai de synthèse d'un complexe de Fe(ii)

maxP$_3$ (100 mg, 0,216 mmol, 1 équivalent) est dissous dans 2 mL de MeOH en conditions anaérobies. 1 équivalent de $FeCl_2$ (27,4 mg, 0,216 mmol) est ajouté sous argon. Une solution jaune (A) pâle est obtenue. 2 équivalents de $NaBPh_4$ (0,432 mmol) sont ajoutés ce qui résulte en la précipitation d'un solide collant et peu coloré. Ce solide est redissous par l'ajout de quelques gouttes d'acétone. Des essais de cristallisation de ce complexe, vraisemblablement de Fe(ii) ont été réalisés par évaporation sous flux d'argon mais n'ont résulté qu'en la formation dépôts ayant un aspect de laque.

Cette expérience a été répétée dans les mêmes conditions mais en exposant la solution (A) à l'oxygène atmosphérique, qui a résulté en l'obtention en quelques heures d'une solution orange-brune. L'évaporation de celle ci a résulté en le dépôt d'un solide mal défini ainsi que d'une faible quantité de cristaux de [(**maxP**$_3$)(Cl)FeOFe(Cl)(**maxP**$_3$)]$(BPh_4)_2.2H_2O$ (masse isolée : 35 mg, rdt = 17%). En spectrométrie de masse électrospray, seul le signal du ligand est observé.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1606,1593 ($\nu_{C=N}$) ; [1160,1130,1096,1079,1052,1027] ($\delta_{noyauPy}$) ; 766 ($\delta_{C_{py}-H}$) ; [733,706] (BPh_4).

Complexe de Mn(ii) du ligand **marNP**$_2$**NMe**Φ.

marNP$_2$**NMe**ΦH (100 mg, 0,204 mmol, 1 éq.) est dissous dans 5 mL de méthanol désoxygéné (bullage d'argon). 0,9 équivalents de triéthylamine (0,184 mmol, 18,5 mg, 26 μL), puis 40,3 mg de $MnCl_2.4H_2O$ sont ajoutés à cette solution ainsi que 66,5 mg (0,408 mmol, 2 éq.) de NH_4PF_6. Une solution incolore est obtenue. 25 mL d'eau sont ajoutés à cette solution, ce qui provoque la précipitation d'un solide blanc. Celui-ci est filtré pour obtenir, après séchage dans un dessiccateur sous vide en présence de P_2O_5, 134 mg d'une poudre blanche.

Un échantillon monocristallin de qualité suffisante pour l'étude par diffraction des rayons X a pu être obtenu en dissolvant 20 mg de la poudre dans 2 mL de méthanol et en faisant diffuser de l'éther diéthylique dans cette solution.

[Mn(**marNP$_2$NMeΦ**)(H_2O)](PF_6) :

Microanalyse (sur la poudre) – calculé/trouvé pour [Mn($C_{28}H_{33}N_4O_4$)(H_2O)](PF_6) : C 47,53/47,84 ; H 4,99/5,22 ; N 7,91/7,92 ; Mn 7,77/6,57. Cette microanalyse met en évidence un défaut de manganèse (confirmé par une mesures de moment magnétique) dans la poudre par rapport à ce qui est attendu pour la composition prévue.

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 1604 ($\nu_{C=N}$) ; 1281 ($\nu_{C_{arom}-O}$) ; [1167,1160,1131,1109,1081,1053,1023] (δ_{noyauPy}, $\delta_{\text{noyauPhOH}}$) ; 839 (large, PF_6^-) ; 766 $\delta_{C_{Ar}-H}$; 568 (large, PF_6^-).

SM-ES : 385,2 [**marNP$_2$NMeΦ**-CH_2PhOH+H]$^+$ (89,2) ; 407,2 [**marNP$_2$NMeΦ**-CH_2PhOH+H]$^+$ (100) ; 491,2 [**marNP$_2$NMeΦ**+ H]$^+$ (49,8) ; 513,2 [**marNP$_2$NMeΦ**+ Na]$^+$ (64,0) ; 544,1 [**marNP$_2$NMeΦ**-H+Mn(II)]$^+$ (71,7)[21].

A.6 Données structurales

A.6.1 Cristallographie aux rayons X

Pour toutes les structures, les facteurs d'accord $R1$ et $wR2$ sont définis par les équations suivantes :

$$R1 = \frac{\Sigma||F_o| - |F_c||}{\Sigma|F_o|} \tag{5.3}$$

$$wR2 = \frac{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{2 \cdot \Sigma[w(F_o^2)^2]} \tag{5.4}$$

où w est la pondération (voir les fichiers .cif des structures). Seules les réflexions telles que I $> 2\sigma$(I) sont utilisées pour l'affinement.

Les glycocomplexes cristallisant dans des groupes d'espace chiraux, nous avons vérifié à chaque fois que le paramètre de Flack valait 0, indiquant une structure affinée de même configuration que la structure réelle (une valeur de 1 indique une structure affinée énantiomère de la structure réelle)[294].

[21] Après oxydation à l'air, les signaux laissent toujours apparaître des pics associés au Mn(ii), mais comme pour les complexes de Cu(ii) des ligands **maxP$_3$**, **marP$_3$** et **proP$_3$**, une réduction dans le spectromètre de masse est possible.

Système cristallin	orthorhombique
Groupe d'espace	$P\ 2_1\ 2_1\ 2_1$
a [Å]	10,7451(4)
b [Å]	11,0327(4)
c [Å]	23,815(3)
V [Å^3]	3701,8(2)
D_{calc} [Mg m^{-3}]	1,560
μ (MoK$_\alpha$) [mm^{-1}]	0,688
Dimensions [mm]	0,28 × 0,17 × 0,11
Couleur	rose
Reflex. mes.	18042
Reflex. uniques (R_{int})	9372 (0,0230)
Reflex. avec I > 2σ(I)	8339
Interv. θ [°]	1,96 < θ < 34,82
R1	0,0317
wR2	0,0686
Diff. Fourier max. ; min. [e Å^{-3}]	0,466 ; -0,337

Tab. A.1 – Données cristallographiques pour le complexe [Co(**ManP$_3$Bn**)(H$_2$O)$_2$](ClO$_4$)$_2$.H$_2$O

Complexe	[Co(**Gal^{it}P$_3$**)](ClO$_4$)$_2$	[Ni(**Gal^{dOMe}P$_3$**)](PF$_6$)$_2$
Système cristalline	monoclinique	tétragonal
Groupe d'espace	$P\ 2_1$	$P\ 4_3\ 4_1\ 2$
a [Å]	8,8901(7)	10,3498(2)
b [Å]	10,1373(7)	10,3498(2)
c [Å]	14,9943(11)	56,593(2)
α [°]	90	90
β [°]	90,714(1)	90
γ [°]	90	90
V [Å^3]	1351,21(17)	6062,2(3)
Z	2	8
F(000)	698	3248
D_{calc} [Mg m^{-3}]	1,67	1,753
μ (MoK$_\alpha$) [mm^{-1}]	0,904	0,862
Dimensions [mm]	0,22 × 0,16 × 0,08	0,11 × 0,11 × 0,11
Reflex. mes.	17589 (0,0158)	42932 (0,0679)
Reflex. uniques (R_{int})	11309	9229
Reflex. avec I > 2σ(I)	10422	6696
Interv. θ [°]	2,29 < θ < 38,93	1,44 < θ < 30,53
R1	0,0362	0,0550
wR2	0,0959	0,0935
Diff. Fourier max. ; min. [e Å^{-3}]	1,457 ; -0,595	0,507 ; -0,469

Tab. A.2 – Données cristallographiques pour les complexes des ligands **Gal^{dOMe}P$_3$** et **Gal^{it}P$_3$**.

	[Mn(**LyxP**$_3$)(H$_2$O)] (PF$_6$)$_2$.2^{t}BuOMe	[Fe(**LyxP**$_3$)] (ClO$_4$)$_2$	[Co(**LyxP**$_3$)] (ClO$_4$)$_2$	[Ni(**LyxP**$_3$)] (PF$_6$)$_2$	[Cu(**LyxP**$_3$)] (PF$_6$)$_2$	[Zn(**LyxP**$_3$)] (PF$_6$)$_2$
a [Å]	10,084(5)	10,0195(7)	10,004(5)	10,505(5)	10,248(5)	10,419(5)
b [Å]	15,273(5)	14,1583(11)	15,277(5)	13,755(5)	15,490(5)	13,924(5)
c [Å]	28,382(5)	19,8960(16)	18,573(5)	20,623(5)	18,898(5)	20,660(5)
V [Å^3]	4371(3)	2822,4(4)	2838,5(19)	2979,9(19)	2999,9(19)	2997,2(19)
D$_{calc}$ [Mg m^{-3}]	1,484	1,629	1,627	1,759	1,751	1,757
μ (MoK$_\alpha$) [mm^{-1}]	0,476	0,796	0,865	0,876	0,951	1,043
Dimensions [mm]	0,22 × 0,20 × 0,16	0,11 × 0,09 × 0,06	0,23 × 0,12 × 0,08	0,11 × 0,08 × 0,05	0,10 × 0,08 × 0,06	0,18 × 0,07 × 0,06
Couleur	incolore	incolore	rose-violet	bleu	vert	incolore
Reflex. mes.	50982	43858	19202	20430	46021	31570
Reflex. uniques (R$_{int}$)	11044 (0,0280)	9876 (0,0302)	7299 (0,0223)	8138 (0,0307)	13039 (0,318)	10543 (0,0306)
Reflex. avec I > 2σ(I)	10086	8823	6865	7082	9507	9182
Interv. θ [°]	1,43 < θ < 30,67	17,77 < θ < 34,40	2,43 < θ < 30,73	2,77 < θ < 30,79	2,63 < θ < 36,07	2,44 < θ < 34,22
R1	0,0377	0,0406	0,0335	0,0360	0,0476	0,0363
wR2	0,1038	0,1080	0,0841	0,0853	0,1114	0,0904
Diff. Fourier max. ; min. [e Å^{-3}]	1,323 ; -0,568	2,014 ; -0,814	0,664 ; -0,658	0,776 ; -0,449	1,764 ; -1,528	0,830 ; -0,745

Tous les complexes du ligand **LyxP**$_3$ cristallisent dans le système orthorhombique ($\alpha = \beta = \gamma = 90°$) dans le groupe d'espace $P\ 2_1\ 2_1\ 2_1$, avec 4 molécules par maille (Z = 4).

Tab. A.3 – Données cristallographiques pour les complexes du ligand **LyxP**$_3$.

	[Co(MAGP$_3$)] $(PF_6)_2.H_2O$	[Co(L-MAGP$_3$)] $(PF_6)_2.H_2O$	[Ni(MAGP$_3$)] $(PF_6)_2.H_2O$	[Zn(MAGP$_3$)] $(PF_6)_2.H_2O$
a [Å]	9,132(5)	9,1512(7)	9,3481(5)	9,207(5)
b [Å]	19,071(5)	19,1282(15)	19,4917(12)	19,149(5)
c [Å]	9,973(5)	10,0022(8)	9,6604(6)	9,981(5)
β [°]	104,076(5)	104,1590(10)	104,739(2)	104,412(5)
V [Å^3]	1684,7(13)	1697,7(2)	1702,30(17)	1704,3(13)
D_{calc} [Mg m^{-3}]	1,692	1,679	1,674	1,685
μ (MoK$_\alpha$) [mm^{-1}]	0,720	0,714	0,778	0,929
Dimensions [mm]	0,22 × 0,13 × 0,09	0,12 × 0,12 × 0,07	0,13 × 0,10 × 0,07	0,20 × 0,18 × 0,15
Couleur	rose-violet	rose-violet	bleu	incolore
Reflex. mes.	19463	14987	7851	7449
Reflex. uniques (R_{int})	7818 (0,0222)	9158 (0,0230)	5561 (0,0192)	6729 (0,0194)
Reflex. avec I > 2σ(I)	6875	7537	4952	6344
Interv. θ [°]	$2{,}54 < \theta < 29{,}85$	$2{,}10 < \theta < 36{,}43$	$2{,}48 < \theta < 30{,}02$	$2{,}52 < \theta < 30{,}31$
R1	0,0348	0,0491	0,0332	0,0339
wR2	0,0805	0,1158	0,0820	0,0817
Diff. Fourier max. ; min. [e Å^{-3}]	0,477 ; -0,426	0,766 ; -0,605	0,654 ; -0,488	0,415 ; -0,415

Tous les complexes du ligand MAGP$_3$ cristallisent dans le système monoclinique ($\alpha = \gamma = 90°$) dans le groupe d'espace $P\ 2_1$, avec 2 molécules par maille (Z = 2).

Tab. A.4 – Données cristallographiques pour les complexes du ligand MAGP$_3$

	RibP$_3$	[Mn(**RibP**$_3$)] $(ClO_4)_2$	[Fe(**RibP**$_3$)] $(ClO_4)_2$	[Co(**RibP**$_3$)] $(PF_6)_2$	[Ni(**RibP**$_3$)] $(PF_6)_2$	[Zn(**RibP**$_3$)] $(ClO_4)_2$
Système cristallin	monoclinique	triclinique	monoclinique	orthorhombique	monoclinique	monoclinique
Groupe d'espace	$P\ 2_1$	$P\ 1$	$C\ 2$	$P\ 2_1\ 2_1\ 2_1$	$P\ 2_1$	$C\ 2$
a [Å]	10,9372(12)	9,6523(14)	19,103(3)	10,067(5)	20,9043(9)	19,2067(11)
b [Å]	8,8919(9)	10,5041(14)	14,6464(19)	14,078(5)	10,0729(5)	14,5343(8)
c [Å]	11,8069(13)	14,581(2)	10,9417(14)	21,026(5)	29,6593(13)	11,0350(7)
α [°]	90	82,128(3)	90	90	90	90
β [°]	105,992(2)	85,188(3)	110,957(2)	90	110,488	111,7910(10)
γ [°]	90	71,797(2)	90	90	90	90
Z	2	2	4	4	8	4
V [Å^3]	1103,8(2)	1389,8(3)	2858,8(6)	2980(2)	5850,2(5)	2860,4(3)
D_{calc} [Mg m^{-3}]	1,316	1,652	1,608	1,753	1,785	1,630
μ (MoK$_\alpha$) [mm^{-1}]	0,093	0,742	0,786	0,800	0,892	1,117
Dimensions [mm]	0,28 × 0,26 × 0,18	0,18 × 0,12 × 0,07	0,25 × 0,22 × 0,18	0,07 × 0,06 × 0,05	0,32 × 0,14 × 0,06	0,3 × 0,3 × 0,3
Couleur	incolore	rose pâle	jaune pâle	rose-violet	vert	incolore
Reflex. mes.	15521	26168	16008	12357	73787	24600
Reflex. uniques (R_{int})	9626 (0,0209)	16761 (0,0212)	7917 (0,0186)	4917 (0,0417)	23251 (0,0475)	15011 (0,0159)
Reflex. avec I > 2σ(I)	8078	15318	7543	3907	21030	13193
Interv. θ [°]	$1,79 < \theta < 38,09$	$2,35 < \theta < 33,05$	$2,28 < \theta < 33,15$	$2,89 < \theta < 26,86$	$0,73 < \theta < 26,41$	$1,81 < \theta < 43,23$
R1	0,0407	0,0450	0,0379	0,0370	0,0960	0,0297
wR2	0,1004	0,1183	0,0993	0,0564	0,2617	0,0705
Diff. Fourier max. ; min. [e Å^{-3}]	0,455 ; -0,233	1,105 ; -1,056	0,785 ; -0,779	0,380 ; -0,315	1,175 ; -0,635	1,531 ; -1,162

Tab. A.5 – Données cristallographiques pour les complexes contenant le ligand **RibP**$_3$, ainsi que pour les cristaux du ligand **RibP**$_3$.

	[(**maxP**$_3$)(Cl)FeOFe(Cl)(**maxP**$_3$)] (BPh$_4$)$_2$.2H$_2$O.2(CH$_3$OH)	[Cu(**maxP**$_3$)] (PF$_6$)$_2$	[Cu(**marP**$_3$)(EtOH)] (PF$_6$)$_2$	[(**proP**$_3$)Cu(PF$_6^-$)Cu(**proP**$_3$)] (PF$_6$)$_3$.3(CH$_3$OH)
Système cristallin	monoclinique	orthorhombique	orthorhombique	monoclinique
Groupe d'espace	$P\ 2_1$	$P\ 2_1\ 2_1\ 2_1$	$P\ 2_1\ 2_1\ 2_1$	$C\ 2/c$
a [Å]	26,056(3)	9,6592(3)	8,6233(2)	33,246(5)
b [Å]	14,214(2	16,7160(5)	9,9347(2)	11,059(5))
c [Å]	28,580(3)	19,5817(6)	39,4543(9)	16,437(5)
α [°]	90	90	90	90
β [°]	109,154(4)	90	90	117,716(5)
γ [°]	90	90	90	90
V [Å^3]	9999(2)	3161,72(17)	3380,05(13)	5350(3)
Z	2	4	4	4
D$_{calc}$ [Mg m^{-3}]	1,261	1,714	1,692	1,822
μ (MoK$_\alpha$) [mm^{-1}]	0,410	0,904	0,852	1,051
Dimensions [mm]	0,24 × 0,11 × 0,06	0,18 × 0,36 × 0,40	0,35 × 0,11 × 0,10	0,32 × 0,11 × 0,16
Couleur	orange	bleu	bleu	bleu
Reflex. mes.	79722	121323	33708	46749
Reflex. uniques (R$_{int}$)	32085 (0,1267)	24253 (0,0977)	12559 (0,0515)	7563 (0,0453)
Reflex. avec I > 2σ(I)	14202	17436	7111	5293
Interv. θ [°]	1,51 < θ < 26,46	1,60 < θ < 45,32	2,06 < θ < 36,03	1,97 < θ < 34,98
R1	0,1070	0,0427	0,0837	0,0746
wR2	0,2788	0,0979	0,1999	0,2068
Diff. Fourier max. ; min. [e Å^{-3}]	1,087 ; -1,049	1,184 ; -0,820	0,926 ; -0,896	0,507 ; -0,469

Tab. A.6 – Données cristallographiques pour les complexes contenant les ligands pentadentes **maxP**$_3$, **marP**$_3$ et **proP**$_3$.

A.6.2 Conformations de cycle et paramètres de *puckering*

Dans cette annexe (inspirée par les livres de David[47] et de Lindhorst[14]), nous mentionnerons les différentes conformations des formes cycliques des monosaccharides à 6 et à 5 chaînons, ainsi que les conventions servant à leur attribuer des descripteurs symboliques. La compréhension du texte par le lecteur sera facilitée en considérant les exemples représentés dans la figure A.3.

Convention de représentation

Afin de définir une directionnalité haut/bas pour décrire les conformations des formes cycliques des sucres de façon non-ambiguë, on représente conventionnellement les pyrannoses (formes cycliques à 6 chaînons) en plaçant les atomes de carbone 1 et 4 dans le plan de la feuille et l'oxygène cyclique derrière ce plan. De façon similaire, les furannoses (formes cycliques à 5 chaînons) sont représentés conventionnellement en plaçant les atomes 2 et 3 dans le plan de la feuille et l'atome d'oxygène derrière ce plan.

Pyrannoses

Les conformations majeures des pyrannoses dérivent bien évidemment des conformations du cyclohexane. En l'absence de substituants, les conformations les plus stables sont de type chaise. Dans le cadre de la convention de représentation mentionnée ci-dessus, les deux conformations chaise possibles sont décrites par des symboles traduisant la position des atomes par rapport an plan défini par les atomes C2, C3, C4 et C5 et sont donc ${}^1C_4$ et ${}^4C_1$. Pour les hexopyrannoses, la conformation ${}^1C_4$ est très défavorisée en raison d'interactions stériques très défavorables induites par la position axiale du substituant CH_2OR en C5. Il est à noter que, dans le cas du D-idose, les groupements hydroxyle en 2, 3 et 4 étant en position axiale dans la chaise ${}^4C_1$, les deux chaises ${}^1C_4$ et ${}^4C_1$ sont de stabilité comparable. En revanche, les pentopyrannoses présentent des stabilités proches pour les deux formes chaises possibles en raison de l'absence de substituant en C5.

Les conformations chaise (C) sont plus stables d'au moins 20 kJ mol^{-1} par rapport à tout autre type de conformation (en absence de substituants). D'autres conformations principales des pyrannoses incluent les conformations bateau (B), *skew* (S, oblique) et demi-chaise (*half-chair*, H). En conformation bateau, 2 atomes séparés par 3 liaisons simples sont du même côté du plan moyen défini par les autres atomes du cycle. Dans les cycles en conformation *skew*, un plan peut être défini par 3 atomes contigus ainsi qu'un quatrième atome séparé de ces trois atomes par deux liaisons simples. Les deux autres atomes sont de part et d'autre de ce plan. Pour les cycles en conformation demi-chaise, un plan peut être défini par 4 atomes contigus, les 2 autres atomes étant encore une fois de part et d'autre du plan. Finalement, d'autres conformations rares peuvent être observées dans le cas de systèmes contraints : la conformation enveloppe (E) dans laquelle 5 atomes sont coplanaires et la conformation bateau croisé T qui dérive de la conformation bateau par rotation dans des sens opposés des deux liaisons entre les deux paires d'atomes qui définissaient le plan de la conformation bateau.

Furannoses

Dans le cas des furannoses, les conformations principales sont les enveloppes (E) dans lesquelles un atome est en dehors du plan défini par les 4 autres atomes et les conformations (*twist*) dans lesquelles deux atomes contigus sont de part et d'autre du plan défini par les trois autres atomes. La convention de représentation ci-dessus permet de déterminer des descripteurs symboliques de conformation comme pour les pyrannoses. Pour un furannose donné, de nombreuses conformations de basse énergie sont accessibles, contrairement au cas des pyrannoses (en particulier des hexopyrannoses), où il existe souvent une conformation (typiquement une conformation chaise) qui est favorisée.

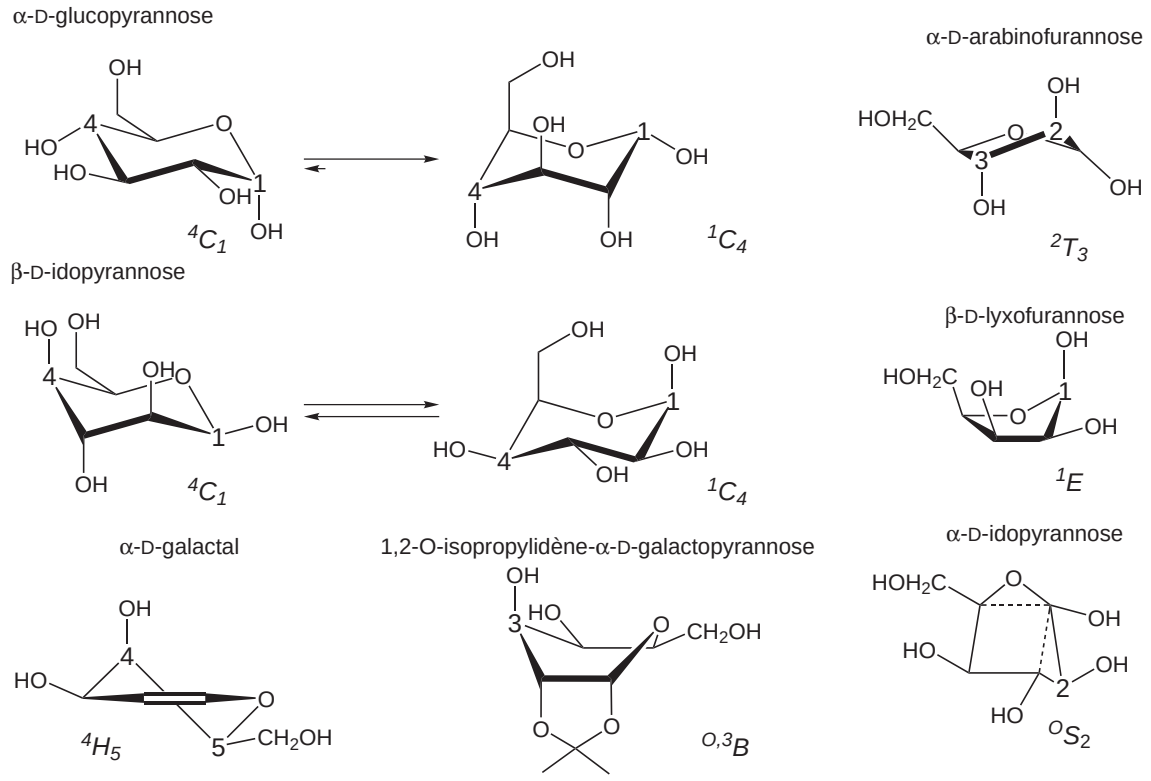


Fig. A.3 – Exemples de conformations de monosaccharides.

Paramètres de puckering

Les paramètres de *puckering* (mot anglais signifiant « plissement ») servent à caractériser quantitativement la conformation réelle d'un cycle à 5 ou 6 chaînons. Il s'agit de jeux de coordonnées polaires : $\{QT, \theta, \phi\}$ (QT a les dimensions d'une longueur, θ et ϕ sont des angles) pour les cycles à six chaînons et $\{QT, \phi\}$ pour les cycles à 5 chaînons. Les angles θ et ϕ sont obtenus à partir des angles de torsion du cycle et QT quantifie l'écart moyen des atomes au plan moyen du cycle[295, 296].

La correspondance entre les valeurs des paramètres de *puckering* pour les cycles à 5 chaînons[295] et les conformations idéales du cyclopentane permet d'attribuer des descripteurs symboliques de conformation aux cycles à 5 chaînons rencontrés lors d'études structurales :

Symbole	Conformation	Paramètres
E	enveloppe	$\phi = k\times36$
T	croisée*	$\phi = k\times36 + 18$

* en anglais, *twist*

Il en est de même pour les cycles à 6 chaînons en correspondance aux conformations idéales du cyclohexane :

Symbole	Conformation	Paramètres
C	chaise	$\theta = 0$
H	demi-chaise	$\theta = 50{,}8$; $\phi = k\times60 + 30$
E	enveloppe	$\theta = 54{,}7$; $\phi = k\times60$
S	oblique*	$\theta = 67{,}5$; $\phi = k\times60 + 30$
B	bateau	$\theta = 90{,}0$; $\phi = k\times60$
T	bateau croisé	$\theta = 90{,}0$; $\phi = k\times60 + 30$

* en anglais, *skew*

En pratique, dans le cadre de cette thèse, les paramètres de *puckering* ont été calculés à l'aide du logiciel Platon[286].

A.7 Test de McCord-Fridovich

Toutes les solutions ont été préparées à partir d'eau Millipore. La solution de xanthine 200 μmol L^{-1} a été préparée en dissolvant 7 mg de xanthine dans 200 mL de tampon phosphate (KH_2PO4 /K_2HPO_4) 50 mmol L^{-1} (la solution est portée au reflux pendant 3 heures). La solution de cyt c 22 μmol L^{-1} a été préparée en dissolvant 13,5 mg de cyt c dans 50 mL de la solution de xanthine. La solution de NBT 100 μmol L^{-1} a été préparée en dissolvant 8,17 mg de NBT dans 100 mL de la solution de xanthine. La xanthine oxydase commerciale est diluée 30 fois dans le tampon puis aliquotée dans de petits eppendorfs qui sont stockés à -20 °C. Les aliquots sont décongelés immédiatement avant usage.

Les cinétiques sont réalisées à 25 °C dans des cuves de 3 mL, avec agitation magnétique. Pour chaque mesure, à 2,97 mL de la solution de xanthine et de marqueur sont ajoutés 20 à 30 μL de solution de xanthine oxydase. Le volume final est d'environ 3 mL. La pente dans le graphique de l'absorbance au λ_{max} de la forme réduite du marqueur en fonction du temps doit être de l'ordre de 0,025 min^{-1}. Dans le cas du NBT, la réaction résulte en la formation d'un formazan bleu (figure A.4). La pente p_1 est mesurée avant l'ajout. Le mime de SOD est ajouté après 90 secondes. La mesure dure au moins 4 minutes après l'addition de complexe et la pente p_2 après ajout est mesurée entre t=2,5 minutes et t=5,5 min. La valeur de l'IC_{50} du composé est déterminée à partir de ces pentes (voir la section 4.2.4).

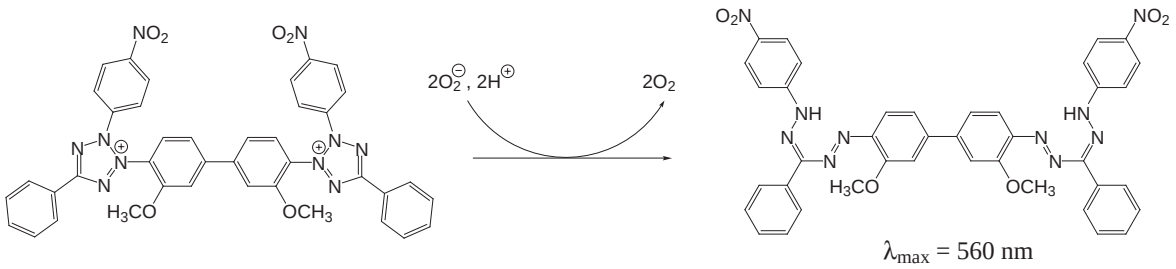


Fig. A.4 – Formation du formazan dérivé du NBT.

Il faut vérifier que le complexe testé n'inhibe pas l'enzyme xanthine oxydase (pour d'autres vérifications voir, par exemple[269, 270]). Pour cela, il est possible de suivre la production d'urate par l'enzyme à 290 nm où l'urate présente un maximum d'absorption. Le test a lieu dans une cuve de 3 mL sur une solution préparée à partir de 2,9 mL de solution de xanthine et de cytochrome et de 100 mL de solution de xanthine oxydase. Après deux minutes le mime de SOD est ajouté à une concentration supérieure à toutes celles utilisées lors des tests de Fridovich. La production d'urate n'est pas ralentie.

Les complexes de Mn(III) pourraient oxyder le cyt c-Fe(II) ce qui se traduirait par une diminution de l'absorbance après l'ajout du complexe, ce qui n'est pas observé sur 10 minutes, comme attendu pour $[Mn^{III}(\mathbf{marNP_2NMe\Phi})(X)]^{n+}$ (la valeur du potentiel redox du couple Mn(II)/Mn(III) n'est pas compatible avec cette réaction).

Bibliographie

[1] A. J. Ihde, *The Development of Modern Chemistry.* Dover Publications Inc., New York, 1984. 2, 3

[2] C. D. Mickey, « Some aspects of coordination chemistry », *J. Chem. Ed.*, vol. 58, p. 257–262, 1981. 2

[3] H. Kunz, « Emil Fischer, unequalled classicist, master of organic chemistry research and inspired trailblazer of biological chemistry », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 41, p. 4439–4451, 2002. 2

[4] L. H. Gade, « Alfred Werners Koordinationstheorie », *Chemie unserer Zeit*, p. 168–175, 2002. 2

[5] *Nobel Lectures, Chemistry 1901-1921.* Elsevier, Amsterdam, 1966. 2

[6] A. Werner, « Zur Kenntnis des asymmetrischen Kobaltatoms X. I », *Chem. Ber.*, vol. 44, p. 1887–1898, 1911. 2

[7] A. von Zelewsky et O. Mamula, « The bright future of stereoselective synthesis of co-ordination compounds », *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, p. 219–231, 2000. 2, 29

[8] A. Werner, H. Kuh et P. Wust, « Zur Kenntnis des asymmetrischen Kobaltatoms X. X », *Chem. Ber.*, vol. 47, p. 1961–1979, 1914. 2, 26

[9] A. P. Smirnoff, « Zur Stereochemie des Platinatoms ; über relativ asymmetrische Synthese bei anorganischen Komplexen », *Helv. Chim. Acta*, vol. 3, p. 177–195, 1920. 2

[10] R. J. Ferrier, *Organic chemistry of sugars*, chap. Organic chemistry of sugars : historical overview, p. 3–25. CRC Press LLC, Boca Raton, USA, 2006. 3

[11] S. J. Angyal, « The composition and conformations of sugars in solution », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 8, p. 157–166, 1969. 3

[12] R. U. Lemieux, R. K. Kullnig, H. J. Bernstein et W. G. Schneider, « Configurational effects in the proton magnetic resonance spectra of acetylated carbohydrates », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 79, p. 1005–1006, 1957. 3

[13] J. A. McCleverty, « Highlights in inorganic chemistry over the last 100 years », *Ann. Rep. Prog. Chem., Sect. A.*, vol. 100, p. 3–13, 2004. 3

[14] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry.* Wiley-VCH, 2003. 3, 185

[15] T. S. Kuhn, *La Structure des Révolutions Scientifiques.* Champs Flammarion, 1999. 3

[16] J. A. Rendelman, « Complexes of alkali metals ans alkaline-earth metals with carbohydrates », *Adv. Carbohydr. Chem.*, vol. 21, p. 209–271, 1966. 5, 6

[17] S. J. Angyal, « Complexing of polyols with cations », *Tetrahedron*, vol. 30, p. 1695–1702, 1974. 5, 6

[18] S. J. Angyal, « Haworth memorial lecture : sugar-cation complexes – structure and application », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 9, p. 415–428, 1980. 5, 6, 8

[19] S. Angyal, « Complexes of metal cations with carbohydrates in solution », *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, vol. 47, p. 1–43, 1989. 5, 6, 8, 62

[20] S. J. Angyal, « Complexes of carbohydrates with metal cations XIX. the effet of the size of the cation and of inter-oxygen distances. », *Aust. J. Chem.*, vol. 53, p. 567–570, 2000. 5, 9

[21] S. Yano et Y. Mikata, « Recent progress of functional glycoconjugated metal complexes », *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, vol. 75, p. 2097–2113, 2002. 5, 16, 31

[22] B. Gyurcsick et L. Nagy, « Carbohydrates as ligands : coordination equilibria and structure of the metal complexes. », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 203, p. 81–149, 2000. 5, 6

[23] S. Yano, S. Inoue, Y. Yasuda, T. Tanase, Y. Mikata, T. Kakuchi, T. Tsubomura, I. Kinoshita et M. Doe, « First synthesis and characterization of zinc(ii) complexes containing N-glycosides derived from ethylenediamine and d-glucosamine », *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, p. 1851–1855, 1999. 5, 16

[24] J.-F. Verchère et S. Chapelle, « Metal-carbohydrate complexes in solution », *Progr. Inorg. Chem.*, vol. 47, p. 837–945, 1998. 5, 9, 62

[25] N. Nagy et A. Szorcsik, « Equilibrium and structural studies on metal complexes of carbohydrates and their derivatives », *J. Inorg. Biochem.*, vol. 89, p. 1–12, 2002. 5, 11

[26] D. M. Whitfield, S. Stojkovski et B. Sarkar, « Metal coordination to carbohydrates. Structures and function », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 122, p. 171–225, 1993. 5

[27] T. Tanase, Y. Yasuda, T. Onaka et S. Yano, « Stereochemistry of nickel(ii) complexes with N-glycosylamine ligands from 1,3-diaminopropane and aldopentoses. correlation between configurational structures and circular dichroism spectra. », *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, p. 345–352, 1998. 5, 16, 99

[28] D. Steinborn et H. Junicke, « Carbohydrate complexes of platinum-group metals », *Chem. Rev.*, vol. 100, p. 4283–4317, 2000. 5, 10

[29] J. A. Mills, « Association of polyhydroxy compounds with cations in solution », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 6, p. 418–421, 1961-1962. 6

[30] S. J. Angyal, D. Greeves et V. A. Pickles, « Stereospecific interactions in the nuclear magnetic resonance spectra of polyol-lanthanide complexes », *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, p. 589–590, 1974. 7

[31] S. J. Angyal et D. Greeves, « Complexes of carbohydrates with metal cations 7. Lanthanide-induced shifts in the P.M.R. spectra of cyclitols », *Aust. J. Chem.*, vol. 29, p. 1223–1230, 1976. 7

[32] S. J. Angyal, L. Littlemore et P. J. Gorin, « Lanthanide-induced shifts in the ^{13}C N.M.R. spectra of *epi*-inositol and some anhydropyranoses. The anomalous behaviour of heavy lanthanides », *Aust. J. Chem.*, vol. 38, p. 411–418, 1985. 7

[33] A. L. Petrou, « Interactions of aluminum(iii) with the biologically relevant ligand d-ribose », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 228, p. 153–162, 2002. 7

[34] U. Piarulli et C. Floriani, « Assembling sugars and metals : novel architectures and reactivities in trasition metal chemistry », *Progr. Inorg. Chem.*, vol. 45, p. 393–429, 1997. 7, 9, 45, 62

[35] J. Ollis, V. J. James, S. J. Angyal et P. M. Poyer, « An X-ray crystallographic study of α-d-allopyranosyl-α-d-allopyranoside. $CaCl_2.5H_2O$ (a pentadentate complex) », *Carb. Res.*, vol. 60, p. 219–228, 1978. 7, 8

[36] S. J. Angyal, C. L. Bodkin et F. W. Parrish, « Complexes of carbohydrates with metal cations V. Synthesis of methyl glycosides in the presence of metal ions », *Aust. J. Chem.*, vol. 28, p. 1541–1549, 1975. 8

[37] S. J. Angyal, « A short note on the epimerization of aldoses », *Carb. Res.*, vol. 300, p. 279–281, 1997. 9

[38] S. J. Angyal, « l-ribose : an easily prepared rare sugar », *Aust. J. Chem.*, vol. 58, p. 58–59, 2005. 9

[39] A. Geisselmann, P. Klüfers, C. Kropfgans, P. Mayer, et H. Piotrowski, « Carbohydrate-metal interactions shaped by supramolecular assembling », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 44, p. 924–927, 2005. 9

[40] K. Benner, J. Ihringer, P. Klüfer et D. Marinov, « Cyclodextrin bucket wheels : an oligosaccharide assembly accommodates metal(iv) centers », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 45, p. 5818–5822, 2006. 9

[41] C. P. Rao, K. Geetha, M. Raghavan, A. Sreedhara, K. Tokunaga, T. Yamaguchi, V. Jadhav, K. Ganesh, T. Krishnamoorthy, K. V. Ramaiah et R. Bhattachary, « Transition metal saccharide chemistry and biology : syntheses, characterization, solution stability and putative bio-relevant studies of iron-saccharide complexes », *Inorg. Chim. Acta*, vol. 97, p. 373–382, 2000. 9

[42] M. Hinrichs, F. R. Hofbauer et P. Klüfers, « Towards carbohydrate derivatives of the Re(I)$(CO)_3$ fragment », *Chem. Eur. J.*, vol. 12, p. 4675–4683, 2006. 10

[43] S. Striegler et M. Dittel, « A sugar discriminating binuclear copper(II) complex », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 125, p. 11518–11524, 2003. 10, 11

[44] R. W. Jeanloz et E. A. Balazs, éds, *The amino sugars*. Academic Press, 1969. 11, 16

[45] H. Yuasa, N. Miyagawa, M. Nakatani, M. Izumi et H. Hashimoto, « A tong-like fluorescence sensor for metal ions : perfect conformational switch of hinge sugar by pyrene stacking », *Org. Biomol. Chem.*, vol. 2, p. 3548–3556, 2004. 11, 12

[46] H. Yuasa, T. Izumi, N. Mitsuhashi, Y. Kajihara et H. Hashimoto, « An improvement in the bending ability of a hinged trisaccharide with the assistance of a sugar-sugar interaction », *Chem. Eur. J.*, vol. 11, p. 6478–6490, 2005. 11, 12

[47] S. David, *Chimie Moléculaire et Supramoléculaire des Sucres – Introduction Chimique aux Glycosciences*. CNRS Éditions/InterÉditions, 1995. 11, 36, 44, 45, 54, 59, 102, 185

[48] J. Augé et S. David, « Hexopyranose sugars conformations revised », *Tetrahedron*, vol. 40, p. 2101–2106, 1984. 11, 36, 54, 59, 102

[49] H. Yuasa et H. Hashimoto, « Bending trisaccharides by a chelation-induced ring flip of a hinge-like monosaccharide unit », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 121, p. 5089–5090, 1999. 11

[50] Y. E. Alexeev, I. S. Vasilchenko, B. I. Kharisov, L. M. Blanco, A. D. Garvovskii et Y. A. Zhdanov, « Review : synthetically modified carbohydrates as ligands », *J. Coord. Chem.*, vol. 57, p. 1447–1517, 2004. 13, 15

[51] R. Corradini, C. Paganuzzi, R. Marchelli, S. Pagliari, A. Dossena et A. Duchateau, « Fluorescent cyclodextrins bearing metal binding sites and their use for chemo- and enantioselective sensing of amino acid derivatives », *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 57, p. 625–630, 2007. 13

[52] Y. Chen, K.-Y. Han et Y. Liu, « Effective switch-on fluorescence sensing of zinc(II) ion by 8-aminoquinolino-β-cyclodextrin/adamantaneacetic acid system in water », *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 15, p. 4357–4542, 2007. 13

[53] T. Storr, K. H. Thompson et C. Orvig, « Design of targeting ligands in inorganic chemistry », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 35, p. 534–544, 2006. 13

[54] Y. Mikata, Y. Shinohara, K. Okeda, Y. Nakamura, I. Brudziñska, T. Tanase, T. Kitayama, R. Takagi, T. Okamoto, I. Kinoshita, M. Doe, C. Orvig et S. Yano, « Unprecedented sugar-dependent in vivo antitumor activity of carbohydrate-pendant *cis*-diamminedichloroplatinum(II) complexes », *Bioorg. Med. Chem. Lett*, vol. 11, p. 3045–3047, 2001. 13, 14

[55] T. Storr, C. L. Fischer, Y. Mikata, S. Yano, M. J. Adam et C. Orvig, « A glucosamine-dipicolylamine conjugate of ^{99m}Tc(I) and ^{186}Re(I) for use in imaging and therapy », *Dalton Trans.*, p. 654–655, 2005. 13, 14

[56] S. Asayama, K. Mizushima, S. Nagaoka et H. Kawakami, « Design of metalloporphyrin-carbohydrate conjugates for a new superoxide dismutase mimic with cellular recognition », *Bioconjugate Chem.*, vol. 15, p. 1360–1363, 2004. 13

[57] M. Gottschaldt, A. Pfeifer, D. Koth, H. Görls, H. M. Dahse, U. Möllmann, M. Obata et S. Yano, « Silver(I) complexes based on novel tripodal thioglycosides : synthesis, structure and antimicrobial activity », *Tetrahedron*, vol. 62, p. 11073–11080, 2006. 13, 14

[58] R. A. Moats, S. E. Fraser et T. J. Meade, « A "smart" magnetic resonance imaging agent that reports on specific enzymic activity. », *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 36, p. 726–728, 1997. 13

[59] T. Storr, M. Obata, C. L. Fisher, S. R. Bayly, D. E. Green, I. Brudziñska, Y. Mikata, B. O. Patrick, M. J. Adam, S. Yano et C. Orvig, « Novel carbohydrate-appended metal complexes for potential use in molecular imaging », *Chem. Eur. J.*, vol. 11, p. 195–203, 2005. 14

[60] J. Petrig, R. Schibli, C. Dumas, R. Alberto et P. A. Schubiger, « Derivatization of glucose and 2-deoxyglucose for transition metal complexation : substitution reactions with organometallic ^{99m}Tc and Re precursors and fundamental NMR investigations », *Chem. Eur. J.*, vol. 7, p. 1868–1873, 2001. 14

[61] C. Dumas, J. Petrig, L. Frei, B. Spingler et R. Schibli, « Functionalization of glucose at position C-3 for transition metal coordination : organo-rhenium complexes with carbohydrate skeletons. », *Bioconjugate Chem.*, vol. 16, p. 421–428, 2005. 14

[62] S. Sakai et T. Sasaki, « Multivalent carbohydrate ligands assembled on a metal template », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 116, p. 1587–1588, 1994. 14

[63] I. Batinić-Haberle, I. Spasojevic, R. D. Stevens, P. Hambrigh, P. Neta, A. Okado-Matsumoto et I. Fridovich, « New class of potent catalysts of superoxide dismutation. Mn(iii) *ortho*-methoxyethylpyridyl- and di-*ortho*-methoxyethylimidazolylporphyrins », *Dalton Trans.*, p. 1696–1702, 2004. 14, 118

[64] I. Batinić-Haberle, I. Spasojevic, R. D. Stevens, B. Bondurant, O.-M. Ayako, I. Fridovich, Z. Vujaskovic et M. W. Dewhirst, « New PEG-ylated Mn(iii) porphyrins approaching catalytic activity of SOD enzyme. », *Dalton Trans.*, p. 617–624, 2006. 14, 118

[65] M. P. Lowe, « MRI constrast agents : the next generation », *Aust. J. Chem.*, vol. 55, p. 551–556, 2002. 14, 15

[66] R. Roat-Malone, *Bioinorganic Chemistry - a Short Course.* Wiley-interscience, 2002. 15, 117

[67] M. I. M. Prata, A. C. Santos, S. Torres, J. P. André, J. A. Martins, M. Neves, M. L. Garcia-Martin, T. B. Rodrigues, P. Lopez-Larrubia, S. Cerdan et C. F. G. C. Geraldes, « Targeting of lanthanide(iii) chelates of DOTA-type glycoconjugates to the hepatic asyaloglycoprotein receptor : cell internalization and animal imaging studies », *Contrast Med. Mol. Imaging*, vol. 1, p. 246–256, 2006. 15

[68] N. J. Wardle, A. H. Herlihy, P.-W. So, J. D. Bell et S. W. A. Bligh, « Synthesis of a novel "smart" bifunctional chelating agent 1-(2-[β-D-galactopyranosyloxy]ethyl)-7-(1-carboxy-3-[4-aminophenyl]propyl)-4,10-bis(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (Gal-PA-DO3A-NH_2) and its Gd(iii) complex », *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 15, p. 4714–4721, 2007. 15

[69] Y. A. Zhdanov et Y. E. Alekseev, « Basic achievements in the coordination chemistry of modified monosaccharides », *Russ. Chem. Rev.*, vol. 71, p. 969–980, 2002. 15

[70] M. Diéguez, O. Pàmies, A. Ruiz, Y. Diaz, S. Castillón et C. Claver, « Carbohydrate derivative ligands in asymmetric catalysis », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 248, p. 2165–2192, 2004. 15, 30, 90

[71] A. K. Sah, C. P. Rao, P. K. Saarenketo, K. Rissanen, G. A. van Albada et J. Reedijk, « Dinuclear copper complexes of *N*-(2-hydroxybenzylidene or 5-bromo-2-hydroxybenzylidene)-4,6-*O*-ethylidene-α-D-glucopyranosylamine : coordination variation and structural diversity », *Chem. Lett.*, p. 348–349, 2002. 16

[72] G. Rajsekhar, A. K. Sah, C. P. Rao, P. Guionneau, M. Bharathy et T. N. GuruRow, « Bis-(μ-saccharide-*C*-2-oxo) dinuclear Cu(ii) complexes [...] : structural aspects and data correlations », *Dalton Trans.*, p. 3126–3135, 2003. 16

[73] A. K. Sah, C. P. Rao, E. K. Wegelius, E. Kolehmainen et K. Rissanen, « Synthesis, characterization and the first crystal structure of the Zn(ii) complex of 4,6-*O*-ethylidene- *N*-(2-hydroxybenzylidene)-α-D-glucopyranosylamine », *Carb. Res.*, vol. 336, p. 249–255, 2001. 16

[74] G. Rajsekhar, C. P. Rao, K. Nättinen et K. Rissanen, « Unusual interaction extended between the pyranose ring oxygen and Zn(ii) center [...] : evidence for a pseudo-bicapped tetrahedral complex of Zn(ii) based on the crystal structure », *Inorg. Chem. Commun.*, vol. 6, p. 1156–1160, 2003. 16

[75] A. Burkhardt, A. Buchholz, H. Görls et W. Plass, « Synthesis, structure and magnetic properties of a tetranuclear copper(ii) complex on the basis of a 2-substituted glucopyranoside schiff base ligand », *Eur. J. Inorg. Chem.*, p. 3400–3406, 2006. 16

[76] R. Wegner, M. Gottschaldt, H. Görls, E.-G. Jäger et D. Klemm, « New building blocks for the design of oligonuclear copper complexes based on amino carbohydrates », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 39, p. 595–599, 2000. 16, 17

[77] R. Wegner, M. Gottschaldt, H. Görls, E.-G. Jäger et D. Klemm, « Copper(ii) complexes of aminocarbohydrate β-ketoenaminic ligands : efficient catalysts in catechol oxidation », *Chem. Eur. J.*, vol. 7, p. 2143–2157, 2007. 16

[78] R. Wegner, M. Gottschaldt, W. Poppitz, E.-G. Jäger et D. Klemm, « Catechol oxidase model compounds based on aminocarbohydrates : new structure types and investigations on the catalytic reaction », *J. Mol. Cat. A : Chem.*, vol. 201, p. 93–118, 2003. 16

[79] S. P. Gaucher et J. A. Leary, « Stereochemical differentiation of mannose, glucose, galactose, and talose using zinc(ii) diethylenetriamine and ESI-ion trap mass spectrometry », *Anal. Chem.*, vol. 70, p. 3009–3014, 1998. 17

[80] S. Konig et J. A. Leary, « Evidence for linkage position determination in cobalt coordinated pentasaccharides using ion trap mass spectrometry », *J. Am. Soc. Mass Spec.*, vol. 9, p. 1125–1134, 1998. 17

[81] H. B. Kagan et Dang-Tuan-Phat, « Asymmetric catalytic reduction with transition metal complexes. I. catalytic system of rhodium(i) with (-)-2,3-*O*-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane, a new chiral diphosphine », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 94, p. 6429–6433, 1972. 17

[82] A. Pfaltz et W. J. Drury, « Design of chiral ligands for asymmetric catalysis : from C_2-symmetric P,P- and N,N-ligands to sterically and electronically nonsymmetrical P,N-ligands », *Proc. Nat. Acad. Sci.*, vol. 101, p. 5723–5726, 2004. 17

[83] C. Borriello, A. De Renzi, M. Fusto, A. Molinaro et F. Ruffo, « Transition metals and carbohydrates : the methyl-4,6-*O*-benzylidene-2,3-diazo-2,3-dideoxy-α-D-mannopyranoside skeleton as building block for new chiral nitrogen chelates. », *Carb. Res.*, vol. 331, p. 209–212, 2001. 17, 18

[84] C. Borriello, M. E. Cucciolito, A. Panunzi et F. Ruffo, « Novel chiral diimines and diamines derived from sugars in copper-catalysed asymmetric cyclopropanation », *Tetrahedron : Asymmetry*, vol. 12, p. 2467–2471, 2001. 17

[85] C. Borriello, R. Del Litto, A. Panunzi et F. Ruffo, « Mn(iii) complexes of chiral salen type ligands derived from carbohydrates in the asymmetric epoxidation of styrenes. », *Tetrahedron : Asymmetry*, vol. 15, p. 681–686, 2004. 17, 18

[86] F. Ruffo, R. Del Litto, A. De Roma, A. D'Errico et S. Magnolia, « Bis(phosphinoamides) based on sugars for highly enantioselective allylic substitution : inversion of stereocontrol by switching from glucose to mannose », *Tetrahedron : Asymmetry*, vol. 17, p. 2265–2269, 2006. 17, 18

[87] R. Del Litto, A. De Roma et F. Ruffo, « A convenient route from simple sugars to new chiral bis(phosphinoesters) for asymmetric catalysis », *Inorg. Chem. Commun.*, vol. 10, p. 618–622, 2007. 17, 18

[88] M. E. Cucciolito, R. Del Litto, G. Roviello et F. Ruffo, « O,N,O'-tridentate ligands derived from carbohydrates in the V(iv)-promoted asymmetric oxidation of thioanisole », *J. Mol. Cat. A : Chem.*, vol. 236, p. 176–181, 2005. 18

[89] E. N. Jacobsen et M. H. Wu, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, chap. Epoxidation of alkenes other than allylic alcohols, p. 649–677. Springer, Berlin, 1999. 18

[90] S. Yan et D. Klemm, « Mild and efficient synthesis of 5,6-diamino-5,6-dideoxy-1,2-*O*-isopropylidene-3-*O*-methyl-β-L-idofuranose : precursor of the first carbohydrate-derived chiral Mn(iii)-salen complex », *Tetrahedron*, vol. 58, p. 10065–10071, 2002. 18

[91] Z. D. Liu et R. C. Hider, « Design of iron chelators with therapeutic application », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 232, p. 151–171, 2002. 19

[92] S. Dhungana, S. Heggemann, L. Heinisch, U. Mollman, H. Boukhalfa et A. L. Crumbliss, « Fe(iii) coordination properties of two new enterobactin analogues », *Inorg. Chem.*, vol. 40, p. 7079–7086, 2001. 19

[93] S. Dhungana, S. Heggemann, P. Gebhardt, U. Mollman et A. L. Crumbliss, « Fe(iii) coordination properties of a new saccharide-based exocyclic trihydroxamate analogue of ferrichrome », *Inorg. Chem.*, vol. 42, p. 42–50, 2003. 19

[94] S. Gruner, E. Locardi, E. Lohof et H. Kessler, « Carbohydrate-based mimetics in drug design : sugar amino acids and carbohydrate scaffolds », *Chem. Rev.*, vol. 102, p. 491–514, 2002. 20

[95] F. Peri, L. Cipolla, E. Forni et F. Nicotra, « Carbohydrate-based scaffolds for the generation of sortiments of bioactive compounds », *Monatshefte fuer Chemie*, vol. 133, p. 369–382, 2002. 20

[96] G. T. Le, G. Abbenante, B. Becker, M. Grathwohl, J. Halliday, G. Tometzki, J. Zuegg et W. Meutermans, « Molecular diversity through sugar scaffolds », *Drug Discovery Today*, vol. 8, p. 701–709, 2003. 20

[97] V. Prasad, E. T. Birzin, C. T. McVaugh, R. D. van Rijn, S. P. Rohrer, G. Chicchi, D. J. Underwood, E. R. Thornton, A. B. Smith et R. Hirschmann, « Effects of heterocyclic aromatic substituents on binding affinities at two distinct sites of somatostatin receptors. Correlation with the electrostatic potential of the substituents. », *J. Med. Chem.*, vol. 46, p. 1858–1869, 2004. 21

[98] P. Comba, « Metal ion selectivity and molecular modeling », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 185-186, p. 81–98, 1999. 22, 23, 25, 34, 102

[99] R. D. Hancock et A. E. Martell, « Ligand design for selective complexation of metal ions in aqueous solution », *Chem. Rev.*, vol. 89, p. 1875–1914, 1989. 22, 23, 24

[100] H. M. Irving et R. J. P. Williams, « Stability of transition metal complexes. », *J. Chem. Soc.*, p. 3192–3210, 1953. 22, 50

[101] C. Bleiholder, H. Börzel, P. Comba, R. Ferrari, M. Heydt, M. Kerscher, S. Kuwata, G. Laurenczy, G. A. Lawrance, A. Lienke, B. Martin, M. Merz, B. Nuber et H. Pritzkow, « Coordination chemistry of a new rigid, hexadentate bispidine-based bis(amine)tetrakis(pyridine) ligand », *Inorg. Chem.*, vol. 44, p. 8145–8155, 2005. 22, 52

[102] K. Born, P. Comba, R. Ferrari, G. A. Lawrance, et H. Wadepohl, « Stability constants : a new twist in transition metal bispidine chemistry », *Inorg. Chem.*, vol. 46, p. 458–464, 2007. 22

[103] H. Börzel, P. Comba, K. S. Hagen, C. Katsichtis et H. Pritzkow, « A copper(i) oxygenation precursor in the entatic state : two isomers of a copper(i) compound of a rigid tetradentate ligand », *Chem. Eur. J.*, vol. 6, p. 914–919, 2000. 23

[104] J.-M. Lehn, *La chimie supramoléculaire – Concepts et Perspectives*. De Boeck Université, 1997. 23, 28

[105] R. D. Hancock et K. Hegetschweiler, « A molecular mechanics study of the complexation of metal ions by inositols », *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, p. 2173–2140, 1993. 23, 62

[106] J. W. Pauly, J. Sander, D. Kuppett, M. Winter, G. J. Reiss, F. Zürcher, R. Hoffmann, T. F. Fässler et K. Hegetschweiler, « Facially coordinating triamines, part 1 - the coordinaition chemistry of *cis*-3,5-diaminopiperidine and substituted derivatives », *Chem. Eur. J.*, vol. 6, p. 2830–2846, 2000. 23, 62, 68

[107] B. P. Hay et R. D. Hancock, « The role of donor group orientation as a factor in metal ion recognition by ligands », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 212, p. 61–78, 2001. 23, 24

[108] R. D. Shannon, « Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides », *Acta Cryst.*, vol. A32, p. 751–767, 1976. 23, 24, 50, 118

[109] P. Comba et W. Schiek, « Fit and misfit between ligands and metal ions », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 238-239, p. 21–29, 2003. 24, 84

[110] W. G. Jackson, J. A. McKeon, M. Zehnder, M. Neuberger et S. Fallab, « The rediscovery of Alfred Werner's second hexol », *Chem. Commun.*, p. 2322 – 2323, 2004. 26

[111] A. von Zelewsky, *Stereochemistry of Coordination Compounds*. Wiley, 1996. 26

[112] E. N. Jacobsen, A. Pfaltz et H. Yamamoto, éds, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Springer, Berlin, 1999. 26, 91

[113] L. Perez-Garcia et D. B. Amabilino, « Spontaneous resolution under supramolecular control », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 31, p. 342–356, 2002. 26, 27

[114] O. R. Evans et W. Lin, « Crystal engineering of NLO materials based on metal-organic coordination networks », *Acc. Chem. Res.*, vol. 35, p. 511–522, 2002. 26

[115] K. Inoue, H. Imai, P. S. Ghalsasi, K. Kikuchi, M. Ohba, H. Okawa et J. V. Yakhmi, « A three-dimensional ferrimagnet with a high magnetic transition temperature based on a chiral molecule », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 40, p. 4242–4245, 2001. 26

[116] A. Collet, « Le dédoublement par cristallisation, un siècle et demi après Pasteur », *Act. Chim.*, p. 15–18, 1995. 27

[117] H. Amouri et M. Gruselle, « La chiralité dans les complexes de métaux de transition – Des mononucléaires aux réseaux de coordination. », *Act. Chim.*, vol. 303, p. 26–33, 2006. 27

[118] F. P. Dwyer et A. M. Sargeson, « Resolution of tris-oxalato metal complexes. », *J. Phys. Chem*, vol. 60, p. 1331–1332, 1956. 27

[119] J. Lacour, C. Ginglinger, C. Grivet et G. Bernardinelli, « Synthesis and resolution of the configurationnaly stable tris(tetrachlorobenzenediolato)phosphate(v) ion », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 36, p. 608–610, 1997. 27

[120] M. Chavarot, S. Ménage, O. Hamelin, F. Charnay, J. Pécaut et M. Fontecave, « "Chiral-at-metal" octahedral ruthenium(ii) complexes with achiral ligands : a new type of enantioselective catalyst », *Inorg. Chem.*, vol. 42, p. 4810–4816, 2003. 27

[121] R. E. Shepherd, « Chromatographic and related electrophoretic methods in the separation of transition metal complexes or their ligands », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 247, p. 147–184, 2003. 27

[122] J. J. Jodry, R. Frantz et J. Lacour, « Supramolecular stereocontrol of octahedral metal-centered chirality. Ligand modulation », *Inorg. Chem.*, vol. 43, p. 3329–3331, 2004. 28

[123] P. Pfeiffer et K. Quehl, « Aktivierung von Komplexsalzen in wäßriger Lösung (ii. Mitteil.) », *Chem. Ber.*, vol. 65, p. 560–565, 1932. 28

[124] S. Kirschner et I. Bakkar, « Utilization of the Pfeiffer effect and outer-sphere complexation for the prediction of absolute configurations of optically active metal complexes. », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 43, p. 325–335, 1982. 28

[125] R. Caspar, H. Amouri, M. Gruselle, C. Cordier, B. Malézieux, R. Duval et H. Leveque, « Efficient asymmetric synthesis of Δ- and Λ-enantiomers of (bipyridyl)ruthenium complexes [...] diastereoselective homo- and heterochiral ion pairing revisited », *Eur. J. Inorg. Chem.*, p. 499–505, 2003. 28

[126] C. He, Y. Zhao, D. Guo, Z. Lin et C. Duan, « Chirality transfer through helical motifs in coordination compounds », *Eur J. Inorg. Chem.*, p. 3451–3463, 2007. 28

[127] S. Decurtins, H. W. Schmalle, P. Schneuwly et H. R. Oswald, « Photochemical synthesis and structure of a 3-dimensional anionic polymeric network of an iron(ii) oxalato complex with tris(2,2'-bipyridine)iron(ii) cations », *Inorg. Chem.*, vol. 32, p. 1888–1892, 1993. 28

[128] S. Decurtins, H. W. Schmalle, P. Schneuwly, J. Ensling et P. Gütlich, « A concept for the synthesis of 3-dimensional homo- and bimetallic oxalate networks [. . .] », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 116, p. 9521–9528, 1994. 28

[129] P.-Z. Li, X.-M. Lu, B. Liu, S. Wang et X.-J. Wang, « Self-assembly of two chiral supramolecules with three-dimensional porous host frameworks : $(\Delta)[Fe^{II}(phen)_3][Fe^{III}Na(C_2O_4)_3]_n$ and its enantiomer », *Inorg. Chem.*, vol. 46, p. 5823–5825, 2007. 28, 79

[130] M. W. Hosseini, « Molecular techtonics : from simple techtons to complex molecular networks », *Acc. Chem. Res.*, vol. 38, p. 313–323, 2005. 28

[131] R. Andrés, M. Gruselle, B. Malézieux, M. Verdaguer et J. Vaissermann, « Enantioselective synthesis of optically active polymeric homo- and bimetallic oxalate-bridged networks $[M_2(ox)_3]_n$ », *Inorg. Chem.*, vol. 38, p. 4637–4646, 1999. 28, 79

[132] P. Hayoz, A. von Zelewski et H. Stoeckli-Evans, « Stereoselective synthesis of octahedral complexes with predetermined helical chirality », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 115, p. 5111–5114, 1993. 29, 30

[133] A. von Zelewsky, « Stereoselective synthesis of coordination compounds », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 190-192, p. 811–825, 1999. 29

[134] U. Knof et A. von Zelewsky, « Predetermined chirality at metal centers », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 38, p. 302–322, 1999. 29

[135] E. J. Corey et J. C. Bailar, « The stereochemistry of complex inorganic compounds. XXII. stereospecific effects iin complex ions », *J. Am. Chem. Soc.*, p. 2620–2629, 1959. 30, 62

[136] P. D. Knight et P. Scott, « Predetermination of chirality at octahedral centres with tetradentate ligands : prospects for enantioselective catalysis », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 242, p. 125–143, 2003. 30

[137] O. Mamula et A. von Zelewsky, « Supramolecular coordination compounds with chiral pyridine and polypyridine ligands derived from terpenes », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 242, p. 87–95, 2003. 30

[138] O. Mamula, A. von Zelewsky, T. Bark et G. Bernardinelli, « Stereoselective synthesis of coordination compounds : Self-assembly of a polymeric double helix with controlled chirality », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 38, p. 2945–2948, 1999. 30

[139] O. Mamula, F. J. Monlien, A. Porquet, G. Hopfgartner, A. E. Merbach et A. von Zelewsky, « Self-assembly of multinuclear coordination species with chiral bipyridine ligands : Silver complexes of 5,6-CHIRAGEN(*o*,*m*,*p*-xylidene) ligands and equilibrium behaviour in solution », *Chem. Eur. J.*, vol. 7, p. 533–539, 2001. 30

[140] O. Mamula, A. von Zelewsky, P. Brodard, C.-W. Schläpfer, G. Bernardinelli et H. Stoeckli-Evans, « Helicates of chiragen-type ligands and their aptitude for chiral self-recognition », *Chem. Eur. J.*, vol. 11, p. 3049–3057, 2005. 30

[141] T. Bark, A. von Zelewsky, D. Rappoport, M. Neuburger, S. Schaffner, J. Lacour et J. Jodry, « Synthesis and stereochemical properties of chiral square complexes of iron(ii)
fg, *Chem. Eur. J.*, vol. 10, p. 4839–4845, 2004. 30

[142] M. Seitz, A. Kaiser, S. Stempfhuber, M. Zabel et O. Reiser, « Enantiomerically pure pentagonal-bipyramidal metal complexes with predetermined helicity in the solid and solution states », *Inorg. Chem.*, vol. 44, p. 4630–4636, 2005. 30

[143] M. Seitz, S. Stempfhuber, M. Zabel, M. Schütz et O. Reiser, « Helical chirality in pentacoordinate zinc complexes - selective access to both pseudoenantiomers with one ligand configuration », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 44, p. 242–245, 2007. 30, 84

[144] S. G. Telfer, G. Bernardinelli et A. F. Williams, « Diastereospecific synthesis of amino-acid substituted 2,2'-bipyridyl complexes », *Chem. Commun*, p. 1498–1499, 2001. 30

[145] S. G. Telfer, G. Bernardinelli et A. F. Williams, « Iron and cobalt complexes of 5,5'-di(methylene-*N*-aminoacidyl)-2,2'-bipyridyl ligands : ligand design for diastereoselectivity and anion binding », *Dalton Trans.*, p. 435–440, 2003. 30

[146] J. C. Pessoa, I. Correia, A. Galvao, A. Gameiro, V. Felix et E. Fiuza, « Enantioselectivity in Ni(ii) schiff-base complexes derived from amino-acids and *(S)-o-N-(N*-benzylprolyl)aminobenzophenone. molecular structure of several chiral Ni(ii) schiff-base complexes, circular dichroism and molecular mechanics studies », *Dalton Trans.*, p. 2312–2321, 2005. 30

[147] E. C. Constable, R. Frantz, C. E. Housecroft, J. Lacour et A. Mahmood, « Chiral induction in a ribose-decorated metallostar through intrinsic and interionic diastereomeric interactions », *Inorg. Chem.*, vol. 43, p. 4817–4919, 2004. 30

[148] S. Yano, M. Nakagoshi, A. Teratani, M. Kato, T. Onaka, M. Iida, T. Tanse, Y. Yamamoto, H. Uekusa et Y. Ohashi, « Chiral inversion around a seven-coordinated cobalt center induced by an interaction between sugars and sulfate anions », *Inorg. Chem.*, vol. 36, p. 4187–4194, 1997. 31

[149] Y. Mikata, Y. Sugai et S. Yano, « Control of oxygen atom chirality and chelate ring conformation by protected/free sugar hydroxyl groups in glucose-pendant dipicolylamine-copper(II) complexes », *Inorg. Chem.*, vol. 43, p. 4778–4780, 2004. 31, 32, 110

[150] Y. Mikata, Y. Sugai, M. Obata, M.Harada et S.Yano, « Novel oxygen chirality induced by asymmetric coordination of an ether oxygen atom to a metal center in a series of sugar-pendant dipicolylamine copper(II) complexes », *Inorg. Chem.*, vol. 45, p. 1543–1551, 2006. 31, 110

[151] F. Bellot, « Synthèse de Glycoligands et de Nouveaux Complexes de Métaux de Transition. Utilisation des Glycocomplexes en Chimie Bioinorganique ». Thèse de Doctorat de l'Université Paris 11, 2005. 32, 36, 53, 64, 84, 175

[152] F. Bellot, R. Hardré, G. Pelosi, M. Thérisod et C. Policar, « Superoxide dismutase-like activity of cobalt(II) complexes based on a sugar platform », *Chem. Commun.*, p. 5414–5416, 2005. 32, 34, 53, 55, 64

[153] G. Charron, F. Bellot, F. Cisnetti, G. Pelosi, J.-N. Rebilly, E. Rivière, A.-L. Barra, T. Mallah et C. Policar, « Glycoligands tuning the magnetic anisotropy of Ni(ii) complexes », *Chem. Eur. J.*, vol. 13, p. 2774–2782, 2007. 32, 34, 53, 55, 64

[154] F. Cisnetti, R. Guillot, M. D. G. Pelosi et C. Policar, « Glycoligands and Co(ii) glycocomplexes. investigation of the variation of the sugar-scaffold on the structure and chirality measured by circular dichroism. », *Dalton Trans.*, p. 1473–1476, 2007. 34, 78

[155] V. J. James, J. D. Stevens et F. H. Moore, « Precision X-ray and neutron diffraction studies of methy β-D-ribopyranoside », *Acta Crist.*, vol. B34, p. 188–193, 1978. 36

[156] W. Szeja, I. Fokt et G. Grynckiewicz, « Benzylation of the sugar polyols by the means of the PTC method », *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, vol. 108, p. 224–226, 1989. 42, 48, 95, 140, 143, 157

[157] A. P. Kozilowski et J. Lee, « A synthetic approach to the cis-fused marine pyranopyrans [...] », *J. Org. Chem.*, vol. 55, p. 863–870, 1990. 43

[158] W. G. Overend, F. Shafizadeh et M. Stacey, « Desoxy sugars. ix. some properties and reactions of 2-deoxy-D-galactose », *J. Chem. Soc.*, p. 671–677, 1950. 43, 44, 131

[159] G. H. Veeneman, L. J. F. Gomes et J. H. van Boom, « Synthesis of fragments of a *Streptococcus pneumoniae* type capsular polysaccharide », *Tetrahedron*, vol. 45, p. 7433–7488, 1989. 45, 132

[160] R. E. Gramera, A. Park et R. L. Whistler, « A convenient preparation of 1,2-mono-*o*-isopropylidene-α-D-glucofuranose », *J. Org. Chem.*, vol. 28, p. 3230–3231, 1963. 46, 134

[161] O. Svanberg et K. Sjöberg, « Die Aceton- Verbindungen der Xylose », *Chem. Ber.*, vol. 56, p. 863–869, 1923. 46

[162] K. P. R. Kartha, « Iodine, a novel catalyst in carbohydrate reactions. I. *O*-isopropylidenation of carbohydrates », *Tet. Lett.*, vol. 27, p. 3415–3416, 1986. 46, 133

[163] A. S. Rao et N. Roy, « Synthesis of 2,3,6-tri-*O*-methyl-D-mannopyranose », *Ind. J. Chem.*, vol. 19b, p. 161–162, 1980. 48, 138

[164] M. E. Evans et F. W. Parrish, « Monomolar acetalations of metyl α-D-mannosides–synthesis of methyl α-D-talopyranoside », *Carb. Res.*, vol. 54, p. 105–114, 1977. 48, 138

[165] R. G. Pearson, « Hard and soft acids and bases », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 85, p. 3533–3539, 1963. 50

[166] F. A. Cotton et G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry, fifth edition.* John Wiley & Sons, 1988. 50, 51, 75, 78, 107, 110

[167] W. C. Wolsey, « Perchlorate salts, their uses and alternatives », *J. Chem. Ed.*, vol. 50, p. A335–A337, 1973. 52

[168] C. A. Blindauer, M. T. Razi, S. Parsons et P. J. Sadler, « Metal complexes of TPEN : variable coordination numbers and geometries », *Polyhedron*, vol. 25, p. 513–520, 2006. 53, 100

[169] E. L. Eliel, K. D. Hargrave, K. M. Pietrusiewicz et M. Manorah, « Conformational energy 42. monosubstituted tetrahydropyrans », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 104, p. 3635–3643, 1982. 54

[170] M. F. DaCruz et M. Zimmer, « Conformational analysis of cobalt(iii), copper(ii), and nickel(ii) six-membered-ring systems », *Inorg. Chem.*, vol. 37, p. 366–368, 1998. 56, 81

[171] M. Zimmer, « Molecular mechanics, data and conformational analysis of first-row transition metal complexes in the cambridge structural database », *Coord. Chem. Rev*, vol. 212, p. 133–163, 2001. 56, 81

[172] P. Comba, « Strains and stresses in coordination compounds », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 182, p. 343–371, 1999. 58

[173] J. R. Gollogly et C. J. Hawkins, « Conformational analysis of coordination compounds. 5. Six-membered diamine chelate rings », *Inorg. Chem.*, vol. 11, p. 156–161, 1972. 58

[174] S. Alvarez, P. Alemany, D. Casanova, J. Cirera, M. Llunell et D. Avnir, « Shape maps and polyhedral interconversion in transition metal chemistry », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 249, p. 1693–1708, 2005. 59

[175] S. El-Ghachtouli, A. Mohamadou et J.-P. Barbier, « Crystal structure of six and seven coordinate manganese(ii) complexes with penta and hexadentate pyridylmethyl ligands », *Inorg. Chim. Acta*, vol. 358, p. 3873–3880, 2005. 59

[176] Y. Lu et J. Guo, « Metal-ion interactions with carbohydrates. crystal structure and FT-IR study of the $SmCl_3$-ribose complex », *Carb. Res.*, vol. 341, p. 610–615, 2006. 63

[177] J. Sander, K. Hegetschweiler, B. Morgenstern, A. Keller, W. Amrein, T. Weyhermuller et I. Muller, « T-symmetrical icosahedra : A new type of chirality in metal complexes », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 40, p. 4179–4182, 2001. 63

[178] K. Hegetschweiler, R. Hancock, M. Ghisletta, T. Kradolfer, V. Gramlich et H. W. Schmalle, « 1,3,5-triamino-1,3,5-trideoxy-cis-inositol, a ligand with a remarkable versatility for metal ions. 5. Complex formation with magnesium(ii), calcium(ii), strontium(ii), barium(ii), and cadmium(ii) », *Inorg. Chem.*, vol. 32, p. 5273–5284, 1993. 63

[179] K. Hegetschweiler, M. Ghisletta, L. Hauscherr-Primo, T. Kradolfer, H. W. Schmallea et V. Gramlich, « Has the affinity of high spin iron(iii) for sp^3 nitrogen donors been underestimated ? », *Inorg. Chem.*, vol. 34, p. 1950–1953, 1995. 63

[180] L. Hausherr-Primo, K. Hegetschweiler, H. Ruegger, L. Odier, R. D. Hancock, H. W. Schmalle et V.Gramlich, « Metal binding of polyalcohols. part 2. (all-*cis*-1,3,5-triaminocyclohexane)cobalt(iii), a facially co-ordinating, diamagnetic probe exemplified by its complex formation with *cis*-inositol », *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, p. 1689–1701, 1994. 63

[181] J. Bebendorf, H. B. Burgi, E. Gamp, M. A. Hitchman, A. Murphy, D. Reinen, M. J. Riley et H. Stratemeier, « Temperature dependence of the crystal structure and epr spectrum of bis(1,3,5-trihydroxycyclohexane)copper(ii) tosylate. a unified interpretation using a model of dynamic vibronic coupling. », *Inorg. Chem.*, vol. 35, p. 7419–7429, 1996. 63

[182] C. Boever, J. Gislason, W. P. Jensen et R. A. Jacobson, « Ab initio calculations and X-ray structure determinations of dichloro(O-O'-O"-1,3,5-cyclohexanetriol)copper(ii) and bis(O-O'-O"-1,3,5-hexanetriol)nickel(scii) », *Inorg. Chim. Acta*, vol. 284, p. 284–287, 1999. 63

[183] I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson et R. Taylor, « New software for searching the cambridge structural database and visualizing crystal structures », *Acta Cryst.*, vol. B58, p. 389–397, Jun 2002. 66

[184] E. B. Fleischer, A. E. Gebala et P. A. Tasker, « Trigonal-prismatic coordination. Complexes of intermediate geometry », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 92, p. 6365–6366, 1970. 68

[185] T. B. Karpishin, T. D. P. Stack et K. N. Raymond, « Octahedral *vs* trigonal prismatic geometry in a series of catechol macrobicyclic ligand-metal complexes », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 115, p. 182–192, 1993. 68

[186] M. G. B. Drew, C. J. Harding, V. M. Kee, G. G. Morgan et J. Nelson, « Geometric control of manganese redox states », *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, p. 1035–1038, 1995. 68

[187] H. Al-Sagher, I. Fallis, L. J. Faruggia et R. D. Peacock, « Trigonal prismatic geometry with non-rigid ligands : cobalt(ii) complexes of triaza macrocycles with pendant alcohol arms », *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, p. 1499–1500, 1993. 68

[188] W. O. Gillum, R. A. D. Wentworth et R. F. Childers, « Hindered ligand systems. IV. Complexes of *cis*,*cis*-1,3,5-tris (pyridine-2-carboxaldimino)cyclohexane. trigonal-prismatic *vs.* octahedral coordination », *Inorg. Chem.*, vol. 9, p. 1825–1832, 1970. 68

[189] F. Cisnetti, R. Guillot, M. Thérisod et C. Policar, « Diaqua[methyl 4-O-benzyl-2,3,6-tri-O-(2-picolyl)-d-mannopyranoside]cobalt(ii)bis(perchlorate) monohydrate : partial coordination of a ligand derived from d-mannose », *Acta Cryst.*, vol. C63, p. m201–m203, 2007. 71, 72

[190] S. Pappalardo, F. Bottino, P. Finocchiaro, A. Mamo et F. R. Fronczek, « Synthesis of symmetrical N-tosyldiazamacrocycles and complexation properties of their derivatives », *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.*, p. 153–156, 1987. 72

[191] P. Comba, M. Kerscher, M. Merz, V. Müller, H. Pritzkow, R. Remenyi, W. Schiek et Y. Xiong, « Structural variation in transition-metal bispidine compounds », *Chem. Eur. J.*, vol. 8, p. 5750–5760, 2002. 72

[192] W. Hiller, J. Strahle, A. Castineiras, R. Carballo et M. R. Bermejo, « Structure of diaqua-l,6-bis(benzimidazol-2-yl)-2,5-dithiahexanecobalt(ii) iodide monohydrate at 233 K », *An. Quim.*, vol. 86, p. 506–511, 1990. 72

[193] A. Castineiras, R. Carballo, W. Hiller et J. Strähle, « Structure of diaqua-l,6-bis(benzimidazol-2-yl)-2,5-dithiahexanecobalt(ii) iodide monohydrate at 233 K », *Acta Cryst.*, vol. C47, p. 1725–1727, 1991. 72

[194] G. A. Jeffrey, R. K. McMullan et S. Takagi, « A neutron diffraction study of the hydrogen bonding in the crystal structures of methyl α-D-mannopyranoside and methyl α-D-glucopyranoside », *Acta Cryst.*, vol. B33, p. 728–737, 1977. 72

[195] B. M. Gatehouse et . Poppleton, B. J. (1970). Acta Cryst. B26, « Crystal structure of methyl α-D-mannopyranoside », *Acta Cryst.*, vol. B26, p. 1761–1765, 1970. 72

[196] M. Henry et M. W. Hosseini, « Molecular tectonics : geometry and energy based analysis of coordination networks », *New J. Chem.*, vol. 28, p. 897–906, 2004. 72

[197] A. Rodger et B. Nordén, *Circular Dichroism and Linear Dichroism.* Oxford Chemistry Masters, 1997. 77

[198] F. E. Jorge, J. Autschbach et T. Ziegler, « On the origin of optical activity in tris-diamine complexes of Co(iii) and Rh(iii): a simple model based on time-dependent density function theory », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 127, p. 975–985, 2005. 77

[199] F. E. Jorge, J. Autschbach et T. Ziegler, « On the origin of the optical activity in the d-d transition region of tris-bidentate Co(iii) and Rh(iii) complexes », *Inorg. Chem.*, vol. 42, p. 8902–8910, 2003. 77

[200] R. S. Downing et F. L. Urbach, « The circular dichroism of square-planar, tetradentate schiff base chelates of copper (ii) », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 91, p. 5977–5983, 1969. 77

[201] R. S. Downing et F. L. Urbach, « The circular dichroism of square-planar, tetradentate schiff base chelates of nickel (ii) », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 92, p. 5861–5865, 1970. 77

[202] A. Rodger et B. F. G. Johnson, « Which is more likely : the Bailar twist or the Rây-Dutt twist ? », *Inorg. Chem.*, vol. 27, p. 3061–3062, 1988. 83

[203] H. S. Rzepa et M. E. Cass, « In search of the Bailar and Rây-Dutt twist mechanisms that racemize chiral trischelates », *Inorg. Chem.*, vol. 46, p. 8024–8031, 2007. 83

[204] M. Lamchen et R. . L. Whistler, « Synthesis of 5-acetamido-5-deoxy-D-xylopyranose via an oxime », *Carb. Res.*, vol. 16, p. 309–316, 1971. 88

[205] W. Meyer zu reckendorf, « Synthese der 3-Amino-3-deoxy und 3,6- Diamino-3,6-didesoxy-D-glucose », *Chem. Ber.*, vol. 101, p. 3802–3807, 1968. 88, 89, 96, 150

[206] W. Meyer zu Reckendorf et U. Spohr, « Synthesen von Derivaten der 3,6- Diamino-3,6-didesoxy-D-galactose, 3,4,6-Triamino-3,4,6-tridesoxy-D-galactose und 3,4,6- Triamino-3,4,6-tridesoxy-D-glucose », *Liebigs Ann. Chem*, p. 1982–1993, 1981. 88, 89

[207] Y. Kondo, M. Hirai et S. Hirano, « The synthesis of derivatives of 3,6-diamino-3,6-dideoxy-D-galactose », *Carb. Res.*, vol. 70, p. 155–160, 1979. 88

[208] W. Meyer zu reckendorf, « Synthese der 2,3,4,6-Tetraamino-,2,3,4,6-tetradesoxy-D-galaktose », *Chem. Ber.*, vol. 104, p. 1976–1980, 1971. 88

[209] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper et V. Zimmerman, « Organic azides : an exploding diversity of a unique class of compounds », *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 44, p. 5188–5240, 2005. 88

[210] H. Paulsen et D. Stoye, « Nachbargruppenreaktion der Hydrazinogruppe. Darstellung und Reaktionen von N-Amino-aziridino-zuckern », *Chem. Ber.*, vol. 102, p. 820–833, 1969. 88, 147

[211] G. W. J. Fleet, N. G. Ramsden et D. R. Witty, « A practical synthesis of deoxymannojirimycin and of (2R,3R,4R,5R)-3,4,5-trihydroxypipecolic acid from D-glucose », *Tetrahedron*, vol. 45, p. 327–336, 1989. 89

[212] G. Park, F. H. Lu, N. Ye, M. W. Brechbiel, S. V. Torti, F. M. Torti et R. P. Planalp, « Novel iron complexes and chelators based on *cis*,*cis*-1,3,5-triaminocyclohexane : iron-mediated ligand oxidation and biochemical properties. », *J. Biol. Inorg. Chem.*, vol. 3, p. 449–457, 1998. 89

[213] J.-F. Bartoli, F. Lambert, I. Morgenstern-Badarau, P. Battioni et D. Mansuy, « Unusual efficiency of a non-heme iron complex as catalyst for the hydroxylation of aromatic compounds by hydrogen peroxide : comparison with iron porphyrins », *C. R. Chimie*, vol. 5, p. 263–266, 2002. 89

[214] S. Del Piero, A. Melchior, P. Polese, R. Portanova et M. Tolazzi, « N-methylation effects on the coordination chemistry of cyclic triamines with divalent transition metals and their Co(ii) dioxygen carriers », *Eur. J. Inorg. Chem.*, p. 304–313, 2006. 89

[215] G. Park, A. M. Przyborowska, N. Ye, N. M. Tsoupas, C. B. Bauer, G. A. Broker, R. D. Rogers, M. W. Brechbiel et R. P. Planalp, « Steric effects caused by *N*-alkylation of the tripodal chelator *N*,*N*',*N*"-tris(2-pyridylmethyl)-cis,cis-1,3,5-triaminocyclohexane (tachpyr) », *Dalton Trans.*, p. 318–324, 2003. 89

[216] D. Meyerstein, « Are M-N bonds indeed inherently weaker when N is a tertiary amine rather than a primary or secondary nitrogen atom ? », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 185-186, p. 141–147, 1999. 89

[217] L. Que, « The road to non-heme oxoferryls and beyond », *Acc. Chem. Res.*, vol. 40, p. 493–500, 2007. 91

[218] W. Nam, « High-valent iron(iv)oxo complexes of heme and non-heme ligands in oxygenation reactions », *Acc. Chem. Res.*, vol. 40, p. 522–531, 2007. 91

[219] M. Costas, K. Chen et L. Que, « Biomimetic nonheme iron catalysts for alkane hydroxylation », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 200-202, p. 517–544, 2000. 91

[220] H. Shitama et T. Katsuki, « Synthesis of metal-(pentadentate-salen)complexes : asymmetric epoxidation with aqueous hydrogen peroxide and asymmetric cyclopropanation », *Chem. Eur. J*, vol. 13, p. 4849–4858, 2007. 91

[221] A. Berkessel, M. Frauenkron, T. Schwenkreis, A. Steinmetz, G. Baum et D. Fenske, « Pentacoordinated manganese(iii) dihydrosalen complexes as biomimetic oxidation catalysts », *J. Mol. Cat A : Chem*, vol. 113, p. 321–342, 1996. 91

[222] F. Li, M. Wang, Chengbing, A. Gao, H. Chen et L. Sun, « Mono- and binuclear complexes of iron(ii) and iron(iii) with an N4O ligand : synthesis, structures and catalytic properties in alkane oxidation », *Dalton. Trans.*, p. 2427–2434, 2006. 91, 102

[223] M. Xie, D. A. Berges et M. J. Robins, « Efficient "dehomologation" of di-O-isopropylidenehexofuranose derivatives to give O-isopropylidenepentofuranoses by sequential treatment with periodic acid in ethyl acetate and sodium borohydride », *J. Org. Chem.*, vol. 61, p. 5178–5179, 1996. 92, 94, 151

[224] D. F. Ewing, G. Goethals, G. Mackenzie, P. Martin, G. Ronco, L. Vanbaelinghem et P. Villa, « Novel reversed cyclonucleoside analogues with a d-ribofuranose glycone », *Carb. Res.*, vol. 321, p. 190–196, 1999. 93, 96, 155

[225] A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff et R. D. Shah, « Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures », *J. Org. Chem.*, vol. 61, p. 3849–3862, 1996. 94

[226] A. F. Abdel-Magid et S. J. Mehrman, « A review on the use of sodium triacetoxyborohydride in the reductive amination of ketones and aldehydes », *Org. Proc. R & D*, vol. 10, p. 971–1031, 2006. 94

[227] L. Wei, J. Babich, W. C. Eckelman et J. Zubieta, « Rhenium tricarbonyl core complexes of thymidine and uridine derivatives », *Inorg. Chem.*, vol. 44, p. 2198–2209, 2005. 94

[228] L. Chen et D. F. Wiemer, « Tandem reduction-reductive alkylation of azido sugars », *Tet. Lett.*, vol. 4, p. 2705–2708, 2002. 94, 95

[229] H. Arjan, E. Boyd, G. S. Coumbarides, J. Eames, R. V. H. Jones, R. A. Stensonc, et M. J. Suggate, « An efficient synthesis of tetrasubstituted cyclohexyl-1,2-diamines », *Tet. Lett.*, vol. 46, p. 1921–1925, 2005. 94

[230] M. Yamashita, C. Takahashi et K. Seo, « Preparation of novel cyclophosphamide derivatives of sugars », *Heterocycles*, vol. 36, p. 651–654, 1993. 94

[231] S. M. Christensen, H. F. Hansen et T. Koch, « Molar-scale synthesis of 1,2:5,6-di-O-isopropylidene-α-D-allofuranose : DMSO oxidation of 1,2:5,6-di-O-isopropylidene-α-D-glucofuranose and subsequent sodium borohydride reduction », *Organic Process Research & Development*, vol. 8, p. 777–780, 2004. 96, 150

[232] J. C. Estevez, A. J. Fairbanks et G. W. Fleet, « Synthesis of tetrahydropyrans from sugar lactones », *Tetrahedron*, vol. 54, p. 13591–13620, 1998. 96

[233] F. Gallier, S. Peyrottes et C. Périgaud, « Ex-chiral-pool synthesis of β-hydroxyphosphonate nucleoside analogues », *Eur. J. Org. Chem.*, p. 925–933, 2007. 96

[234] B. Hathaway, *Comprehensive Coordination Chemistry*, chap. Copper, p. 533–750. Pergamon Press, New York, 1987. 99, 107, 110

[235] A. W. Addison, T. N. Rao, J. Reedijk, J. V. Rijn et G. V. Verschoor, « Synthesis, structure and spectroscopic properties of copper(ii) compounds containing nitrogen-sulfur donor ligands », *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, p. 1349–1356, 1984. 101

[236] A. Bencini et D. Gatteschi, *Inorganic Electronic structure and spectroscopy*, chap. Electron paramagnetic resonance spectroscopy, p. 93–161. John Wiley & Sons, New York, 1999. 107

[237] S. M. Cohen, « New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry », *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 11, p. 115–120, 2007. 113

[238] L. Ronconi et P. J. Sadler, « Using coordination chemistry to design new medicines », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 251, p. 1633–1648, 2007. 113

[239] C. X. Zhang et S. J. Lippard, « New metal complexes as potential therapeutics », *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 7, p. 481–9, 2003. 113, 118

[240] N. Farrell, « Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. An overview », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 232, p. 1–4, 2002. 113

[241] D. P. Riley, « Functional mimics of superoxide dismutase enzymes as therapeutic agents », *Chem. Rev.*, vol. 99, p. 2573–2588, 1999. 113, 114, 115, 117, 118

[242] « http ://www.activbiotics.com/ ». 113

[243] B. Halliwell et J. M. C. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medecine*, chap. 3 (et références incluses). 3rd ed., O.U.P, Oxford, 1999. 113, 114, 115

[244] B. H. J. Bielski, D. E. Campbell, R. L. Arudi et A. B. Ross, « Reactivity of perhydroxyl/superoxide radicals in aqueous solution », *J. Phys. Chem. Ref. Data*, vol. 14, p. 1041–1100, 1985. 114

[245] J. S. Valentine, D. L. Wertz, T. J. Lyons, L.-L. Liou, J. J. Goto et E. B. Gralla, « The dark side of dioxygen biochemistry », *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 2, p. 253–262, 1998. 114

[246] A. E. G. Cass, *Metalloproteins : Part 1 : metal proteins with redox roles*, chap. Superoxide dismutases, p. 121–156. Verlag Chemie GmbH, Sheffield, 1985. 115

[247] H.-D. Youn, E.-J. Kim, J.-H. Roe, Y. C. Hah et S.-O. Kang, « A novel nickel-containing superoxide dismutase from streptomyces spp. », *Biochem. J.*, vol. 318, p. 889–896, 1996. 115

[248] D. P. Barondeau, C. J. Kassmann, C. K. Bruns, J. A. Tainer et E. D. Getzoff, « Nickel superoxide dismutase structure and mechanism », *Biochemistry*, vol. 43, p. 8038–8047, 2004. 115

[249] P. R. Gardner, I. Raineri, L. B. Epstein et C. W. White, « Superoxide radical and iron modulate aconitase activity in mammalian cells », *J. Biol. Chem.*, vol. 270, p. 13399–13405, 1995. 115

[250] J. McCord et I. Fridovich, « Superoxyde dismutase - an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein) », *J. Biol. Chem.*, vol. 244, p. 6049–6053, 1969. 115, 120

[251] R. A. Weisiger et I. Fridovich, « Mitochondrial superoxide dismutase », *J. Biol. Chem.*, vol. 248, p. 4973–4976, 1973. 115

[252] D. Cabelli, D. P. Riley, J. A. Rodriguez, J. S. Valentine et H. Zhu, *Biomimetic Oxydations Catalysed by Transition Metal Complexes*, chap. Models of superoxide dismutases, p. 461–508. Imperial College Press, Londres, 2001. 115, 116

[253] C. K. Vance et A.-F. Miller, « Novel insights into the basis for *Escherichia coli* superoxide dismutase's metal ion specificity from Mn-substituted FeSOD and its very high E_m », *Biochemistry*, vol. 40, p. 13079–13087, 2001. 115

[254] G. E. Borgstahl, H. E. Parge, M. J. Hickey, W. F. Beyer, R. A. Hallewell et J. A. Tainer, « The structure of human mitochondrial manganese superoxide dismutase reveals a novel tetrameric interface of two 4-helix bundles », *Cell*, vol. 171, p. 107–118, 1992. 116, 117

[255] R. H. Holm, P. Kennepohl et E. I. Solomon, « Structural and functional aspects of metal sites in biology », *Chem. Rev.*, vol. 96, p. 2239–2314, 1996. 116

[256] S. Borman, « Superoxide dismutase mimetic developed », *Chem. & Eng. News*, p. 18, 1999. 117

[257] R. Krämer, « The pharmaceutical potential of manganese-based superoxide dismutase mimics », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 39, p. 4469–4470, 2000. 117

[258] D. Salvemini, C. M. amd Dennis P. Riley et S. Cuzzocrea, « Superoxide dismutase mimetics », *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 15, p. 439–447, 2002. 117

[259] G. B. Gerber, A. Léonard et P. Hantson, « Carcinogenicity, mutagenicity and teratogenicity of manganese compounds », *Crit. Rev. in Oncology/Hematology*, vol. 42, p. 25–34, 2002. 118

[260] M. J. Horsburg, S. J. Wharton, M. Karavailos et S. J. Foster, « Manganese : elemental defence for a life with oxygen ? », *Trends in Microbiol.*, vol. 10, p. 496–501, 2002. 118

[261] F. S. Archibald et I. Fridovich, « Manganese and defenses against oxygen toxicity in *Lactobacillus plantarum* », *J. Bacteriol.*, vol. 145, p. 442–451, 1981. 118

[262] K. Mizuno, M. M. Whittaker, H. P. Bächinger et J. W. Whittaker, « Calorimetric studies on the tight binding metal interactions of *Escherichia coli* manganese superoxide dismutase », *J. Biol. Chem.*, vol. 279, p. 27339–27344, 2005. 118

[263] D. P. Riley, P. J. Lennon, W. L. Neumann et R. H. Weiss, « Toward the rational design of superoxide dismutase mimics : mechanistic studies for the elucidation of substituent effects on the catalytic activity of macrocyclic manganese(ii) complexes », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 119, p. 6522–6528, 1997. 118

[264] K. Aston, N. Rath, A. Naik, U. Slomczynska, O. F. Schall et D. P. Riley, « Computer-aided design (CAD) of Mn(ii) complexes : superoxide dismutase mimetics with catalytic activity exceeding the native enzyme », *Inorg. Chem.*, vol. 40, p. 1779–1789, 2001. 118

[265] R. D'Agata, G. Grasso, G. Iacono, G. Spoto et G. Vecchio, « Lectin recognition of a new SOD mimic bioconjugate studied with surface plasmon resonance imaging », *Org. Biomol. Chem.*, vol. 4, p. 610–612, 2006. 118

[266] M. Baudry, S. Etienne, A. Bruce, M. Palucki, E. Jacobsen et M. B., « Salen-manganese complexes are superoxide dismutase-mimics », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 192, p. 964–968, 1993. 118

[267] S. R. Doctrow, K. Huffman, C. B. Marcus et B. Malfroy, « Salen-manganese complexes : combined superoxide dismutase/catalase mimics with broad pharmacological efficacy », *Adv. Pharmacol.*, vol. 38, p. 247–269, 1997. 118

[268] A. Puglisi, G. Tabbì et G. Vecchio, « Bioconjugates of cyclodextrins of manganese salen-type ligand with superoxide dismutase activity », *J. Inorg. Biochem*, vol. 98, p. 969–976, 2004. 118

[269] C. Policar, S. Durot, F. Lambert, M. Cesario, F. Ramiandrasoa et I. Morgenstern-Badarau, « New Mn(ii) complexes with an N/O coordination sphere from tripodal N-centered ligands-characterization from solid state to solution and reaction with superoxide in non-aqueous and aqueous media », *Eur. J. Inorg. Chem.*, p. 1807–1818, 2001. 119, 122, 188

[270] S. Durot, C. Policar, F. Cisnetti, F. Lambert, J.-P. Renault, G. Pelosi, G. Blain, H. Korri-Youssoufi et J.-P. Mahy, « Series of Mn complexes based on *N*-centered ligands and superoxide - reactivity in an anhydrous medium and SOD-like activity in an aqueous medium correlated to Mn(ii)/Mn(iii) redox potentials », *Eur. J. Inorg. Chem.*, p. 3513–3523, 2005. 119, 121, 122, 188

[271] F. Cisnetti, G. Pelosi et C. Policar, « Synthesis and superoxide dismutase-like activity of new manganese(iii) complexes based on tridentate N_2O ligands derived from histamine », *Inorg. Chim. Acta*, vol. 360, p. 557–562, 2007. 119

[272] F. Cisnetti, A.-S. Lefèvre, R. Guillot, F. Lambert, G. Blain, E. Anxolabéhère-Mallart et C. Policar, « A new pentadentate ligand forms both a di- and a mononuclear Mn(ii) complex : electrochemical, spectroscopic and superoxide dismutase activity studies », *Eur. J. Inorg. Chem.*, p. 4472–4480, 2007. 119

[273] S. Durot, F. Lambert, J.-P. Renault et C. Policar, « A pulse radiolysis study of catalytic superoxide radical dismutation by a manganese(ii) complex with an *N*-tripodal ligand », *Eur. J. Inorg. Chem.*, p. 2789–2793, 2005. 119, 120

[274] R. H. Weiss, A. G.Flickinger, W. J. Rivers, M. M. . Hardy, K. W. Aston, U. S. Ryan et D. P. Riley, « Evaluation of activity of putative superoxide dismutase mimics – direct analysis by stopped-flow kinetics », *J. Biol. Chem.*, vol. 268, p. 23049–23054, 1993. 120

[275] D. Zhang, D. H. Busch, P. L. Lennon, R. H. Weiss, W. L. Neumann et D. P. Riley, « Iron(iii) complexes as superoxide dismutase mimics : synthesis, characterization, crystal structure, and superoxide dismutase activity of iron(iii) complexes containing pentaaza macrocyclic ligands », *Inorg. Chem.*, vol. 37, p. 956–963, 1998. 120

[276] W. B. Greenleaf, J. P. Perry, A. S. Hearn, D. E. Cabelli, J. R. Lepock, M. E. Stroupe, J. A. Tainer, H. S. Nick et D. N. Silverman, « Role of hydrogen bonding in the active site of human manganese superoxide dismutase », *Biochemistry*, vol. 43, p. 7038–7045, 2004. 120

[277] M. Tamura, Y. Urano, K. Kikuchi, T. Higuchi, M. Hirobe et T. Nagano, « Superoxide dismutase activity of iron(ii) tpen complex and its derivatives », *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 48, p. 1514–1518, 2000. 120

[278] I. Fridovich, « Quantitative aspects of the production of superoxide anion radical by milk xanthine oxidase. », *J. Biol. Chem.*, vol. 245, p. 4053–4057, 1970. 120

[279] J. Butler, W. H. Koppenol et E. Margoliash, « Kinetics and mechanism of the reduction of ferricytochrome c by the superoxide anion », *J. Biol. Chem.*, vol. 257, p. 10747–10750, 1987. 122

[280] Z.-R. Liao, X.-F. Zheng, B.-S. Luo, L.-R. Shen, D.-F. Li, H.-L. Liu et W. Zhao, « Synthesis, characterization and SOD-like activities of manganese-containing complexes with *N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrakis(2'-benzimidazolylmethyl)-1,2-ethanediamine (EDTB) », *Polyhedron*, vol. 20, p. 2813–2821, 2001. 122

[281] M. Griffin, A. Muys, C. Noble, D. Wang, C. Eldershaw, K. Gates, K. Burrage et G. Hanson, « XSophe, a computer simulation software suite for the analysis of electron paramagnetic resonance spectra », *Mol. Phys. Rep.*, vol. 26, p. 60–84, 1999. 129

[282] G. Sheldrick, « SHELXS-97 program for crystal structure refinement ». Universität Göttingen, 1997. 130

[283] G. Sheldrick, « SHELXL-97 program for crystal structure refinement ». Universität Göttingen, 1997. 130

[284] L. J. Farrugia, « WINGX », *J. Appl. Cryst.*, vol. 32, p. 837–838, 1999. 130

[285] C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler et J. van de Streek, « Mercury : visualization and analysis of crystal structures », *J. Appl. Cryst.*, vol. 39, p. 453–457, 2006. 130

[286] A. Speck, « PLATON, a multipurpose crystallographic tool ». Utrecht Univerisity, 2001. 130, 187

[287] R. Jeanloz, H. G. Fletcher et C. S. Hudson, « 1,5-anhydroribitol », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 70, p. 4052–4054, 1948. 135

[288] R. Jeanloz, H. G. Fletcher et C. S. Hudson, « Some reactions of 2,3,4-tribenzoyl-β-d-ribopyranosyl bromide », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 70, p. 4055–4057, 1948. 135

[289] D. J. Lefeber, J. P. Kamerling et J. F. G. Vliegenthart, « Synthesis of streptococcus pneumoniae type 3 neoglycoproteins varying in oligosaccharide chain length, loading and carrier protein », *Chem. Eur. J.*, vol. 7, p. 4411–4421, 2001. 156

[290] C.-F. Lin, W.-D. Lu, I.-W. Wang et M.-J. Wu, « Synthesis of benzofuranones promoted via palladium-catalyzed reactions of aryl iodides [...] », *Synlett*, p. 2057–2061, 2003. 163

[291] R. D. Dowsing, J. F. Gibson, D. M. L. Goodgame, M. Goodgame et P. J. Hayward, « Determination of the stereochemistry of manganese(ii) complexes by electron spin resonance », *Nature*, vol. 219, p. 1037–1038, 1968. 176

[292] R. D. Dowsing, J. F. Gibson, M. Goodgame et P. J. Hayward, « Electron spin resonance studies of some manganese(ii) complexes with heterocyclic ligands », *J. Chem. Soc. A*, p. 187–193, 1969. 176

[293] E. J. Laskowski et D. N. Hendrickson, « Magnetic exchange interactions in transition-metal dimers. [...] Series of outer-sphere manganese dimers formed from trigonal-bipyramidal Mn(ii) complexes », *Inorg. Chem.*, vol. 17, p. 457–470, 1978. 176

[294] H. D. Flack, « On enantiomorph-polarity estimation », *Acta Cryst.*, vol. A39, p. 876–881, 1983. 179

[295] D. Cremer et J. A. Pople, « General definition of ring puckering coordinates », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 97, p. 1354–1358, 1975. 187

[296] J. C. A. Boeyens, « The conformation of six-membered rings. », *J. Cryst. Mol. Struct.*, vol. 8, p. 317–320, 1978. 187