



**Etude des propriétés de coordination de nouveaux
ligands macrocycliques vis-à-vis de cations métalliques
en vue de l'utilisation de leurs complexes pour l'imagerie
médicale nucléaire**

Nicolas Rollet

► **To cite this version:**

Nicolas Rollet. Etude des propriétés de coordination de nouveaux ligands macrocycliques vis-à-vis de cations métalliques en vue de l'utilisation de leurs complexes pour l'imagerie médicale nucléaire. Autre. Université de Bourgogne, 2011. Français. NNT : 2011DIJOS019 . tel-00674037

HAL Id: tel-00674037

<https://theses.hal.science/tel-00674037>

Submitted on 27 Feb 2012

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.

THESE

présentée

à l'Université de Bourgogne

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE BOURGOGNE

Mention : Chimie–Physique

par

Nicolas ROLLET

Maître ès Sciences

*Etude des propriétés de coordination de nouveaux ligands macrocycliques
vis-à-vis de cations métalliques en vue de l'utilisation de leurs complexes
pour l'imagerie médicale nucléaire*

Soutenue le 5 Juillet 2011 devant la commission d'examen :

MM. F. CHUBURU	Professeur à l'Université de Reims	Rapporteur
E. JAKAB TOTH	Directeur de Recherche au CNRS	Rapporteur
G. SERRATRICE	Professeur à l'Université de Grenoble	Examineur
J.-C. CHAMBRON	Directeur de Recherche au CNRS	Examineur
F. DENAT	Professeur à l'Université de Bourgogne	Directeur de thèse
M. MEYER	Chargé de Recherche au CNRS	Co-Encadrant

Avant-propos

Ce travail de recherche a été réalisé à l'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB-UMR5260) au sein du Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire pour la REcognition et la Séparation des métaux et des molécules (LIMRES).

Que Madame E. Jakab Tóth, Directeur de recherche CNRS au Centre de Biophysique Moléculaire d'Orléans, et Madame F. Chuburu, Professeur à l'Université de Reims, soient assurées de ma profonde reconnaissance pour avoir accepté la charge de rapporteurs de mon mémoire de thèse.

J'adresse mes plus sincères remerciements à Monsieur G. Serratrice, Professeur à l'Université Joseph Fourier de Grenoble pour l'honneur d'avoir examiné mon travail.

Je remercie très sincèrement Monsieur J.-C. Chambron, Directeur de recherche CNRS au Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire pour la REcognition et la Séparation des métaux et des molécules, pour avoir accepté la charge de président du jury et d'avoir jugé mon travail.

S'il m'est redevable de présenter mes travaux, c'est à Monsieur le Professeur F. Denat, Directeur de l'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne et Monsieur M. Meyer, Chargé de recherche au CNRS que je suis redevable. Par la confiance qu'ils m'ont témoignée en me recevant dans le laboratoire, ils m'ont permis de mener à bien ce travail. Que cette thèse soit l'assurance de ma profonde gratitude.

Je tiens également remercier le Centre National de la Recherche Scientifique ainsi que le Conseil Régional pour leur soutien financier.

Je remercie également Monsieur Y. Rousselin pour toutes les structures cristallographiques qu'il a résolues, Monsieur M. Soustelle, pour les analyses élémentaires, Mademoiselle C. Stern et Monsieur A. Tabard pour leur aide infiniment précieuse pour tous les problèmes informatiques rencontrés. De même, la société CheMatec SAS pour les produits fournis et leur sympathie : F. Boschetti, S. Martel et G. Paulin, ainsi que les membres de la

Plateforme d'Analyse Chimique et de Synthèse Moléculaire de l'Université de Bourgogne (PACSMUB) pour la réalisation des analyses par spectrométrie de masse.

Un très grand merci à Monsieur S. Brandès pour m'avoir initié aux joies de la spectroscopie RPE ainsi qu'à l'équipe d'électrosynthèse organométallique du laboratoire Architecture, Réactivité, Electrochimie et Catalyse Organométalliques (ARECO): Y. Mugnier, D. Lucas et S. Dal Molin Fournier pour leurs aides précieuses et leurs conseils avisés à la technique d'analyse électrochimique.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur T.-H. Vu pour son aide et la collaboration dans une bonne humeur toujours constante.

Je n'oublie pas d'associer à mes remerciements toutes les autres personnes du LIMRES qui ont su rendre mon quotidien agréable.

Enfin, je souhaite dédier ce travail à ma femme et à ma fille pour leur soutien et leur amour sans qui rien n'aurait été possible.

Table des matières

Introduction générale	7
Rappels Bibliographiques	21
I Les radionucléides.....	23
I.1 Les différentes sources de production.....	23
I.1.a Production de radioisotopes de gallium.....	25
I.1.b Production de radioisotopes d'indium.....	26
I.1.c Production de radioisotopes de cuivre	27
I.2 Aspects toxicologiques et thérapeutiques.....	28
I.2.a Le gallium.....	28
I.2.b L'indium.....	30
I.2.c Le cuivre	32
I.3 Métabolisme du radiopharmaceutique	34
II Familles de ligands envisagés en imagerie médicale.....	36
III Rappels concernant la chimie de coordination du gallium, de l'indium et du cuivre..	39
III.1 Aspects cristallographiques	40
III.1.a Généralités.....	40
III.1.b Complexes de gallium.....	44
III.1.c Complexes de l'indium	47
III.1.d Complexes de cuivre	50
III.2 Aspects thermodynamiques.....	57
III.2.a Généralités sur les équilibres en solution.....	57
III.2.b Rappels bibliographiques	58
III.3 Aspects spectroscopiques des complexes de gallium et d'indium	73
III.4 Aspects électrochimiques des complexes de cuivre	76
III.1 Aspects cinétiques	80
III.1.a Cinétique de formation	80
III.1.b Cinétique de dissociation	83
IV Choix des ligands modèles	88
Caractérisation physico-chimique des ligands modèles et de leurs complexes	
métalliques	91
I Caractérisation structurale des ligands modèles et de leurs complexes	94
I.1 Ligands modèles sous leurs formes protonées.....	94
I.2 Ligands modèles sous leurs formes neutres	97

I.3	Complexes métalliques.....	101
I.3.a	Synthèse des complexes métalliques.....	101
I.3.b	Complexes de gallium(III).....	101
I.3.c	Complexes d'indium(III).....	103
I.3.d	Complexes de cuivre(II).....	105
I.4	Discussion.....	114
II	Caractérisation thermodynamique.....	121
II.1	Résultats thermodynamiques des ligands à chaîne ouverte.....	122
II.1.a	Détermination des constantes de protonation des ligands EDTA ⁴⁻ et DPTA ⁵⁻	122
II.1.b	Etude des propriétés acido-basiques du ligand HBED ⁴⁻	124
II.2	Résultats thermodynamiques des ligands macrocycliques.....	137
II.2.a	Détermination des constantes de protonation des ligands modèles.....	137
II.2.b	Détermination des constantes de métallation des ligands modèles.....	139
II.3	Discussion.....	149
II.3.a	Protonation des ligands.....	149
II.3.b	Stabilité des complexes métalliques.....	151
III	Caractérisation spectroscopique des complexes métalliques.....	159
III.1	Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	159
III.1.a	RMN ¹ H et ¹³ C.....	159
III.1.b	RMN ⁷¹ Ga.....	165
III.1.c	RMN ¹¹⁵ In.....	168
III.2	Etude spectrophotométrique UV-visible des complexes de cuivre(II).....	170
III.3	Etude des complexes de cuivre(II) en solution par spectroscopie de résonance paramagnétique électronique (RPE).....	176
III.3.a	Principe de la spectroscopie RPE.....	176
III.3.b	Caractéristiques générales des spectres RPE du cuivre(II).....	177
III.3.c	Complexes dérivés du cyclène.....	179
III.3.d	Complexes dérivés de la tétraamine [13]aneN ₄	182
III.3.e	Complexes dérivés du cyclame.....	197
III.3.f	Discussion.....	213
IV	Caractérisation électrochimique des complexes de cuivre.....	217
IV.1	Principe.....	217
IV.2	Résultats.....	217
IV.3	Discussion.....	225
V	Cinétique de dissociation des complexes de cuivre.....	226
V.1	Résultats.....	227
V.2	Discussion.....	239

Conclusion générale	247
Partie expérimentale	253
I Potentiométrie	255
I.1 Réactifs utilisés	255
I.2 Matériel	256
I.3 Etalonnage des électrodes.....	256
I.4 Traitements des données	258
I.5 Calculs de spéciation.....	259
II Spectroscopie UV-visible	259
II.1 Titrages potentiométriques couplés à une détection spectrophotométrique.....	260
II.1.a Conditions expérimentales.....	260
II.1.b Traitement des données.....	260
II.2 Etude cinétique par spectrophotométrie UV-visible classique.....	261
II.2.a Conditions expérimentales.....	261
II.2.b Traitement des données.....	262
II.3 Etude cinétique par spectrophotométrie UV-visible à écoulement bloqué.....	263
II.3.a Matériel.....	263
II.3.b Conditions expérimentales.....	263
II.3.c Traitement des données.....	263
III Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	264
III.1 Matériel	264
III.2 Titrages potentiométriques suivis par spectroscopie RMN	264
III.2.a Conditions expérimentales.....	264
III.2.b Traitement des données.....	265
IV Spectroscopie de Résonance Paramagnétique Electronique (RPE).....	266
IV.1 Matériel	266
IV.2 Titrages potentiométriques suivis par spectroscopie RPE.....	267
IV.2.a Conditions expérimentales.....	267
IV.2.b Traitement des données.....	268
V Electrochimie.....	268
VI Spectroscopie Infrarouge	268
VII Spectrométrie de masse.....	269
VIII Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse	269
IX Chromatographie liquide couplée à une détection spectrophotométrique UV	269
X Analyses élémentaires.....	270
XI Diffraction des rayons X.....	270
XII Ligands modèles	271

XII.1	H ₃ NOTA•0,5H ₂ O.....	271
XII.2	H ₄ DOTA•1,5H ₂ O.....	272
XII.3	(H ₅ DO3AAM)Cl ₂ •2H ₂ O.....	272
XII.4	(H ₄ DO2A2AM)Cl ₂ •4H ₂ O.....	273
XII.5	DOTAM.....	273
XII.6	H ₄ TRITA•1,5H ₂ O.....	274
XII.7	(H ₆ TRI3AAM)Cl ₃ •H ₂ O.....	274
XII.8	(H ₅ TRI2A2AM)Cl ₃ •4H ₂ O.....	275
XII.9	TRITAM.....	275
XII.10	(H ₈ TETA)Cl ₄ •3,5H ₂ O.....	276
XII.11	(H ₇ TE3AAM)Cl ₄ •4H ₂ O.....	276
XII.12	(H ₆ TE2A2AM)Cl ₄ •2,5H ₂ O.....	277
XII.13	TETAM.....	277
XIII Purification des ligands sur résine cationique échangeuse d'ions.....		278
XIII.1	H ₃ DO3AAM•4H ₂ O.....	278
XIII.2	H ₂ DO2A2AM•4H ₂ O.....	279
XIII.3	H ₃ TE3AAM•4H ₂ O.....	279
XIII.4	H ₂ TE2A2AM•3H ₂ O.....	280
XIV Synthèse des complexes métalliques		280
XIV.1	Complexes de gallium(III)	280
XIV.1.a	Ga(NOTA).....	280
XIV.1.b	Ga(HDOTA).....	281
XIV.1.c	[Ga(HDO3AAM)]Cl.....	282
XIV.1.d	[Ga(DO2A2AM)]NO ₃	282
XIV.1.e	[Ga(HTRI3AAM)]Cl.....	283
XIV.1.f	[Ga(TRI2A2AM)]Cl.....	283
XIV.1.g	[Ga(HTE3AAM)]Cl.....	284
XIV.1.h	Ga(TE2A2AM).....	284
XIV.2	Complexes d'indium(III)	285
XIV.2.a	In(NOTA).....	285
XIV.2.b	In(HDOTA).....	285
XIV.2.c	In(DO3AAM).....	286
XIV.2.d	[In(DO2A2AM)]Cl.....	287
XIV.2.e	[In(DOTAM)]Cl ₃	287
XIV.2.f	In(TRI3AAM).....	288
XIV.2.g	[In(TRI2A2AM)]Cl.....	288
XIV.2.h	In(TE3AAM).....	289

XIV.2.i	[In(TE2A2AM)]Cl.....	289
XIV.3	Complexes de cuivre(II)	290
XIV.3.a	[Cu(H ₂ DO3AAM)]ClO ₄	290
XIV.3.b	[Cu(H ₂ DO2A2AM)](ClO ₄) ₂	290
XIV.3.c	[Cu(DOTAM)](ClO ₄) ₂	291
XIV.3.d	[Cu(H ₃ TRITA)]ClO ₄	292
XIV.3.e	[Cu(HTRI3AAM)].....	292
XIV.3.f	[Cu(TRI2A2AM)].....	293
XIV.3.g	[Cu(HTE3AAM)].....	293
XIV.3.h	[Cu(TE2A2AM)].....	294
Données Cristallographiques		295
I	Ligands.....	297
II	Complexes de gallium(III)	302
III	Complexe d'indium(III)	305
IV	Complexes de cuivre(II)	306

Introduction générale

L'émergence de l'imagerie médicale en tant que discipline scientifique est le résultat des progrès de la chimie, de la biologie, de la physique et de l'ingénierie. Notre travail de recherche s'inscrit dans le cadre de la convention tripartite (CNRS, Université de Bourgogne et Conseil Régional de Bourgogne) « 3MIM » (Marquage de Molécule par les Métaux pour l'Imagerie Médicale) adossé au GIE Pharmimage[®], dont le but est le développement et l'application de technologies d'imagerie médicale non invasives utilisées en milieu clinique et préclinique. Ce nouvel axe de recherche de l'ICMUB est soutenu par le Conseil Régional de Bourgogne et le CNRS dans le cadre du Contrat de Plan Etat-Région 2007–2013. Fédérant plusieurs laboratoires privés, académiques et hospitaliers, ce consortium pluridisciplinaire (oncologie, pharmacologie, biologie, chimie, nanotechnologie, informatique, physique, électronique...) vise la mise au point de traceurs et de biomarqueurs capables de diagnostiquer des pathologies et d'évaluer l'efficacité des traitements afin de sélectionner de nouvelles molécules actives. Le projet scientifique se décline selon trois axes stratégiques :

- Le développement de compétences spécifiques dans le domaine de la synthèse, du marquage de molécules et de l'étude des propriétés physico-chimiques des ligands modèles et de leurs complexes,
- Des recherches en instrumentation, traitement d'images et du signal,
- Le développement de l'imagerie sur des modèles précliniques dans la perspective de transfert en clinique.

Les progrès de l'imagerie médicale au cours des dernières décennies ont conduit à des avancées spectaculaires dans le domaine du diagnostique. La médecine moderne a en effet régulièrement recours à des techniques d'imagerie, que ce soit pour des raisons cliniques ou scientifiques. L'imagerie médicale désigne un ensemble de techniques non invasives permettant d'obtenir des informations sur des aspects internes de l'organisme. Ces différentes technologies d'imagerie médicale sont régulièrement utilisées afin d'établir un diagnostic précis, de préparer une opération chirurgicale, de contrôler les effets d'un traitement ou d'un acte chirurgical. Elles sont également de plus en plus sollicitées au niveau de la recherche médicale dans le but d'approfondir nos connaissances de l'anatomie et de la physiologie des organismes vivants, et plus particulièrement de l'être humain. On peut, en fonction des informations recherchées, classer les techniques d'imagerie en deux catégories :

- l'imagerie structurelle, qui renseigne sur l'anatomie des organes (volume, position, présence éventuelle de lésions, pathologies ...),

- l'imagerie fonctionnelle, qui permet d'obtenir des indications sur le fonctionnement de l'organisme (physiologie, métabolisme...).

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux potentiels de l'imagerie moléculaire. Par définition, cette technique permet la visualisation, la caractérisation et la mesure des processus biologiques au niveau moléculaire et cellulaire chez les humains et les autres systèmes vivants. Dans une seconde définition, les agents d'imagerie moléculaire sont des sondes utilisées pour visualiser, caractériser et mesurer les processus biologiques dans les systèmes vivants. Ces deux définitions ont été proposées par la Society of Nuclear Medicine (SNM) en 2007 afin de souligner la nature interdisciplinaire de ce domaine relativement nouveau. Les avantages liés à l'imagerie moléculaire sont d'une part une meilleure compréhension des processus biologiques et, d'autre part, le diagnostic précoce de tumeurs ou de maladies neurologiques, cardiovasculaires ou auto-immunes. Elle permet en outre d'accélérer le développement de nouvelles thérapies pour ces pathologies grâce à des tests précliniques et cliniques permettant l'optimisation des traitements. Pour parvenir à ses fins, l'imagerie médicale non invasive est fondée sur l'utilisation d'agents de contraste ou traceurs destinés à mettre en évidence un processus biologique donné. Ils peuvent être classés en deux catégories : les traceurs ciblant et les traceurs activables (Figure 1). Les premiers vont se fixer préférentiellement au niveau de cibles, alors que les seconds ne sont détectables qu'après avoir « réagi » avec la cible, ce qui permet de réduire le bruit de fond et améliore le contraste final. Par définition, le traceur ciblant est un agent de contraste lié à une molécule (biomarqueur) qui est reconnue ou qui reconnaît spécifiquement une cible biologique donnée (par exemple un traceur lié à un anticorps qui reconnaît une protéine exprimée en surface de certaines cellules). Tandis que le traceur activable est un agent de contraste inhibé et c'est l'action d'un processus biologique qui va restituer les propriétés permettant de le détecter (par exemple un traceur dont les propriétés physiques vont être modifiées par l'action d'une enzyme).

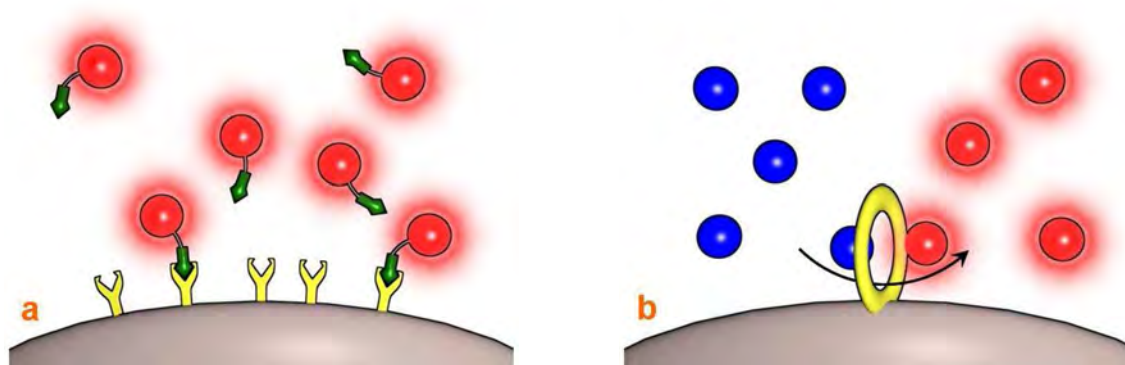


Figure 1 : Illustration des différents principes de traceurs. (a) Traceur ciblant. (b) Traceur activable.

Les méthodes d'imagerie non invasives sont donc des outils précieux dans le développement et la validation de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique. Ainsi, l'imagerie par résonance magnétique (IRM ou MRI, acronyme anglais de « Magnetic Resonance Imaging »), la γ -scintigraphie monophotonique (TEMP ou SPECT, acronyme anglais de « Single Photon Emission Computed Tomography ») et la tomographie par émission de positons (TEP ou PET, acronyme anglais de « Positron Emission Tomography ») sont désormais largement popularisées grâce à leur excellente résolution spatiale et/ou leur sensibilité (Tableau 1).

Tableau 1 : Résolution spatiale et sensibilité des principales techniques d'imagerie médicale utilisées en milieu clinique.

Technique d'imagerie	Résolution spatiale	Sensibilité
Computed Tomographie (CT-scan)	50 μm	10^{-3} M
IRM	100 μm	10^{-5} M
Bioluminescence	1–3 μm	10^{-8} M
SPECT, PET	> 1 mm	10^{-9} – 10^{-12} M

Le principe de la scintigraphie SPECT repose sur l'émission de rayons γ générés par désintégration de la source radioactive injectée au patient. Le radioisotope sert « d'émetteur » et renseigne sur la localisation de la molécule vectrice (anticorps, peptides, protéines spécifiques). La durée de demi-vie $T_{1/2}$ du radioisotope doit être assez longue pour permettre de suivre les processus physiologiques d'intérêt, mais assez courte pour limiter l'irradiation interne du patient. L'énergie des photons γ émis doit être suffisante pour traverser les tissus

vivants, mais doit être suffisamment faible pour pouvoir être détectée commodément (entre 100 et 200 keV). Les images sont collectées sous plusieurs angles par un détecteur externe rotatif, appelé γ -caméra à scintillation. Selon le type d'examen envisagé, sa durée varie de manière importante. En effet, en fonction du laps de temps nécessaire au traceur pour atteindre la cible souhaitée, il faudra attendre de quelques minutes à plusieurs heures avant de pouvoir commencer l'enregistrement des images. Ainsi, faut-il compter de 2 à 3 h entre l'injection du traceur et l'acquisition des images pour une scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc mais seulement 20 min pour celle de la thyroïde, tandis que le délai varie entre 48 et 72 h pour une scintigraphie au ^{67}Ga .

Tout comme la SPECT, la PET est un outil d'exploration fonctionnelle *in vivo* dont la mise en œuvre est lourde, mais grâce à son extrême sensibilité, les limites de détection atteignent des concentrations de l'ordre de la picomole par mL. Elle permet des études du métabolisme et de pharmacocinétique avec quelques microgrammes de traceur. Ainsi, la PET n'engendre que des effets secondaires mineurs sans atteindre un niveau d'effets cliniques indésirables et un seuil de tolérance après l'administration intraveineuse décent. Les isotopes employés émettent tous des particules β^+ , encore appelées positons, qui possèdent une masse identique à celle de l'électron mais dont la charge est opposée. Cette émission est isotrope et proportionnelle à l'activité, donc à la concentration locale du traceur. Le positon parcourt quelques millimètres dans la matière, en fonction de son énergie maximale d'émission, avant d'interagir avec un électron. La paire électron/positon, dont l'énergie au repos est de 1,022 MeV, s'annihile en émettant simultanément deux photons γ d'énergie identique (511 keV) dans deux directions quasi opposées, selon le principe de la conservation de la quantité de mouvement. En pratique, la taille des détecteurs et la quantité d'évènements collectés ne permettent pas de déceler cette dispersion angulaire et les directions sont considérées comme opposées. L'ordre de grandeur de la durée des processus est inférieur à 10^{-21} s pour la désintégration β^+ . Ensuite, le temps mis par un photon γ pour atteindre le détecteur est de 1,5 ns lorsque l'interaction a lieu au centre d'un tunnel de 90 cm de diamètre d'un tomographe pour corps entier.

Les imageries SPECT et TEP sont fondées respectivement sur l'émission de rayons γ et de positons par un radionucléide dont la forme chimique et la durée de vie doivent être convenablement choisies. Parmi l'ensemble des radionucléides disponibles, tous ne sont pas retenus et utilisés en médecine nucléaire. Cette sélection (Tableau 2 et Tableau 3) est imposée par les caractéristiques physiques et nucléaires des isotopes, telles que le temps de demi-vie

ou le type de rayonnement et par la chimie de coordination du métal (stabilité, degré d'oxydation...).

Tableau 2 : Caractéristiques des principaux radionucléides utilisés en milieu clinique pour les diagnostics.¹⁻³

Radionucléides	Temps de $\frac{1}{2}$ vie (h)	Radiation	Principales émissions (keV)	Techniques d'imagerie
^{67}Ga	78,1	CE γ	91, 93, 185, 296, 388	SPECT
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,0	CI γ	140, 143	SPECT
^{97}Ru	69,1	CE γ	216, 325	SPECT
^{111}In	67,3	CE γ	172, 245	SPECT
^{123}I	13,3	CE γ	159	SPECT
^{11}C	0,3	CE β^+	980	PET
^{13}N	0,2	CE β^+	1190	PET
^{15}O	0,03	CE β^+	1700	PET
^{18}F	1,8	CE β^+	635	PET
^{64}Cu	12,9	CE β^+ β^-	656 573	PET
^{68}Ga	1,1	CE β^+	770, 1880	PET
^{77}Br	57,0	CE β^+	239, 521	PET
^{86}Y	14,7	CE β^+	1043, 1248, 1603, 2019, 2335	PET
^{124}I	108	CE β^+	790, 1530, 2130	PET

CE : Capture d'électrons, CI : Conversion Interne.

Cette dépendance en radioisotopes difficiles à produire rend malheureusement cette technique SPECT plus onéreuse que son homologue PET. De plus, l'utilisation de sources radioactives requiert des mesures de sécurité et de gestion des déchets particulières.

Tableau 3 : Caractéristiques des principaux radionucléides utilisés en milieu clinique pour les thérapies.¹⁻³

Radionucléides	Temps de $\frac{1}{2}$ vie (h)	Radiation	Principales émissions (keV)
^{47}Sc	81,8	β^- γ	439, 600 159
^{67}Cu	61,5	β^- γ	183, 395, 484, 577 91, 93, 185
^{90}Y	64,1	β^- γ	2288 /
^{109}Pd	13,4	β^- γ	1028 88
^{131}I	193,2	β^- γ	336, 607 364
^{186}Re	118,2	β^- γ	300, 933, 1071 137
^{188}Re	16,9	β^- γ	1937, 2128 155
^{140}La	40,3	β^- γ	1150, 1365, 1680, 2164 1596
^{169}Er	240,0	β^- γ	332, 340 340
^{212}Bi	1,0	α β^- γ	5770, 6050, 6090 2250 727

En imagerie SPECT, les radioéléments couramment employés sont le technétium 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), et l'iode 123 (^{123}I). Pour la PET, les éléments utilisés ont une durée de demi-vie inférieure à 2 heures : il s'agit du carbone 11 (^{11}C), de l'azote 13 (^{13}N), de l'oxygène 15 (^{15}O), et du fluor 18 (^{18}F). Le gallium 67 (^{67}Ga) et l'indium 111 (^{111}In) de périodes plus longues, peuvent être avantageusement substitués au technétium 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) pour l'imagerie SPECT, tandis que pour la technique PET, l'utilisation des radioéléments tels que le cuivre 64 (^{64}Cu) et le gallium 68 (^{68}Ga) peut être envisagée.

A ce jour, le principal traceur utilisé en PET est le 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose qui correspond à une molécule de glucose dans laquelle le groupement hydroxyle en position 2 est remplacé par un atome de fluor radioactif (^{18}F -FDG). Ce marquage nécessite une rapidité d'exécution dans la synthèse chimique. L'administration de ce traceur permet de suivre le métabolisme du glucose et de localiser ainsi les cellules fortement consommatrices de ce sucre telles que les cellules tumorales.

Dans le domaine de la radiothérapie métabolique, l'iode 131 (^{131}I) est couramment prescrit pour le traitement des cancers thyroïdiens, alors que l'yttrium 90 (^{90}Y), le rhénium 186 (^{186}Re) et l'erbium 169 (^{169}Er) sont indiqués dans les synoviorthèses (affections inflammatoires articulaires). L'yttrium 90, émetteur β^- pur de haute énergie, chélaté directement par les chaînes peptidiques d'un anticorps est utilisé dans le traitement des lymphomes (Zevalin[®] Schering, Cis Bio International). Enfin les isotopes du rhénium, notamment le rhénium 188 (^{188}Re), voient leur utilisation en recherche progresser.

Afin d'atteindre la cible d'intérêt (tumeurs primaires, métastases), la molécule émettrice du signal radioactif doit être associée à un vecteur biologique tel qu'une protéine, un peptide, une vitamine, un sucre, un nucléotide, un anticorps ou une nanoparticule pour former un radiopharmaceutique (Figure 1). C'est pourquoi, les ligands bifonctionnels doivent posséder d'une part un site de complexation qui permet de fixer le radioélément et, d'autre part, un site d'ancrage pour assurer le couplage avec la biomolécule vectrice (Figure 2). Le vecteur et le complexe sont liés de manière covalente par l'intermédiaire d'un espaceur. Celui-ci a pour rôle de modifier, si nécessaire, les propriétés pharmacocinétiques. L'agent chélateur doit être capable de former un complexe stable et inerte dans les conditions biologiques, aussi bien avec l'élément considéré qu'avec l'ensemble de ses descendants générés par désintégration avant l'élimination totale de l'organisme.

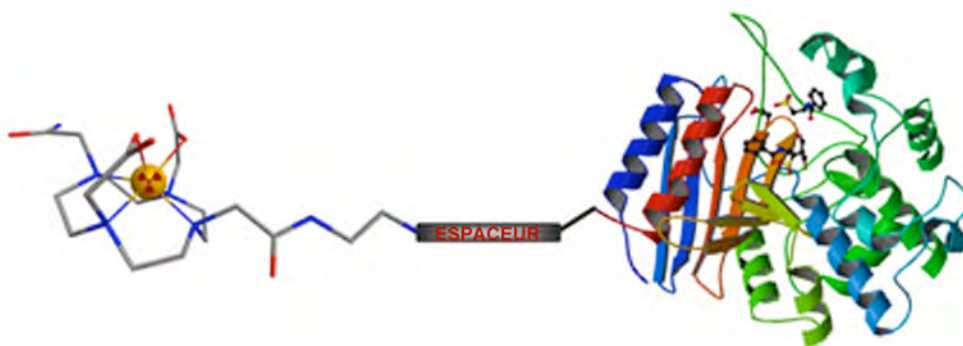


Figure 2 : Principe de marquage à l'aide d'un agent chélateur bifonctionnel.

L'application des radiopharmaceutiques et des technologies d'imagerie médicale a transformé le processus de mise au point et de découverte de médicaments en offrant un moyen d'évaluer l'efficacité d'une nouvelle substance pour un rapport coût/efficacité moindre. De plus, elle permet aux entreprises pharmaceutiques de réduire le temps nécessaire pour lancer de nouvelles thérapies sur le marché. Enfin, l'impact de l'imagerie moléculaire sur la médecine clinique non invasive a été important, car elle permet à un médecin de diagnostiquer la maladie d'un patient, prescrire un traitement et de surveiller l'efficacité de ce traitement. Ces techniques d'imagerie médicale et biomédicale, qui sont au cœur de l'activité du consortium scientifique Pharmimage[®], sont dites non invasives et non traumatisantes, bien qu'elles nécessitent l'injection de traceurs ou d'agents de contraste afin de mettre en évidence la présence de lésions ou de pathologies. En dehors de cette injection, aucun prélèvement (biopsie), ni aucune atteinte des barrières de l'organisme n'est nécessaire à sa mise en œuvre. Les agents de contraste couramment utilisés dans les différentes modalités d'imagerie sont détaillés ci-après.

Le choix de la stratégie à employer va dépendre des propriétés thermodynamiques et cinétiques du complexe ainsi que des conditions de couplage sur la protéine. Parmi les chélateurs les plus prisés, il convient de mentionner le rôle prépondérant occupé par les acides polyaminocarboxyliques linéaires et macrocycliques dérivés respectivement du EDDA²⁻, du DTPA⁵⁻ et du DOTA⁴⁻. A titre illustratif, nous pouvons évoquer ici le cas du conjugué [¹¹¹In]DTPA-[D-Phe¹]-octréotide (Figure 3). Plus connu sous sa dénomination commerciale OctreoScan[®] produit par Mallinckrodt Diagnostica, il permet de diagnostiquer par imagerie SPECT les tumeurs gastro-entéro-pancréatiques, neuro-endocrines et carcinoïdes qui possèdent des récepteurs de la somatostatine.⁴⁻⁸ Actuellement, ce radiopharmaceutique remplace le [¹²³I]-[D-Phe-Tyr³]-octréotide dont l'utilisation a été abandonnée du fait de la difficulté du marquage et de l'importance de son accumulation hépatique.

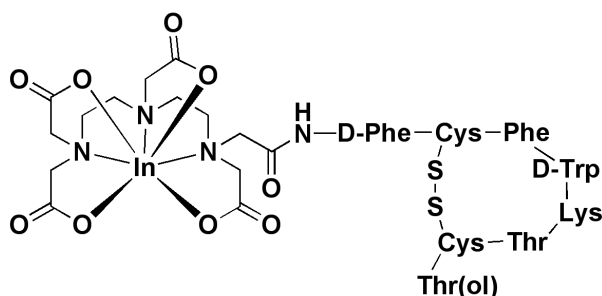


Figure 3 : Formule de l'OctreoScan[®] ou [¹¹¹In]DTPA-[D-Phe¹]-octréotide.

Un autre exemple de produit commercial est le DOTATOC[®], qui associe quant à lui un ligand macrocyclique dérivé du DOTA⁴⁻ à l'octréotide (Figure 4).^{5,9,10} Ce radiopharmaceutique marqué au gallium 68 permet de détecter les récepteurs de la somatostatine par la technique d'imagerie PET.^{8,11}

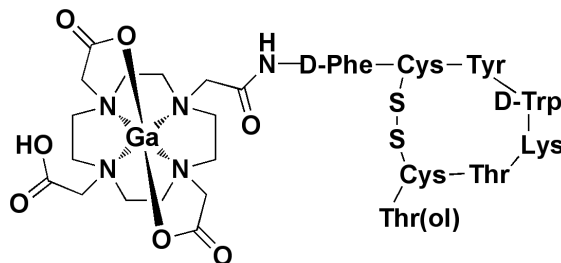


Figure 4 : Formule du DOTATOC[®] ou [⁶⁸Ga]DOTA-[D-Phe-Tyr³]-octréotide.

Les radiopharmaceutiques marqués au technétium 99m montrent des résultats intéressants dans le diagnostic des cancers pulmonaires. Parmi ceux qui semblent les plus prometteurs, on trouve le [^{99m}Tc](EDDA/HYNIC)-[D-Phe-Tyr³]-octréotide (Figure 5).^{8,12-16}

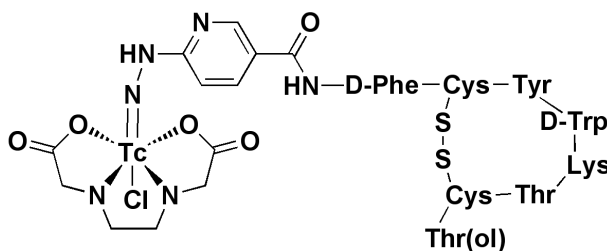


Figure 5 : Formule du [^{99m}Tc](EDDA/HYNIC)-[D-Phe-Tyr³]-octréotide.

Par ailleurs, les dérivés de l'octréotide ne sont pas les seuls vecteurs biologiques utilisés en imagerie et en immunothérapie. A ce jour, il existe un panel d'autres vecteurs comme les anticorps monoclonaux.¹⁷

Le nombre d'articles décrivant la production ou l'utilisation de radionucléides à des fins médicales, continue de croître rapidement. De nombreux articles de recherche, de mises au point et d'ouvrages ont été publiés couvrant certains aspects de la production, de la chimie de coordination ou de l'application des radionucléides.^{2,3,5,10,18-24} De nombreux travaux impliquant des ligands polyazotés linéaires ou cycliques ont été entrepris, mais le choix des ligands n'a que rarement été étayé par une caractérisation structurale, thermodynamique et cinétique complète de leurs propriétés de coordination.^{6,12,25-27}

L'étude de nouveaux agents pharmaceutiques chélatant les cations métalliques comme le cuivre, le gallium ou l'indium a été orientée vers la préparation d'espèces de plus en plus stables, afin d'éviter les réactions de transmétallation et de transchélation. Les

tétraazamacrocycles sont de bons candidats pour l'application visée. En effet, leur capacité à complexer un ion ciblé peut être modulée par la taille du cycle carboné et la nature des substituants fixés sur les atomes d'azote. Les nouvelles séries de ligands macrocycliques, synthétisées récemment au sein du LIMRES par l'équipe du Pr Denat en utilisant les méthodes de *N*- et/ou *C*-fonctionnalisation sélective, sont des cibles privilégiées pour préparer des agents bifonctionnels possédant une haute affinité vis-à-vis des cations considérés (Cu^{2+} , Ga^{3+} , In^{3+}). Si la synthèse à façon de ligands macrocycliques ne constitue plus à l'heure actuelle un verrou technologique,²⁸⁻³² il convient néanmoins d'optimiser la structure de l'agent chélatant bifonctionnel en fonction du radiométal choisi en faisant varier la nature et/ou la position (*N*- et/ou *C*-fonctionnalisation) des bras coordinants et du site de couplage au vecteur biologique.

Après avoir rappelé quelques généralités concernant les radionucléides visés, nous exposerons dans la première partie de ce mémoire différents aspects de la chimie de coordination de ces éléments qui sont pertinents compte tenu de l'application.

Au cours de ce travail, nous nous sommes efforcés de caractériser les complexes de cuivre(II), de gallium(III) et d'indium(III) avec divers macrocycles dont les structures sont présentées à la Figure 6.

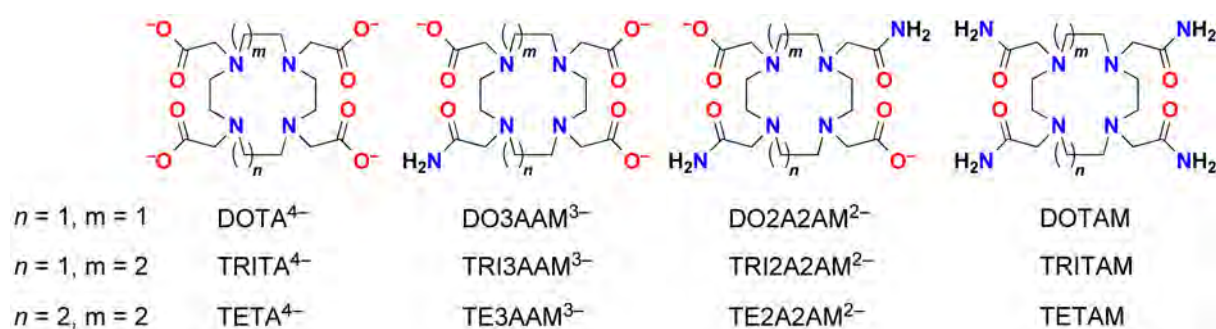


Figure 6 : Ligands tétraazamacrocycliques modèles étudiés.

L'objet de ces travaux est l'étude physico-chimique de ligands modèles *N*-fonctionnalisés en série tétraazamacrocyclique afin d'évaluer l'impact du remplacement d'un ou de deux groupes acétate par une fonction acétamide lors de la conjugaison du macrocycle au vecteur biologique via un bras de coordination (Figure 3 et Figure 4). Tout d'abord, nous nous sommes appliqués à synthétiser et à isoler les complexes métalliques formés avec les ions ciblés (Cu^{2+} , Ga^{3+} , In^{3+}) dans le but de les caractériser par différentes méthodes spectroscopiques (RMN, RPE, UV-visible, IR, MS-ESI) ainsi que par diffraction des rayons X. Après avoir discuté de la géométrie adoptée par les différents complexes à l'état solide et

en solution, nous aborderons les études thermodynamiques en phase aqueuse. Les constantes de formation des complexes avec les isotopes naturels du Cu^{2+} , Ga^{3+} et In^{3+} , ainsi qu'avec quelques cations métalliques biologiquement importants tels que le Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} et Zn^{2+} ont été mesurées. Par ailleurs, les potentiels redox des complexes de cuivre(II) ont été déterminés dans l'optique d'identifier ceux qui ne sont pas susceptibles d'être réduits par les réducteurs physiologiques. Ces études à l'équilibre ont ensuite été complétées par une étude cinétique. Ce travail a révélé une complexation rapide de l'ion Cu^{2+} par les macrocycles étudiés à différents pH et des mécanismes de dissociation en milieu acide similaires, suivant la substitution des atomes d'azote du squelette macrocyclique. L'ensemble des paramètres cinétiques et les mécanismes de dissociation des différents complexes de cuivre(II) seront présentés en confrontant nos résultats à ceux de la littérature.

Ce travail présentera le fonctionnement, les avantages et les inconvénients des différents agents chélateurs composant les radiopharmaceutiques. Par le biais de l'ensemble des résultats thermodynamiques, électrochimiques, structuraux et spectroscopiques, on mettra en exergue les meilleurs candidats pour complexer sélectivement les cations métalliques suivant l'application envisagée, dans le but d'être couplés à un vecteur biologique, puis testés *in vivo* par d'autres équipes du consortium Pharmimage®.

Chapitre I

Rappels Bibliographiques

I Les radionucléides

I.1 Les différentes sources de production

La disponibilité de radioisotopes purs est essentielle pour le développement de produits radiopharmaceutiques dans le but de pratiquer de l'imagerie de diagnostique efficace et de la radiothérapie. Alors que la production de radioéléments comme le cuivre, le gallium et l'indium nécessite une compréhension approfondie des schémas de désintégration (Figure 7) et des réactions nucléaires, leur mise en œuvre suppose une connaissance intime de leur chimie de coordination en solution aqueuse. Dans cette partie, seules les différentes sources de production des radionucléides visés seront exposées (Tableau 4 et Tableau 5).

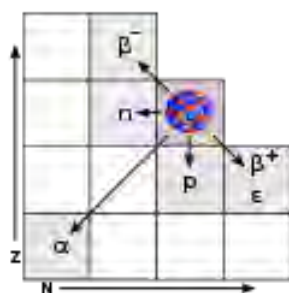


Figure 7 : Schématisation des différents types de désintégration d'un radionucléide (Z = numéro atomique et N = nombre de neutrons).

Tableau 4 : Principales caractéristiques des radionucléides émetteurs β^+ considérés dans ce travail en vue de leur utilisation en imagerie PET.^{1,3}

Isotope	$T_{1/2}$ (h)	Méthode de production	Mode de désintégration	E_{β^+} (keV)	E_{γ} (keV)
^{64}Cu	12,7	Cyclotron, $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$	CE (41 %)		
			β^+ (19 %)	656	
			β^- (40 %)	573	
^{68}Ga	1,1	Générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	CE (10 %)		4000
			β^+ (90 %)	770, 1880	

CE : Capture d'électrons

Tableau 5 : Principales caractéristiques des radionucléides émetteurs γ et β^- considérés dans ce travail en vue de leur utilisation en imagerie SPECT.^{1,3}

Isotope	$T_{1/2}$ (h)	Méthode de production	Mode de désintégration	E_{β^-} (keV)	E_{γ} (keV)
^{67}Cu	62,0	Accélérateur $^{67}\text{Zn}(n,p)^{67}\text{Cu}$	β^- (100 %)	91, 93, 185	577, 484, 395
^{67}Ga	78,3	Cyclotron $^{67}\text{Zn}(p,xn)^{67}\text{Ga}$, $^{67}\text{Zn}(d,2n)^{67}\text{Ga}$, $^{64}\text{Zn}(^4\text{He},n)^{67}\text{Ga}$ ou $^{65}\text{Cu}(^4\text{He},2n)^{67}\text{Ga}$	CE (100 %)		91, 93, 185, 296, 388
^{111}In	67,9	Cyclotron, $^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$	CE (100 %)		172, 245

CE : Capture d'électrons

Les méthodes de production diffèrent par leur technique, suivant les radionucléides désirés. Pour l'obtention d'un radionucléide, la convention d'écriture $^A_Z\text{E}(x,y)^{A'}_{Z'}\text{E}'$ est utilisée pour représenter sa voie de production, où ^A_ZE , x , y et $^{A'}_{Z'}\text{E}'$ désignent respectivement l'élément cible, la particule incidente, la particule émise et l'élément produit par la réaction.

Le mécanisme de production des radioéléments peut être induit par bombardement à l'aide de particules chargées de haute énergie (1 à 100 MeV). Cette méthode de production demande donc l'utilisation d'un cyclotron (Tableau 4 et Tableau 5). Dans certaines réactions nucléaires, un faisceau de deutérons qui frappe le matériau cible peut être utilisé. Les éléments produits émettent alors soit un ou plusieurs neutrons (d,xn), soit un ou plusieurs protons (d,xp). Dans un autre type de réactions nucléaires, la technique employée est l'irradiation d'un matériau cible par un faisceau de protons. Les noyaux produits émettent soit un ou plusieurs neutrons (p,xn), soit un ou plusieurs protons (p,xp).

Dans d'autres cas, la production des radionucléides peut être envisagée par une activation neutronique (n, γ). Cette technique induit la capture d'un électron par l'élément cible puis l'énergie excédentaire est libérée sous la forme d'un rayonnement γ . L'inconvénient de cette voie de production est que le radionucléide obtenu est un isotope de l'élément de départ qui ne peut être séparé du produit de la réaction nucléaire.

1.1.a Production de radioisotopes de gallium

Trois radioisotopes de gallium possèdent des propriétés adaptées à leur utilisation en tant que produits radiopharmaceutiques. Le ^{67}Ga , émetteur γ , peut être employé en imagerie SPECT, tandis que les isotopes ^{66}Ga et ^{68}Ga sont des émetteurs de positons propices à l'imagerie PET.

Le gallium 67 ($T_{1/2} = 78,3 \text{ h}$; CE = 100 % ; $E_{\gamma} = 93,3 \text{ keV}$ (37 %) ; $E_{\gamma} = 184,6 \text{ keV}$ (20,4 %) ; $E_{\gamma} = 300,2 \text{ keV}$ (16,6 %)) est produit à l'aide d'un cyclotron par bombardement d'une cible de cuivre ou de zinc soit avec des protons selon la réaction $^{67}\text{Zn}(p,xn)^{67}\text{Ga}$,^{33,34} des deutérons selon la réaction $^{67}\text{Zn}(d,2n)^{67}\text{Ga}$ ³⁵ ou avec des particules α selon les réactions $^{64}\text{Zn}(^4\text{He},n)^{67}\text{Ga}$ ou $^{65}\text{Cu}(^4\text{He},2n)^{67}\text{Ga}$.^{33,36} Il peut être également produit en utilisant une cible tandem $^{\text{Nat}}\text{Ge}-^{\text{Nat}}\text{Zn}$, la séparation de l'isotope ^{67}Ga du matériau cible étant réalisée par un lavage acide suivi d'une purification chromatographique pour atteindre un niveau de pureté élevé du radionucléide.³⁶ Dans certains cas, la présence de fer dans les cibles peut être problématique, mais l'utilisation d'un agent réducteur tel que TiCl_3 peut résoudre ce problème de contamination.³⁷ Récemment, le ^{67}Ga a été produit par irradiation d'une cible composée de feuilles de cobalt naturel par les ions $^{11}\text{B}^{4+}$ (52 MeV) et $^{12}\text{C}^{6+}$ (73 MeV) selon l'une des réactions suivantes : $^{59}\text{Co}(^{11}\text{B},3n)^{67}\text{Ge}$ ou $^{59}\text{Co}(^{12}\text{C},4n)^{67}\text{As}$.³⁸ Les produits ^{67}Ge et ^{67}As sont des radionucléides à vie courte qui se désintègrent rapidement en ^{67}Ga . La séparation de la matière cible est réalisée par extraction liquide-liquide au moyen de solutions d'acide concentrée et de trioctylamine (TOA), qui est ensuite désextraite à l'aide d'une solution basique de DTPA⁵⁻ ou d'EDTA⁴⁻. Alternativement, le Ga^{3+} a été isolé du matériau cible de cobalt par des alginates qui sont des polymères d'origine naturelle extraits de microalgues, de crevettes, de crabes ou des champignons, connus pour chélater les ions métalliques.^{39,40} Près de 90 % du Ga^{3+} est retenu dans la matrice polymère, tandis que le cobalt est éliminé de la colonne en utilisant une solution aqueuse de NaNO_2 . L'isotope de gallium est ensuite récupéré par élution en utilisant une solution d'acide chlorhydrique 0,1 M. La solution de Ga^{3+} est ainsi obtenue avec une excellente pureté qui est appropriée pour les applications visées. Cependant, les radiopharmaceutiques à base de ^{67}Ga ont été remplacés par le ^{18}F -FDG dans de nombreux centres médicaux équipés de scanners PET.⁴¹

Le gallium 68 ($T_{1/2} = 67,71 \text{ min}$; $\beta^+ = 90 \%$; $E_{\beta^+ \text{max}} = 1,9 \text{ MeV}$; CE = 10 % ; $E_{\gamma \text{max}} = 4,0 \text{ MeV}$) est un métal radioactif important, émetteur de positons qui est produit par capture d'électrons par la désintégration de son radionucléide parent, le ^{68}Ge

($T_{1/2} = 270,95$ j).⁴² Le ^{68}Ga peut être produit à partir d'un générateur compact qui contient ce radionucléide parent. Le système générateur de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ fournit une source continue de $^{68}\text{Ga}^{3+}$ pendant environ 1 an. La technique a été optimisée de manière poussée et de nombreux systèmes commerciaux sont disponibles à ce jour.⁴³⁻⁴⁵ La société Cyclotron Co. (Obninsk, Russie) a récemment mis sur le marché un générateur à base de TiO_2 , qui peut contenir de 370 à 18500 MBq de ^{68}Ge .⁴² Le gallium est élué avec une solution d'acide chlorhydrique 0,1 M pour fournir à l'utilisateur une solution de $^{68}\text{GaCl}_3$. Ce système comporte néanmoins des inconvénients, notamment l'utilisation de ^{68}Ge , une consommation d'un grand volume d'éluant, une concentration d'acide élevée et la présence d'impuretés métalliques telles que Ti^{4+} , Fe^{3+} et Zn^{2+} . Cela peut donc engendrer des difficultés lors du marquage des radiopharmaceutiques au $^{68}\text{Ga}^{3+}$. Pour contourner ces difficultés, plusieurs groupes de recherche ont exploré des protocoles de purification à l'aide de résines échangeuses d'anions et de microchromatographies par échange de cations et de fractionnement.⁴⁵⁻⁴⁷

1.1.b Production de radioisotopes d'indium

La production, la purification et l'application de radioisotopes d'indium en médecine nucléaire sont des domaines de recherche très actifs. Bien que de nombreux travaux impliquent l'utilisation de ^{110}In , $^{110\text{m}}\text{In}$ et $^{114\text{m}}\text{In}$,^{7,48,49} nous nous concentrerons ci-après sur l'isotope 111, car ce radionucléide est le plus largement utilisé et étudié en imagerie SPECT.

L'indium 111 ($T_{1/2} = 67,8$ h ; CE = 100 % ; $E_\gamma = 172$ keV ; $E_\gamma = 245$ keV) est produit commercialement en irradiant diverses cibles de cadmium naturel par un faisceau de protons énergétiques selon les réactions $^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$ et/ou $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$. Cette méthode de production est la plus utilisée.⁵⁰ Ce radioisotope peut être séparé du cadmium par chromatographie d'échange d'ions ou extraction liquide-liquide, les deux techniques ayant des rendements similaires. Par ailleurs, l'isotope ^{111}In peut être également produit dans un accélérateur en irradiant une cible de rhodium avec un faisceau d'ions $^{12}\text{C}^{6+}$ (73 MeV) ou d'argent par des ions $^{11}\text{B}^{4+}$ (52 MeV) selon la réaction nucléaire $^{107,109}\text{Ag}(^{11}\text{B},3pn)^{111}\text{In}$.⁵¹ L'indium est récupéré par dissolution avec une solution d'acide nitrique et chlorhydrique 1 mM contenant un catalyseur de transfert de phase (Aliquat-336). Une étape d'extraction est réalisée à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1 M et de trioctylamine 0,1 M (TOA) dans le but de séparer l'indium des autres impuretés telles que $^{116,117}\text{Te}$ et $^{116,116\text{m},117}\text{Sb}$ qui restent dans la phase aqueuse. La phase organique riche en $^{111}\text{In}^{3+}$ est désextraite à l'aide d'une solution basique d'EDTA 0,1 M.

I.1.c Production de radioisotopes de cuivre

La production de radioisotopes de cuivre a été un domaine de recherche intense, car les nombreux radioisotopes du cuivre offrent une variété de demi-vies et des énergies de désintégration appropriées à l'imagerie médicale pour le diagnostic de pathologies (PET et SPECT) et à la radiothérapie.

Le meilleur candidat envisagé pour l'utilisation en tomographie PET est le radionucléide ^{64}Cu ($T_{1/2} = 12,7 \text{ h}$; $\beta^+ = 19 \%$; $E_{\beta^+ \text{max}} = 656 \text{ keV}$; $\beta^- = 40 \%$; $E_{\beta^- \text{max}} = 573 \text{ keV}$; $\text{CE} = 41 \%$). Son obtention a été discutée en détail dans la littérature.^{52,53} En bref, le ^{64}Cu peut être préparé dans un réacteur nucléaire selon plusieurs réactions incluant $^{63}\text{Cu}(n,\gamma)^{64}\text{Cu}$, mais l'isotope désiré ne peut être isolé dans un état de grande pureté. Une seconde méthode conduisant à la production de ^{64}Cu sans impureté, consiste à bombarder la cible dans un réacteur à neutrons selon la réaction nucléaire $^{64}\text{Zn}(n,p)^{64}\text{Cu}$. Deux autres méthodes fournissant du ^{64}Cu pur impliquent les réactions nucléaires $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ et $^{64}\text{Ni}(d,2n)^{64}\text{Cu}$ qui peuvent être effectuées dans un cyclotron biomédical,^{54,55} mais la cible en nickel enrichi doit être préalablement irradiée pour augmenter le rendement en ^{64}Cu .^{56,57} Ceci a stimulé le développement de cibles ^{64}NiO pour améliorer l'obtention de ^{64}Ni .⁵⁸ Récemment, Obata et coll. ont décrit la production de ^{64}Cu via la réaction $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$. L'automatisation du traitement et de la purification du ^{64}Cu par chromatographie d'échange d'anions à l'aide d'une résine AG1-X8 ont permis le recyclage du matériau cible en ^{64}Ni et la production de ^{64}Cu pouvant atteindre jusqu'à 185 GBq selon l'épaisseur de la cible.⁵⁹ Avila-Rodriguez et coll. ont été en mesure de produire simultanément du ^{64}Cu et du ^{61}Co avec un faisceau de protons d'intensité 11,4 MeV dans un cyclotron biomédical en utilisant la réaction $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$.⁶⁰ Une étape de chromatographie unique à l'aide d'une colonne échangeuse d'anions permet de séparer le chlorure de cobalt, de nickel et de cuivre, fournissant ainsi du ^{64}Cu .^{52,59,61} Tandis que Van So et coll. ont tenté de produire du ^{64}Cu à partir d'une cible de ^{68}Zn ,⁶² d'autres auteurs ont exploré la production de ^{64}Cu à partir de cibles de ^{64}Zn , selon la réaction nucléaire $^{64}\text{Zn}(d,2p)^{64}\text{Cu}$. Néanmoins, la production de contaminants lors de cette réaction en plus du radionucléide désiré, demeure problématique.⁶³⁻⁶⁵ Récemment, Kozempel et coll. ont décrit la production de ^{64}Cu en utilisant la réaction $^{64}\text{Zn}(d,2pn)^{64}\text{Cu}$ à l'aide d'un faisceau de deutérons d'énergie 19,5 MeV.⁶⁶ Après irradiation, le matériau radioactif est purifié par chromatographie d'échange de cations afin d'éliminer toutes les radioimpuretés puis par chromatographie d'échange d'anions pour conserver le matériau cible ^{64}Zn et le ^{64}Cu ,

tout en permettant à d'autres impuretés telles que ^{24}Na et ^{58}Co d'être éliminées en sortie de colonne. Les ions Cu^{2+} sont ensuite élués à l'aide d'une solution acide chlorhydrique 2 M, tandis que la fraction contenant le zinc est obtenue par élution à l'eau. En outre, Hassanein et coll. ont effectué la séparation $\text{Cu}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$ en utilisant un gel composé de 6-tungstocérate(IV), très peu soluble dans l'eau, de granulométrie moyenne de 230–464 μm .⁶⁷ Dans l'acide, les ions Cu^{2+} ont une affinité accrue pour la matrice par rapport aux ions Zn^{2+} qui peuvent être éliminés à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1 mM, tandis que le ^{64}Cu peut être obtenu avec une bonne pureté par élution à l'aide d'une solution d'acide plus concentrée (1 M).⁶⁷

Le cuivre 67 ($T_{1/2} = 62,01 \text{ h}$; $\beta^- = 100 \%$; $E_{\beta-\text{max}} = 577 \text{ keV}$; $E_{\gamma} = 185 \text{ keV}$) est un émetteur β^- et γ . Ces derniers ont une énergie suffisante pour pénétrer les petites tumeurs et son temps de demi-vie fait de lui un radionucléide attrayant pour la radio-immunothérapie et le diagnostic de pathologies par imagerie SPECT. Il peut être produit dans un cyclotron ou un accélérateur de haute énergie par les réactions nucléaires $^{65}\text{Zn}(p,2p)^{67}\text{Cu}$, $^{68}\text{Zn}(p,2p)^{67}\text{Cu}$ ou $^{65}\text{Zn}(n,p)^{67}\text{Cu}$.⁶⁸ Alors que différents matériaux en zinc sont utilisés, la cible privilégiée est constituée de l'isotope ^{68}Zn .^{69,70} Toutefois, les rendements de production sont relativement faibles, car les nombreux contaminants comme ^{55}Co , ^{58}Co , ^{57}Ni , ^{62}Zn , ^{65}Zn et ^{67}Ga doivent être éliminés par de nombreuses étapes chromatographiques. Malgré la disponibilité de méthodes performantes de purification, le ^{67}Cu reste difficile à isoler de manière parfaitement pure en raison de l'omniprésence de cuivre et de zinc dans l'environnement naturel.^{69,71} La nécessité d'un cyclotron de haute énergie ou d'un accélérateur, coûteux à l'achat et à l'entretien, a également freiné la production à l'échelle pondérale de ce métal radioactif. Par conséquent, les applications de cet isotope sont limitées.⁷²⁻⁸⁰

I.2 Aspects toxicologiques et thérapeutiques

I.2.a Le gallium

Bien qu'aucun des éléments du groupe 13 ne soit considéré comme étant essentiel à la vie, leurs ions trivalents sont néanmoins d'un intérêt médical majeur. Le gallium est présent dans les tissus humains seulement à un niveau de 0,1 à 1 ppb.²³ Sa toxicité a essentiellement été étudiée sur le modèle animal. Celle-ci varie selon les espèces et selon les composés du gallium.^{23,81-87} Les principaux organes cibles sont les poumons, le système hématopoïétique (production du sang) et le système immunitaire. La rétention au niveau alvéolaire du gallium

est démontrée chez l'animal.^{23,85,87,88} Son absorption digestive est faible, probablement en raison de sa précipitation sous forme d'hydroxyde ou de phosphate insolubles. Dans la circulation sanguine, il est en majeure partie lié à la transferrine et se distribue vers la rate, le foie, la moelle osseuse, les tissus osseux et vers les tissus sièges d'une inflammation. Il s'accumule également dans l'os avec une demi-vie osseuse de plusieurs mois. La principale voie d'élimination est urinaire pour 30 à 55 % de la dose absorbée et, pour une moindre part, fécale. Lors d'intoxications aiguës, la dose létale (DL 50) est variable selon les composés du gallium. Cependant la DL 50 reste faible par voie orale chez la souris (10 g.kg⁻¹ de Ga₂O₃) et chez le rat (4,7 g.kg⁻¹ de GaCl₃). Lors d'une exposition unique par voie intraveineuse ou inhalatoire à différents composés du gallium, des effets pulmonaires de type inflammatoire sont constatés.

Chez l'homme, peu d'informations sont disponibles sur la toxicité du gallium lui-même.⁸⁷ Certains effets décrits sont consécutifs à l'utilisation de gallium comme traceur radioactif. Les sujets peuvent se plaindre d'un goût métallique en cours d'administration du traceur, de troubles digestifs, de nausées ou de vomissements, voire de troubles cutanés (de rashes, prurit, œdèmes) réversibles à l'arrêt du traitement. Dans certains cas, des troubles hématologiques comme des lymphopénies, des thrombopénies, voire des aplasies médullaires ont été décrits, mais le rôle de l'irradiation n'est sûrement pas anodin dans la genèse de ces anomalies.

Il existe deux isotopes naturels, le ⁶⁹Ga (60,4 %) et le ⁷¹Ga (39,6 %) et 13 radionucléides. Il a été rappelé dans la partie précédente que le ⁶⁷Ga et le ⁶⁸Ga sont respectivement deux radioisotopes qui possèdent des énergies et des demi-vies appropriées pour la scintigraphie et la tomographie d'émission de positons (PET).^{89,90} Utilisés également pour des applications en imagerie, les électrons Auger émis par le gallium 67 possèdent une cytotoxicité efficace,^{91,92} alors que les positons émis par le ⁶⁸Ga peuvent avoir des applications thérapeutiques dans la prévention du restenosis (rétrécissement d'un vaisseau sanguin) par une thérapie radiologique intracoronarienne.⁹³ La sûreté et l'activité des sels simples de gallium, principalement le nitrate de gallium intraveineux, ont été intensivement évaluées lors de tests cliniques depuis 1975.⁹⁴ Le développement des complexes de gallium, pour l'imagerie médicale et l'immunothérapie, a été poursuivi comme stratégie pour éviter les effets néfastes sur l'organisme des sels de gallium. Plus particulièrement, les efforts pour améliorer la stabilité des complexes de gallium ont récemment porté sur l'administration orale des complexes tris(8-quinolinolato)gallium(III) (KP46) et tris(3-hydroxy-2-méthyl-4H-pyran-4-onato)gallium(III) (maltolate de gallium) lors d'essais cliniques.^{95,96}

I.2.b L'indium

L'indium 111 devient un radioélément populaire dans la médecine nucléaire.⁹³ Il est généralement employé sous la forme de radiopharmaceutiques tels que l'OctreoScan^{®6} ou, plus simplement, directement lié à des anticorps (Oncoscint[®], Myoscint[®], Prostascint[®]).¹⁷ Van Hulle et coll. ont montré que les organes principaux d'accumulation de l'indium dans l'organisme étaient la rate, le foie, les poumons, les testicules et les reins.⁹⁷ Dans le sang, l'indium se trouve essentiellement dans le sérum (90 %), lié à la transferrine et à l'albumine. Du point de vue de sa cytotoxicité, il a été démontré que l'exposition à différents composés d'indium induisait des lésions hémorragiques ou inflammatoires ainsi que des changements dégénératifs dans le poumon, le foie, les reins et le cœur des animaux de laboratoire.^{23,98-103} Les résultats des études de tératogénicité de l'indium ne sont cependant pas concluants. Chez le hamster, l'administration intraveineuse de nitrate d'indium induit un fort taux de malformations des doigts chez les fœtus.¹⁰⁴ Chez la souris, l'administration orale de chlorure d'indium à des femelles en gestation provoque la mort fœtale, mais aucune augmentation du nombre de malformations du fœtus n'a été observée.⁹⁹ L'origine de cette différence reste incertaine car les protocoles expérimentaux n'étaient pas rigoureusement identiques (voies et périodes d'administration, formes chimiques de l'indium).

Des études de reprotoxicité indiquent que l'administration par voie intraveineuse ou par voie orale de InCl_3 peut provoquer des malformations fœtales. Par exemple, un test *in vitro* a démontré que l'indium inhibe la différenciation des bourgeons des membres du rat.¹⁰⁴ L'indium peut aussi inhiber la communication intercellulaire par jonction lacunaire dans les hépatocytes (cellules du foie) et induit l'apoptose (auto-destruction cellulaire) dans certaines populations cellulaires telles que les thymocytes (cellules T). Ces effets toxiques de l'indium peuvent donc être impliqués dans les malformations du fœtus (Tableau 6).^{101,105} Néanmoins, la pathogenèse (mécanisme de développement) et la tératogénicité (effets indésirables) de l'indium sont encore mal connues à ce jour. Aucune étude complète n'a été effectuée sur l'homme.

Tableau 6 : Synthèse des effets reprotoxiques et embryotoxiques sur le petit animal de sels d'indium administrés par voie intraveineuse ou orale.

Voie d'exposition	Sel	Animal	Dose d'apparition des effets (mg.kg ⁻¹)	Effets	Réf.
Intraveineuse	In(NO ₃) ₃	Hamsters en gestation	> 2	Malformations et mortalité fœtales	104
	InCl ₃	Rates en gestation	0,4	Malformations et mortalité fœtales	101, 105
		Souris en gestation	0,8	Diminution du poids des fœtus	101
			1,6	Mortalité fœtale	
Orale	InCl ₃	Rates et souris	< 250	Mort utérine sans malformation fœtale	99
		Rates en gestation	200	Réduction du flux sanguin au niveau du placenta	106
		Lapines en gestation	200	Létalité des mères et embryons	103
		Rates en gestation	400	Effets inhibiteurs de l'ossification chondragénique	107

De même, les informations sur le métabolisme de l'indium chez l'homme font défaut. Cependant une élévation des concentrations d'indium dans le sang, le sérum et/ou les urines a été mentionnée chez des travailleurs exposés à des composés peu ou pas solubles lors de la production d'ITO (Indium Tin Oxyde = l'oxyde d'indium dopé à l'étain) et de semi-conducteurs. Des réactions positives lors de tests épicutanés réalisés avec du sulfate d'indium et/ou du chlorure d'indium ont été détectées chez 4 % des patients pour lesquels une allergie aux alliages dentaires à base d'In³⁺ a été suspectée. Des cas d'allergie au contact de l'isotope ¹¹³In (réaction anaphylactique et vascularite allergique) ont également été décrits.

La toxicité et l'activité antitumorale des sels métalliques du groupe IIIa (aluminium, gallium, indium et thallium) ont été déterminées. La dose létale 50 décroît dans l'ordre : TlCl₃ > In(NO₃)₃ > Ga(NO₃)₃ > Al(NO₃)₃.¹⁸

I.2.c Le cuivre

Les radionucléides émetteurs de positons non traditionnels, en particulier les métaux de transition, ont gagné un intérêt considérable en imagerie en raison de leur production accrue et de leur disponibilité. Un effort de recherches significatif a été consacré à l'isotope ^{64}Cu en raison d'un temps de demi-vie plus long ($T_{1/2} = 12,7$ h) et de ses propriétés d'émetteur β ($\beta^+ = 19\%$; $E_{\beta^+_{\text{max}}} = 656$ keV ; $\beta^- = 40\%$; $E_{\beta^-_{\text{max}}} = 573$ keV). Le cuivre est le troisième oligo-élément le plus abondant dans le corps humain, après le fer et le zinc. En soi, la connaissance de ses caractéristiques physiologiques est un aspect essentiel pour comprendre le comportement des produits radiopharmaceutiques du cuivre. De plus, la chimie de coordination du cuivre avec une large variété de systèmes chélateurs est bien connue. En milieu biologique, il peut être potentiellement lié aux anticorps, protéines, peptides et à d'autres molécules appropriées. En milieu aqueux, la chimie de coordination du cuivre est limitée à ses trois états d'oxydation accessibles (Cu(I), Cu(II) et Cu(III)).

Les ligands qui peuvent former des complexes de cuivre(II) 64 stables et hautement inertes vis-à-vis de la décomplexation sont idéaux. Par ailleurs, la réduction du complexe de cuivre(II) en cuivre(I) peut également être une voie de relargage du radioélément. Aussi est-il important que le potentiel de réduction du complexe soit hors d'atteinte des réducteurs physiologiques. Soulignons également qu'il est essentiel d'avoir des cinétiques rapides de formation du complexe. De plus, les chélateurs doivent également incorporer au moins un groupe fonctionnel permettant le couplage covalent à un peptide, une protéine ou un anticorps.

Les propriétés chimiques particulières du cuivre en font un métal à la fois essentiel et toxique. Les trois organes les plus riches en cuivre sont le foie dont la teneur varie avec l'âge, le cerveau et les reins. Chez l'homme, la principale voie d'élimination du cuivre est la bile (80 % du cuivre hépatique) d'où une excrétion majoritairement (72 %) fécale.^{108,109} L'excrétion urinaire de cuivre est très faible (0,5–3 %), soit environ 30–60 $\mu\text{g.j}^{-1}$ chez l'adulte.¹¹⁰ Le cuivre est considéré comme un oligo-élément pour l'homme, mais en 1988, Holland et White ont montré expérimentalement, *in vivo*, qu'il provoque chez le rat une immobilisation irréversible du sperme, après inhalation de chlorure de cuivre sous la forme d'un aérosol.¹¹¹ Les changements histomorphologiques et de mobilité du sperme sont corrélés à une modification du poids des testicules et des taux d'hormones sexuelles après 4 mois d'exposition à 19,6 mg.m^{-3} de cuivre.¹¹² Les auteurs remarquent que cette toxicité pourrait expliquer l'efficacité contraceptive des stérilets en cuivre. Les effets toxiques du cuivre

absorbé par voie orale peuvent provoquer des malformations du fœtus et, comme pour l'inhalation, des effets irréversibles sur les organes génitaux mâles (Tableau 7).

Tableau 7 : Synthèse des effets reprotoxiques et embryotoxiques sur le petit animal de sels de cuivre administrés par voie orale.

Sel	Animal	Dose d'apparition des effets (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	Effets	Réf.
CuSO ₄	Souris B6C3F1	398 (mâle) 537 (femelle)	Aucun effet au bout de 92 jours	113
	Souris C5BL	104	Malformations et mortalité fœtales	114
	Souris DBA	155		
Cu ₂ (OAc) ₄	Rats	130	Augmentation du poids des testicules	115
	Rats Wistar albinos	65	Retard d'ossification	116

Lors d'intoxication aiguë, une concentration létale (CL50) supérieure à 1,3 kg.m⁻³ a été calculée chez des lapins exposés à de l'hydroxyde de cuivre par inhalation.¹¹⁷ Des cobayes exposés à des particules d'oxyde de cuivre sous forme d'aérosol pendant 1 h montrent une diminution du volume résiduel et de la compliance pulmonaire pour une concentration de 1,3 mg.m⁻³. De plus, ces perturbations des paramètres fonctionnels respiratoires persistent après l'exposition.¹¹⁸ Pour les intoxications par voie orale, un grand nombre de données de dose létale (DL50) est disponible chez l'animal. En fonction de l'espèce et du sel de cuivre étudié, les valeurs de DL50 sont comprises entre 15 et 857 mg.kg⁻¹ de poids corporel.^{119,120} Par voie cutanée, une DL50 supérieure à 1,1 mg.kg⁻¹ a été déterminée chez des rats exposés à de l'oxysulfate de cuivre.¹²¹ Une DL50 supérieure à 2,1 mg.kg⁻¹ a également été déterminée chez des lapins traités par de l'hydroxyde de cuivre.¹¹⁷

Chez l'homme exposé par inhalation à des poussières de cuivre, des syndromes de « fièvre des fumées de métaux » (fièvre, céphalée, sécheresse buccale, goût métallique dans la bouche, sueurs froides et douleurs musculaires) ont été observés, notamment pour des concentrations allant de 0,075 à 0,12 mg.m⁻³.¹²² De même, il a été démontré qu'à des concentrations extrêmement élevées, le cuivre peut entraîner une nécrose du foie accompagnée d'une insuffisance rénale et d'hémorragies digestives. Les cas d'intoxications aiguës par voie orale sont rares et généralement dues à des contaminations de boissons ou à des ingestions accidentelles ou volontaires (suicides) de grandes quantités (0,4 à 100 g de cuivre) de sels de cuivre(II), notamment de sulfate de cuivre.¹²³ Cependant, l'ingestion de plus

de 15 mg de cuivre peut se révéler toxique pour les humains,¹²⁴ mais peu de données existent sur la toxicité chronique.

Outre des impacts sur la fertilité des petits animaux, le cuivre utilisé comme fongicide depuis l'Antiquité est surtout connu pour son caractère toxique très important vis-à-vis des algues et des mousses. Comme c'est un produit non biodégradable, il s'accumule et finit par atteindre des taux suffisants pour tuer par exemple des moutons pâturent en aval de vignes traitées depuis plusieurs décennies. En France, environ un million d'hectares de vignobles anciens ont des taux de cuivre tels que d'ici quelques années ou décennies le seuil toxique sera atteint pour les mammifères.

1.3 Métabolisme du radiopharmaceutique

La stabilité du radiopharmaceutique dans les conditions physiologiques est un facteur important qui influence directement la biodistribution des radioisotopes, la qualité de la radio-immuno image et l'efficacité de la radio-immuno thérapie. Il convient de considérer trois types d'instabilité des radiopharmaceutiques :

- Les liaisons covalentes qui lient l'agent chélateur au vecteur biologique (anticorps, enzymes) peuvent s'hydrolyser et libérer le complexe radioactif.
- Les radionucléides qui ne sont que faiblement liés aux sites de complexation du chélateur, peuvent par la suite former des interactions faibles avec les vecteurs biologiques (peptides, anticorps). Ainsi les ions faiblement liés aux chélateurs sont aisément transférés aux vecteurs biologiques pour fournir des interférences non uniformes de bruit de fond lors de l'acquisition de l'image.
- Les radionucléides complexés par les chélateurs peuvent se transchélater aux protéines sériques et aux divers accepteurs en métal dans les tissus normaux, ou être remplacés par les ions physiologiques par transmétallation. Ainsi les radioisotopes sont en libre circulation dans l'organisme ce qui engendre une diminution, voire la perte, de signal sur la cible d'intérêt (tumeurs, métastases) et des effets radiotoxiques par cette exposition, voire l'accumulation dans des organes sensibles chez le patient.

Généralement, la liaison covalente entre le chélateur et le vecteur est stable en milieu physiologique. Sa rupture aurait comme conséquence la libre circulation du chélateur radioactif qui serait alors éliminé rapidement par filtration glomérulaire (reins) et apparaîtrait

dans les urines. Ainsi ce mode d'instabilité ne contribuerait que de façon marginale à la perte du radioisotope. En outre, le marquage non spécifique peut être facilement évité en ajoutant de l'EDTA ou du DTPA au milieu de marquage afin de chélater les ions métalliques en excès. Par conséquent, les effets de l'instabilité due à la rupture des liaisons covalentes et aux interactions non spécifiques sont négligeables. Il est plus probable que la dissociation des chélates soit la principale source d'instabilité et de libération du radioélément dans l'organisme.

Très peu d'études ayant trait à la stabilité des protéines marquées avec les radionucléides métalliques autres que l'isotope ^{111}In et les agents de chélation bifonctionnels autres que des analogues de l'EDTA $^{4-}$ et du DTPA $^{5-}$ ont été réalisées. A titre d'exemple, Hnatowich et coll. ont mesuré la stabilité dans le sérum physiologique des anticorps marqués par l'ion $^{90}\text{Y}^{3+}$ par l'intermédiaire de l'anhydride bicyclique du DTPA $^{5-}$.¹²⁵ Une décomposition semblable des composés marqués au gallium, à l'indium ou à l'yttrium a été observée (8–9 %. j^{-1}).^{125,126} Le groupe de Meares a également étudié la stabilité dans le sérum des anticorps marqués par le cuivre 67 complexé par des analogues de l'EDTA $^{4-}$, du DTPA $^{5-}$ et du TETA $^{4-}$.¹²⁷⁻¹²⁹ Le taux de perte de cuivre du conjugué TETA-anticorps dans le sérum physiologique est de 1 %. j^{-1} , tandis que les conjugués DTPA- et EDTA-anticorps relâchent environ 95 % du cuivre durant le premier jour d'incubation. Selon les valeurs des constantes d'équilibre disponibles dans la littérature,¹³⁰ le ligand TETA $^{4-}$ possède une affinité moindre au pH physiologique vis-à-vis du cuivre(II) que celle de l'EDTA $^{4-}$ et du DTPA $^{5-}$. Cette anomalie apparente reflète la plus grande inertie des complexes macrocycliques par rapport à celle des composés incorporant un chélateur à chaîne linéaire.

Pour les ions métalliques tri- et tétravalents, la transferrine est le chélateur physiologique le plus important à considérer vis-à-vis des réactions de transchélation en milieu sérique.¹³¹⁻¹³⁸ L'affinité de la transferrine pour des ions métalliques autre que Fe^{3+} dépend de la charge, de la taille, du nombre de coordination et des préférences de la géométrie de coordination de l'ion métallique. Cette protéine de transport du fer(III) coordine fortement tous les cations ayant une densité de charge élevée et privilégiant une géométrie de coordination octaédrique comme les ions Al^{3+} , Ga^{3+} et In^{3+} .¹³⁹ Les métaux du groupe 13 n'ont jamais été classifiés en tant que substances essentielles à la vie, mais présentent un intérêt particulier pour plusieurs d'entre eux sur le plan médical.²² L'échange du métal entre le radiopharmaceutique et la transferrine évite la précipitation de l'hydroxyde d'indium à la valeur du pH physiologique. *In vitro*, l'acide nitrilotriacétique (H_3NTA) est couramment employé comme ligand compétiteur pour étudier les interactions métal–transferrine par des

méthodes spectrophotométriques.^{135,140-142} Récemment, Harris et coll. ont étudié la cinétique de ces processus d'échange des ions Al^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} et Tb^{3+} entre le citrate et la transferrine.¹⁴³ En ce qui concerne l'indium(III), les résultats qualitatifs montrent que l'incorporation de l'indium dans la transferrine est un processus très lent (3 h) tandis que la vitesse de formation du complexe $[(\text{In}(\text{NTA})_2)]$ est extrêmement rapide.¹⁴²⁻¹⁴⁴ De plus, ces études ont montré une cinétique d'échange lente de l'indium entre le H_3NTA et la transferrine.

II Familles de ligands envisagés en imagerie médicale

Dans le but de trouver le ou les agents chélateurs capables de former un complexe stable et inerte dans les conditions biologiques, aussi bien avec le radioélément considéré qu'avec l'ensemble de ses descendants générés par désintégration, une multitude de molécules chélatrices ont été étudiées pour une application en imagerie médicale en tant que radiotraceurs. La Figure 8, la Figure 9 et la Figure 10 montrent les principales familles de ligands envisagés en imagerie médicale que l'on retrouve dans la littérature scientifique.

Dans un premier temps, il convient de mentionner les ligands polyazotés linéaires (Figure 8). Plus particulièrement, les ligands polyaminocarboxylates linéaires EDDA^{2-} (Figure 5) et DTPA^{5-} (Figure 3) incorporés dans des radiopharmaceutiques, ont fait l'objet de nombreuses études pharmacologiques.

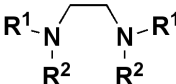
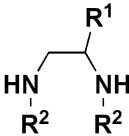
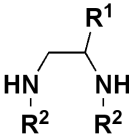
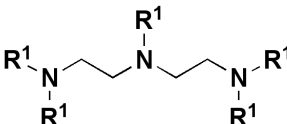
	$R^1 = H$	EDDA ²⁻	L^1
	$R^2 = CH_2COO^-$		
	$R^1 = R_2 = CH_2COO^-$	EDTA ³⁻	L^2
	$R^1 = CH_2COO^-$	HBED ³⁻	L^3
	$R^2 = CH_2PhO^-$		
	$R^1 = H$	4SS ²⁻	L^4
	$R^2 = CH_2C(Me)_2S^-$		
	$R^1 = CH_2COO^-$	6SS ⁴⁻	L^5
	$R^2 = CH_2C(Me)_2S^-$		
	$R^1 = CH_2COO^-$	EDASS ⁴⁻	L^6
	$R^2 = (CH_2)_2S^-$		
	$R_1 = CH_2COO^-$	5SS ³⁻	L^7
	$R^2 = CH_2C(Me)_2S^-$		
	$R^1 = CH_2COO^-$	DTPA ⁵⁻	L^8

Figure 8 : Formules chimiques des ligands à chaîne ouverte.

Dans une seconde approche, d'autres études se sont orientées vers des ligands cycliques (Figure 9). En 1969, Cabbiness et Margerum ont décrit pour la première fois,¹⁴⁵ l'effet que l'on nomme « effet macrocyclique » dans des complexes de cuivre(II) mettant en jeu des ligands tétraazamacrocycliques. Ils ont démontré que la majorité des cations forme des complexes d'inclusion plus stables avec les ligands cycliques qu'avec leurs homologues linéaires à chaîne ouverte.

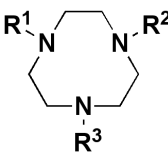
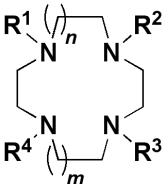
	$R^1 = R^2 = R^3 = H$	TACN	L^9	
	$R^1 = R^2 = CH_2COO^-$ $R^3 = H$	NO_2A^{2-}	L^{10}	
	$R^1 = R^2 = CH_2COO^-$ $R^3 = CH_2CONHCH_3$	$NO_2A^{Me}AM^{2-}$	L^{11}	
	$R^1 = R^2 = CH_2COO^-$ $R^3 = CH_2CONHCH_2Ph$	$NO_2A^{Ph}AM^{2-}$	L^{12}	
	$R^1 = R^2 = R^3 = CH_2COO^-$	NOTA ³⁻	L^{13}	
	$R^1 = R^2 = R^3 = (CH_2)_2S^-$	TACN-TM ³⁻	L^{14}	
	$R^1 = R_2 = CH_2COO^-$ $R^3 = CH(COO^-)(CH_2COO^-)$	NODASA ⁴⁻	L^{15}	
	$R^1 = R^2 = R^3 = CH_2PO_3^{2-}$	NOTP ⁶⁻	L^{16}	
	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$	$m = 1, n = 1$	[12]aneN ₄ Cyclène	L^{17}
		$m = 1, n = 2$	[13]aneN ₄	L^{18}
		$m = 2, n = 2$	[14]aneN ₄ Cyclame	L^{19}
	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = CH_2COO^-$	$m = 1, n = 1$	DOTA ⁴⁻	L^{20}
		$m = 1, n = 2$	TRITA ⁴⁻	L^{21}
		$m = 2, n = 2$	TETA ⁴⁻	L^{22}
	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = CH_2P(Ph)O_2^-$	$m = 1, n = 1$	dotp ^{Ph 4-}	L^{23}
		$m = 2, n = 2$	tetp ^{Ph 4-}	L^{24}
	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = CH_2CONH_2$	$m = 1, n = 1$	DOTAM	L^{25}
		$m = 1, n = 2$	TRITAM	L^{26}
		$m = 2, n = 2$	TETAM	L^{27}
	$R^1 = R^2 = R^3 = CH_2COO^-$ $R^4 = H$	$m = 1, n = 1$	DO3A ³⁻	L^{28}
		$m = 2, n = 2$	TE3A ³⁻	L^{29}
	$R^1 = R^3 = CH_2PO_3^{2-}$ $R^2 = R^4 = H$	$m = 1, n = 1$	do2p ⁴⁻	L^{30}
		$m = 2, n = 2$	te2p ⁴⁻	L^{31}
	$R^1 = R^3 = CH_2PO_3^{2-}$ $R^2 = R^4 = CH_3$	$m = 1, n = 1$	Me ₂ do2p ⁴⁻	L^{32}
		$m = 2, n = 2$	Me ₂ te2p ⁴⁻	L^{33}

Figure 9 : Formules chimiques des ligands polyazamacrocycliques.

Un autre perfectionnement sur le squelette du polyazamacrocycle peut être réalisé par l'attachement des deux atomes d'azote secondaires en *trans*, par un pont éthylénique ou propylénique, donnant une nouvelle famille de ligands polyazamacrobicycliques (Figure 10).

Les deux autres atomes d'azote du cycle peuvent être fonctionnalisés à leur tour par deux fonctions coordinantes au choix.

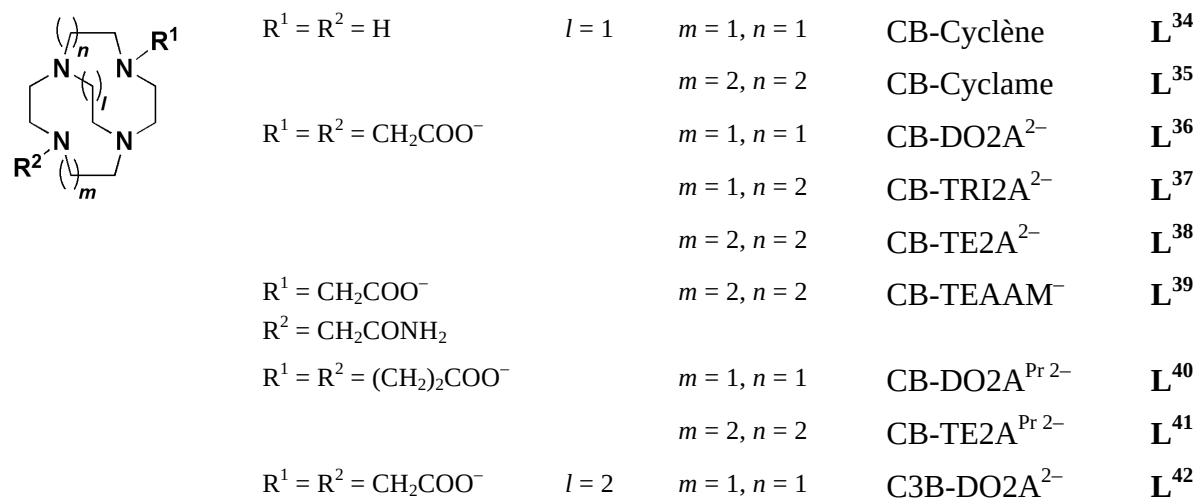


Figure 10 : Formules chimiques des ligands polyazamacrobicycliques.

Ces différents squelettes carbonés peuvent en outre être substitués par d'autres groupes donneurs que la fonction carboxylate, comme la fonction carbamoyle, phénolate ou thiolate, donnant ainsi accès à de nombreux dérivés.

III Rappels concernant la chimie de coordination du gallium, de l'indium et du cuivre

Le développement de produits radiopharmaceutiques incorporant un cation métallique nécessite une connaissance approfondie de la chimie de coordination du métal et des propriétés des ligands les plus appropriés. Dans ce paragraphe, nous allons présenter les caractéristiques physico-chimiques importantes des ligands et des complexes pertinents décrits dans la littérature.

L'affinité d'un atome donneur pour un cation métallique peut être rationalisée par la théorie HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) développée par Pearson dans les années 1960.¹⁴⁶ Les notions d'acide et de base se réfèrent aux acides et bases de Lewis. Ainsi, l'interaction entre un métal et un ligand peut être assimilée à un équilibre acide-base.^{147,148} Selon la théorie HSAB, les ions ou groupes fonctionnels peuvent être classés en trois catégories : les mous, les durs et les intermédiaires. Un acide dur ou une base dure correspond

à un ion ou un groupe fonctionnel possédant une charge très localisée, ce qui est le cas pour des espèces de petites tailles faiblement polarisables. Un acide mou ou une base molle correspond à l'inverse à un ion ou un groupe fonctionnel ayant une charge peu localisée. Les espèces dures s'associent préférentiellement entre elles par l'intermédiaire d'interactions électrostatiques, alors que les espèces molles réagissent entre elles en formant des liaisons covalentes. D'après la classification de Pearson,^{147,148} les cations acides durs comme Ga^{3+} et In^{3+} présentent une forte affinité vis-à-vis des ions OH^- et s'hydrolysent en milieux faiblement acides en l'absence de ligand puissant. Le cation Cu^{2+} peut être considéré comme un acide intermédiaire. Il semble dès lors plus adapté de séquestrer ce métal par un ligand mixte, combinant des bases molles ou intermédiaires et des bases plus dures.

Plutôt que de dresser un inventaire exhaustif, nous ne discuterons dans la suite de ce chapitre que quelques propriétés physico-chimiques de chélateurs, principalement macrocycliques, qui présentent un intérêt potentiel pour des applications en imagerie médicale SPECT et PET. En particulier, nous nous attacherons à décrire leurs géométries de coordination vis-à-vis des trois cations ciblés, la stabilité des complexes formés, leurs propriétés électrochimiques et cinétiques.

III.1 Aspects cristallographiques

III.1.a Généralités

La conformation du macrocycle est un paramètre structural important qui contribue à la stabilité du complexe. Pour une taille de cavité donnée, la complexation par un cation métallique peut engendrer, selon la géométrie adoptée par le complexe, des stéréoisomères de stabilités différentes. Deux nomenclatures sont utilisées pour décrire la conformation de la chaîne carbonée du macrocycle et la configuration des atomes d'azote, bien que les deux soient intimement liées. La nomenclature proposée par Bosnich et coll.,¹⁴⁹⁻¹⁵¹ repose sur l'orientation relative des substituants ou des atomes d'hydrogène portés par les atomes d'azote par rapport au plan moyen de la cavité macrocyclique (Figure 11). Les différents arrangements dépendent de la configuration absolue de chacun de ces atomes.

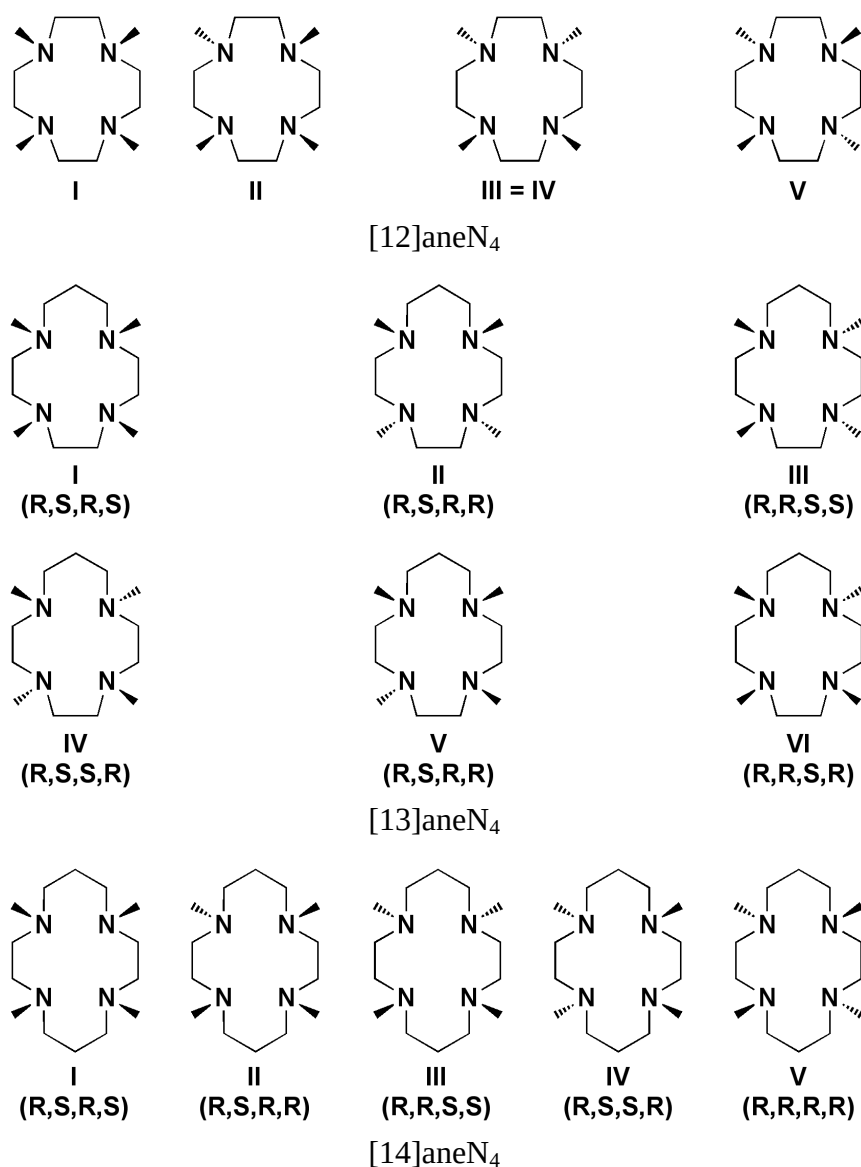


Figure 11 : Nomenclature des différents stéréoisomères des tétraamines [12]aneN₄ (cyclène), [13]aneN₄ et [14]aneN₄ (cyclame) selon la nomenclature de Bosnich.¹⁴⁹⁻¹⁵¹

La configuration absolue des atomes d'azote dépend de la nature de chaque substituant porté par les atomes d'azote selon les règles de Cahn, Ingold et Prelog. Les stéréochimies indiquées à la Figure 11 se réfèrent à la tétraamine non fonctionnalisée (R = H). Quatre configurations ont ainsi été définies pour les complexes à base de [12]aneN₄, cinq pour les complexes à base de [14]aneN₄ et six pour les complexes à base de [13]aneN₄. Dans le cas du cyclène, les conformations de type III et IV sont identiques tandis que pour le [13]aneN₄, du fait de la moindre symétrie du cycle, il y a six conformations possibles. Le cyclène en présence d'un métal, adopte préférentiellement une configuration de type I, dans laquelle les quatre liaisons N–R sont dirigées du même côté du plan formé par les atomes d'azote du

macrocycle. Le cyclame, en présence d'un métal, adopte de préférence la configuration de type III. Cette structure, dans laquelle les cycles chélates à cinq et six chaînons adoptent respectivement les conformations stables gauche et chaise, est thermodynamiquement la plus favorable. La comparaison des configurations thermodynamiques les plus stables des complexes de cyclène et cyclame (respectivement type I et type III) permet alors de mieux comprendre les affinités différentes des deux cages évoquées pour les métaux (Figure 12).^{152,153}

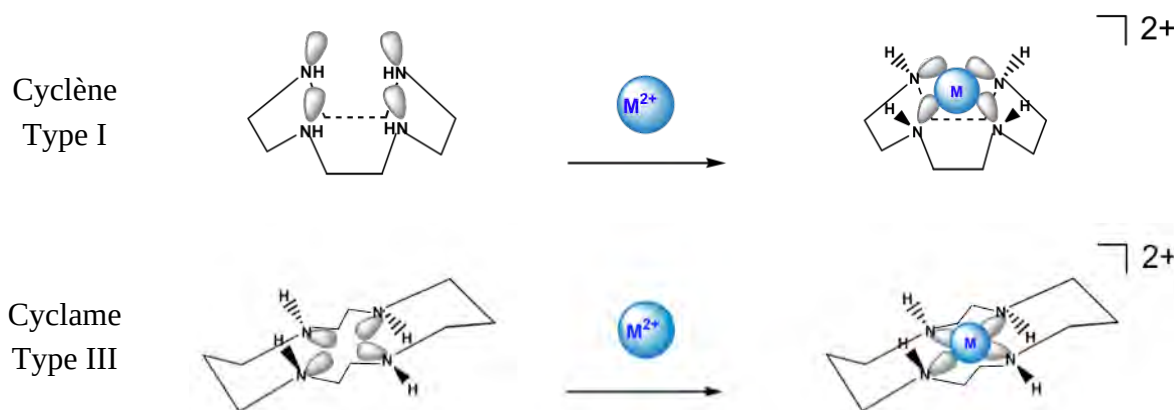


Figure 12 : Comparaison des modes de coordination du cyclène type I et cyclame type III.^{152,153}

Dans le cas du cyclène, le point de convergence des doublets des atomes d'azote coordinants est situé au-dessus du plan moyen de la cavité macrocyclique. Dans le cas du cyclame, ce point est situé dans le plan moyen de la cavité. Dès lors, le cyclène est capable de complexer efficacement des cations métalliques même volumineux, à l'extérieur du plan moyen constitué par les atomes d'azote de la cavité.

La seconde nomenclature proposée par Dale est fondée sur les angles de torsion du macrocycle.^{154,155} La conformation est désignée par une série de chiffres, qui représente le nombre de liaisons chimiques entre les « sommets véritables » définis par une succession de deux liaisons *anti* (séquence ag^+a^+g où a et g représentent des angles de torsion qui admettent pour valeurs $g^+ = 0$ à 120° ; $g^- = 0$ à 120° ; $a = \pm 120$ à $\pm 180^\circ$), par opposition à un « pseudo-sommet » qui est défini par deux liaisons *gauche* de signes opposés entre deux liaisons *anti*. Cependant, cette nomenclature n'indique pas la position des atomes d'azote dans le macrocycle par rapport à ces différents sommets. Meyer et coll. ont adopté une nouvelle dénomination permettant de désigner l'ensemble des conformations rencontrées (Figure 13).¹⁵⁶

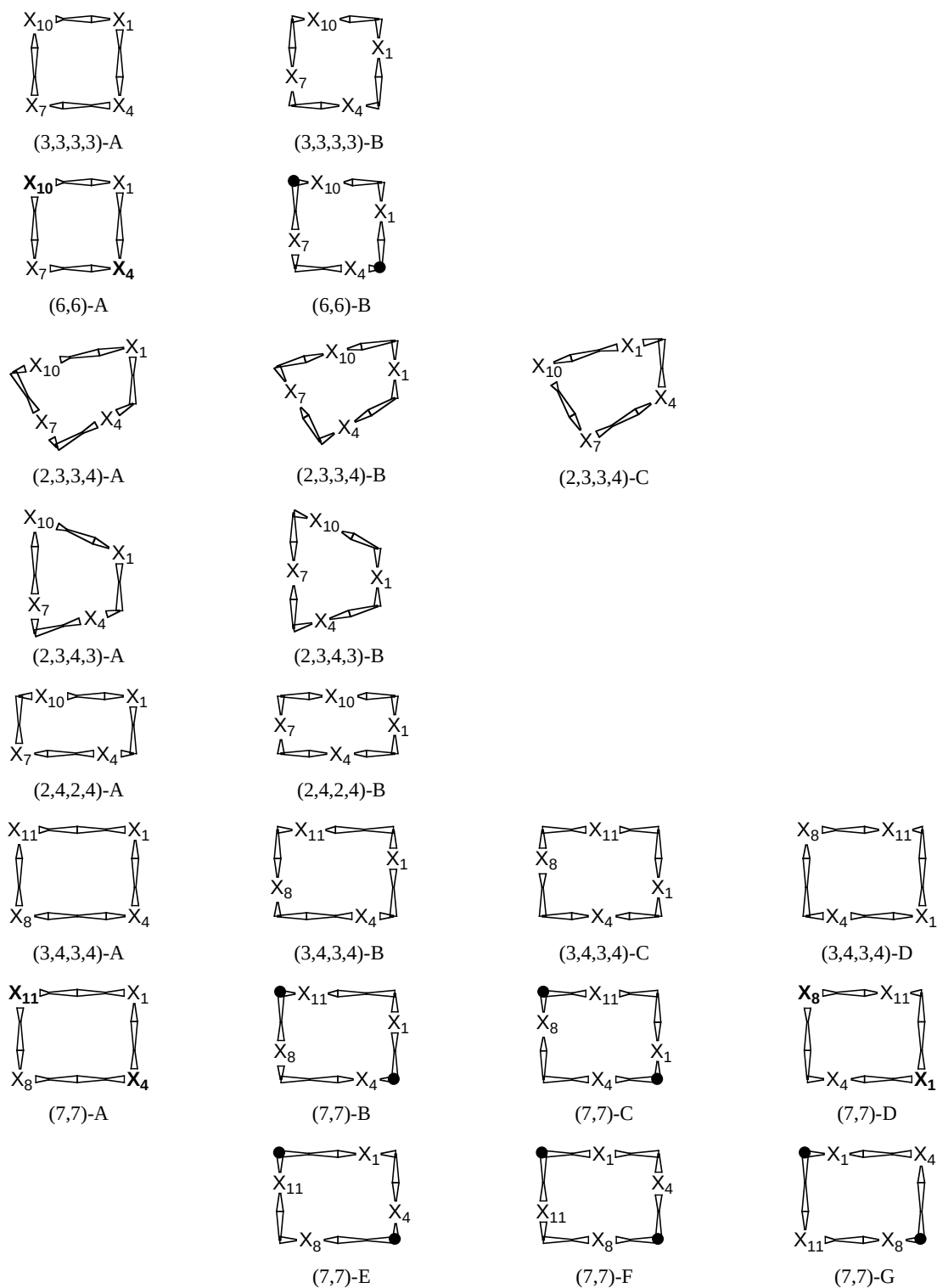


Figure 13 : Représentation en perspective des conformations possibles du [12]aneN₄ et [14]aneN₄ contenant quatre hétéroatomes identiques selon la nomenclature de Dale modifiée. Les « pseudo-sommets » sont visualisés en gras ou par un point noir. Les sommets non marqués représentent les « sommets véritables ». Les indices donnent la position de l'atome sur le cycle.¹⁵⁶

L'examen de cette figure révèle une relation directe entre la configuration du cycle et la configuration des atomes d'azote lorsque les quatre hétéroatomes ne sont pas situés à l'emplacement d'un sommet ou d'un pseudo-sommet. Dans tous ces cas, l'orientation relative des substituants portés par les atomes d'azote est prédéfinie par la configuration adoptée par la chaîne carbonée. En d'autres termes, il n'existe qu'un seul stéréoisomère au sens défini par Bosnich pour ces configurations. Ces dernières sont indiquées à la Figure 13.

Lorsque les substituants portés par les atomes d'azote macrocycliques comportent eux-mêmes des fonctions coordinantes, ils peuvent participer à la coordination du métal. Selon les conditions opératoires, il est possible d'activer ou de désactiver la coordination de ces groupes fonctionnels labiles et d'induire ainsi des modifications configurationnelles. Suivant le solvant utilisé et les conditions d'acidité du milieu, un même système métal/ligand peut conduire à des complexes métalliques de structures différentes.

III.1.b Complexes de gallium

L'état d'oxydation du gallium le plus répandu en solution aqueuse est le degré +III. Ce cation trivalent de petite taille ($r_i = 47\text{--}62\text{ pm}$)¹⁵⁷ est un acide de Lewis fort avec un $\text{p}K_a$ de 2,6. Par conséquent, sa solubilité dans les milieux neutres est faible en l'absence de donneurs compatibles. En raison de sa forte affinité pour les ions hydroxyle et de son caractère amphotère, ses complexes ont une forte tendance à se dissocier en milieux basiques pour donner l'anion gallate $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$. Des trois métaux considérés dans ce chapitre, le gallium(III) possède la valeur de vitesse d'échange de l'eau la plus lente ($k_{\text{ex}} = 7,6 \times 10^2\text{ s}^{-1}$)^{158,159} en raison de sa forte densité de charge. Conformément à la théorie de Pearson,^{147,148} le cation Ga^{3+} est fortement lié par des ligands anioniques comportant plusieurs sites donneurs d'oxygène,¹⁶⁰ mais il a également été démontré qu'il possède une bonne affinité vis-à-vis de la fonction thiolate.¹⁶¹⁻¹⁶³ Le potentiel d'ionisation, le rayon ionique et le nombre de coordination des ions Ga^{3+} et Fe^{3+} sont très similaires. Ils possèdent respectivement des configurations électroniques $3d^{10}$ et $3d^5$. Typiquement, les chélateurs développés pour séquestrer le gallium(III) sont hexadentes et lient le cation selon une géométrie pseudo-octaédrique.¹⁶⁴

La résolution de la structure par diffraction des rayons X des complexes octaédriques $\text{Ga}(\text{NOTA})$ et $\text{Ga}(\text{TACN-TM})$ a confirmé la distorsion du polyèdre N_3O_3 (Figure 14).^{161,165}

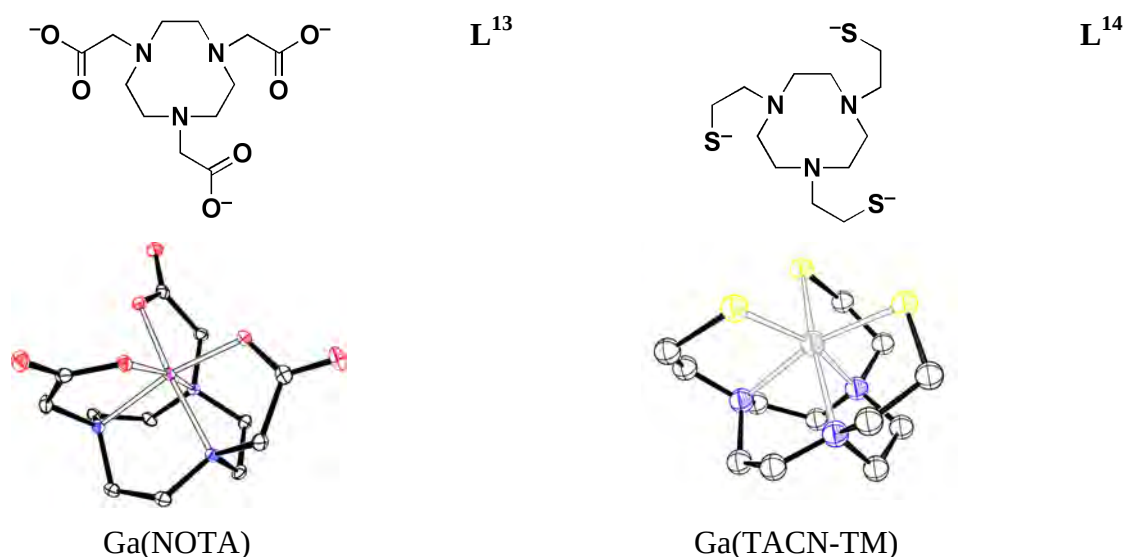


Figure 14 : Vues ORTEP des complexes de gallium(III) formés avec les ligands NOTA^{3-} et TACN-TM^{3-} .^{161,165} Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Les structures cristallographiques du complexe $[\text{Ga}(\text{NO}_2\text{A}^{\text{Me}}\text{AM})]^+$ obtenues en milieu acide (pH = 3 et 5) par Shetty et coll.,¹⁶⁶ présentent une géométrie octaédrique distordue du polyèdre de type N_4O_2 (Figure 15). A ce jour, les structures ne sont pas répertoriées dans la base de données cristallographique de Cambridge.

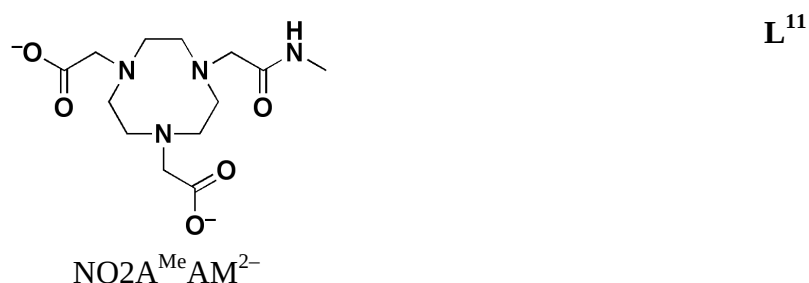


Figure 15 : Formule chimique du ligand $\text{NO}_2\text{A}^{\text{Me}}\text{AM}^{2-}$.

La participation de l'atome d'azote amidique à la coordination du cation Ga^{3+} est relativement rare. La spectroscopie RMN ^{71}Ga a permis de montrer que ce complexe N_4O_2 était en équilibre avec l'isomère de type N_3O_3 en solution acide. Dès pH = 7, l'espèce majoritaire présente en solution est le complexe octaédrique distordu avec le polyèdre N_3O_3 .

Le ligand octadentate DOTA^{4-} , dont les complexes de gallium(III) ont fait l'objet de nombreux tests cliniques, ne se lie que par six atomes donneurs au centre métallique. Celui-ci possède dans les trois complexes $[\text{Ga}(\text{DOTA})]^-$, $\text{Ga}(\text{HDOTA})$ et $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$ la même

géométrie de coordination octaédrique déformée, où deux bras acétate en positions *trans* et les quatre atomes d'azote du macrocycle sont liés au cation (Figure 16).^{10,167-169}

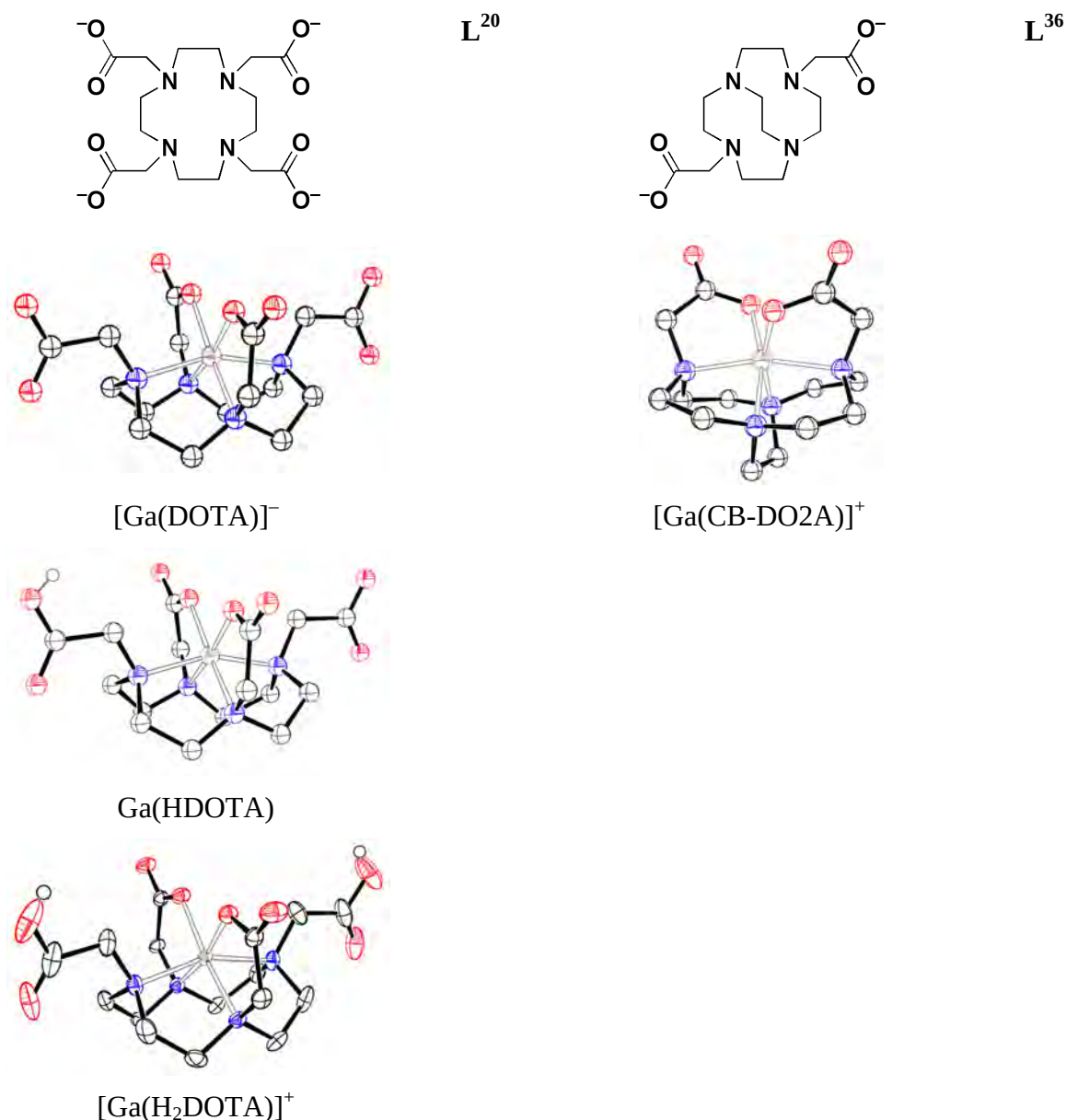


Figure 16 : Vues ORTEP des complexes de gallium(III) formés avec les ligands $DOTA^{4-}$ et $CB-DO_2A^{2-}$.^{10,167,169,170} Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Un des bras acétate libre peut ainsi être utilisé pour la conjugaison avec la molécule vectrice.¹⁷¹⁻¹⁷⁷ Une variété de ce type de complexes a été décrite dans la littérature.^{5,178} En revanche, aucune donnée structurale n'est disponible pour le système $Ga^{3+}/TETA^{4-}$. Les deux ligands bicycliques porteurs de deux fonctions acétate en série cyclène ($CB-DO_2A^{2-}$, L^{36}) et en série cyclame ($CB-TE_2A^{2-}$, L^{38}) ont été synthétisés et leurs complexes de gallium caractérisés par diffraction des rayons X (Figure 16).¹⁷⁰ Comme prévu, des distorsions

beaucoup plus prononcées du polyèdre de coordination sont observées par rapport à la structure de ce type de l'analogue non ponté $[\text{Ga}(\text{DOTA})]^-$.

III.1.c Complexes de l'indium

Comme le gallium, l'état d'oxydation stable le plus courant de l'indium est le degré +III. La taille beaucoup plus importante du cation dont le rayon ionique est compris entre 62 et 92 pm,¹⁵⁷ lui permet d'adopter une coordinance de cinq ou six, bien que des exemples de complexes octacoordinés aient été décrits. En revanche, les composés heptacoordinés sont beaucoup plus rares (Figure 17).^{179,180} A titre d'exemple, le complexe $[\text{In}(\text{HNOTA})\text{Cl}]$ conduit à une géométrie bipyramidale à base pentagonale, où une fonction carboxylate du ligand hexadentate NOTA^{3-} est à la fois coordonnée au cation tandis que l'autre atome d'oxygène est protoné.

Considéré comme un acide dur ($\text{p}K_a = 4,0$), la constante de vitesse d'échange de molécules d'eau dans la première sphère de solvation est 100 fois plus rapide pour l'indium ($k_{\text{ex}} = 4,0 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$) que pour le gallium ($k_{\text{ex}} = 7,6 \times 10^2 \text{ s}^{-1}$).^{158,159} Cependant, les différences fondamentales dans la coordination du cation In^{3+} peuvent avoir des conséquences importantes en milieu biologique. Par exemple, la transferrine, lie le cation Ga^{3+} plus fortement que le cation In^{3+} .^{135,142} En revanche, les chélateurs NOTA^{3-} et DOTA^{4-} forment des complexes métalliques d'indium(III) plus stables que ceux de gallium(III), en raison de leur denticité qui répond mieux à la demande stéréochimique de l'ion In^{3+} (Figure 17 et Figure 19). Cependant, aucune structure cristallographique n'a été décrite à ce jour pour les systèmes $\text{In}^{3+}/\text{DOTA}^{4-}$ et $\text{In}^{3+}/\text{TETA}^{4-}$.

Une représentation ORTEP du complexe $\text{In}(\text{TACN-TM})$ est montrée à la Figure 17. Le complexe $\text{In}(\text{TACN-TM})$ possède une structure semblable à celle des complexes $\text{Ga}(\text{NOTA})$ et $\text{Ga}(\text{TACN-TM})$ dont le polyèdre peut être assimilé à un octaèdre déformé,^{161,162,181} tandis que la structure cristallographique obtenue pour le complexe $[\text{In}(\text{HNOTA})\text{Cl}]$ présente un nombre de coordination supérieur à tous ces complexes dérivés du NOTA^{3-} (Figure 17).

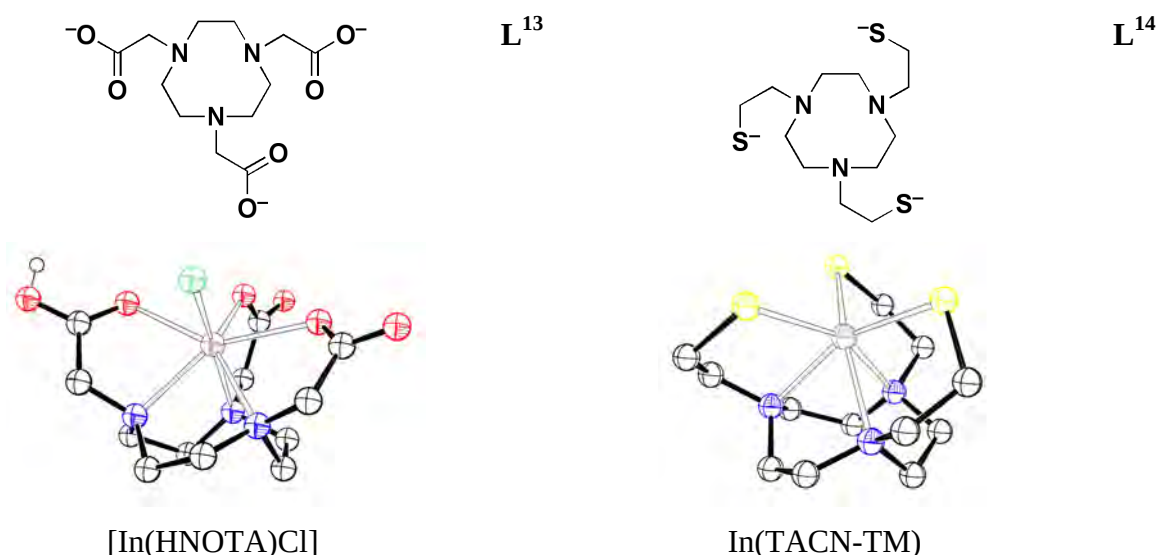


Figure 17 : Vues ORTEP des complexes d'indium(III) formés avec le ligand $NOTA^{3-}$ et $TACN-TM^{3-}$.^{162,179-181} Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Les chélateurs $DO3A^{3-}$ et $TE3A^{3-}$ (Figure 18) qui possèdent un bras coordinant acétate de moins que le $DOTA^{4-}$ et le $TETA^{4-}$ forment des complexes heptacoordinés d'indium de géométrie trigonale prismatique coiffée.¹⁸² Toutefois, un examen plus attentif de ces structures révèle plusieurs différences importantes. Ainsi, l'angle dièdre entre les plans définis par les quatre atomes d'azote et par les trois atomes d'oxygène est de $3,2^\circ$ pour $In(DO3A)$ contre $9,7^\circ$ pour $In(TE3A)$. De plus, les distances de l'ion In^{3+} aux deux plans N_4 et O_3 sont de 1,18 et 1,39 Å contre 0,98 et 1,46 Å, respectivement. Ainsi, le ligand $DO3A^{3-}$ encapsule l'ion métallique de façon plus symétrique entre les deux plans que son homologue dérivé du cyclame. En raison de la cavité macrocyclique plus grande du ligand $TE3A^{3-}$, l'ion In^{3+} pénètre plus profondément et se rapproche ainsi du plan défini par les quatre atomes d'azote.

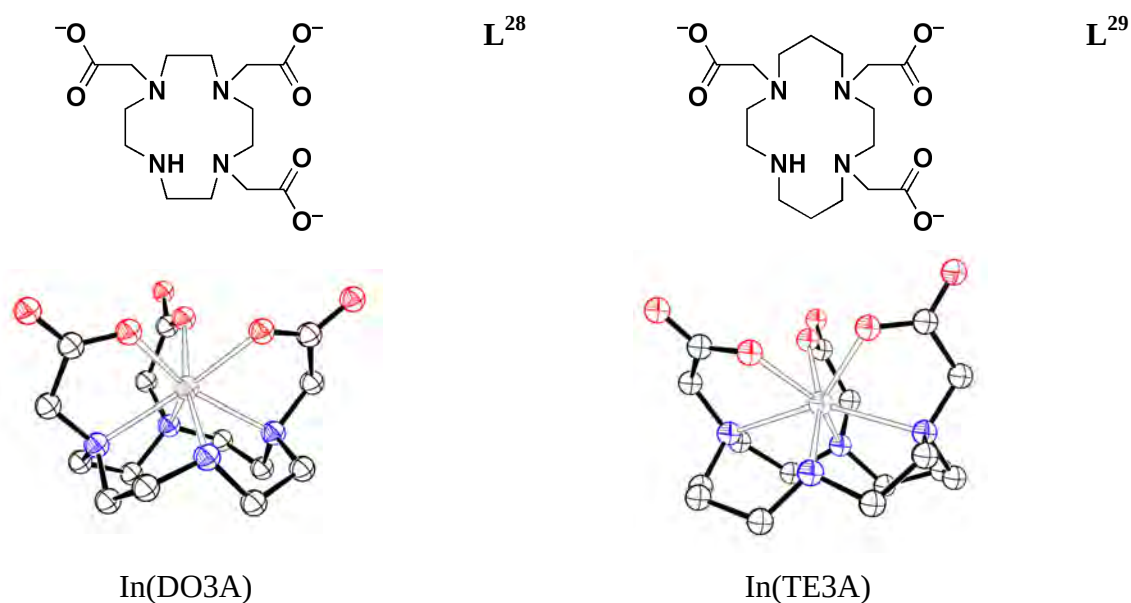
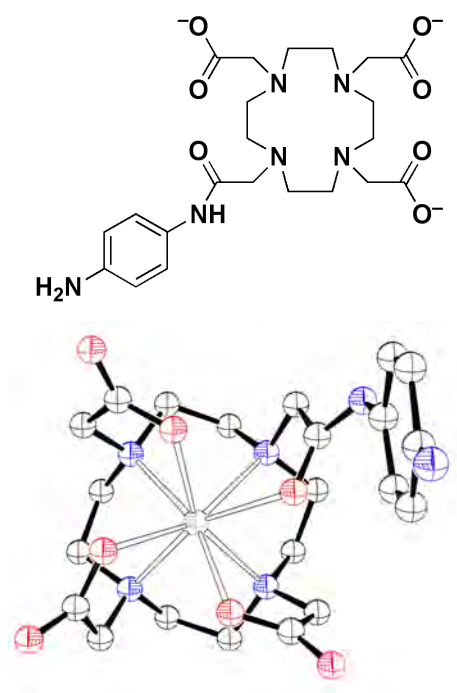


Figure 18 : Vues ORTEP des complexes d'indium(III) formés avec les ligands DO3A³⁻ et TE3A³⁻.¹⁸² Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Plusieurs structures de complexes modèles incorporant des dérivés du DOTA⁴⁻ où l'une des fonctions acétate a été remplacée par une fonction acétamide ont été résolues. Par exemple, le complexe In(DOTA-AA) (Figure 19) présente une géométrie antiprismatique à base carrée (angle de torsion $\approx 28^\circ$). Le cation est situé à l'intérieur de la cavité macrocyclique à des distances d'environ 1,2 et 1,3 Å des plans moyens constitués par les quatre atomes d'azote et d'oxygène.¹⁸³ L'ensemble des données cristallographiques indique clairement que l'indium(III) privilégie des degrés de coordination de sept ou huit suivant la denticité des polyaminocarboxylates macrocycliques, contrairement au gallium(III) dont le rayon ionique ne permet qu'une hexacoordination.



In(DOTA-AA)

Figure 19 : Vue ORTEP du complexe d'indium(III) formé avec le ligand DOTA-AA³⁻.¹⁸³ Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté.

III.1.d Complexes de cuivre

Dans son état d'oxydation +I, l'ion Cu^+ de configuration d^{10} est diamagnétique et forme des complexes non stabilisés par le champ du ligand. Les complexes de ce type sont aisément préparés à partir de ligands polarisables comme des thioéthers, phosphines, nitriles, isonitriles, iodure, cyanure et thiolates. Cependant, les complexes de cuivre(I) ne sont pas employés en imagerie *in vivo* en raison de leur labilité qui peut conduire au relargage de l'élément radioactif par transmétallation ou par transchélation dans l'organisme. Pour l'application envisagée, il est indispensable de piéger sélectivement le radiométal visé par des ligands adaptés qui forment des complexes stables et inertes vis-à-vis de la démétallation.

Dans son degré d'oxydation +II, le cuivre est un métal de configuration d^9 avec un caractère acide de Lewis intermédiaire selon la théorie HSAB de Pearson,^{147,148} ce qui lui confère une affinité pour les amines et les imines. Les complexes possèdent une géométrie plan-carrée, plan-carrée distordue, bipyramidale trigonale, pyramidale à base carrée ou octaédrique distordue. La déformation de Jahn-Teller, dans la forme hexacoordinée de l'ion Cu^{2+} conduit le plus souvent à une élongation axiale ou une compression dans le plan

équatorial.^{184,185} En raison de la stabilisation énergétique exercée par le champ du ligand, le cuivre(II) est généralement moins labile que le cuivre(I). De ce fait, il s'avère être un meilleur candidat pour l'incorporation dans des produits radiopharmaceutiques. Le troisième état d'oxydation +III est relativement rare et difficile à atteindre sans l'utilisation de forts ligands donneurs.

Si trois états d'oxydation sont accessibles pour le cuivre en présence d'un donneur, le cuivre(II) est le seul état d'oxydation pertinent pour des applications en médecine nucléaire. En solution, l'ion cuivrique a été longtemps considéré hexasolvaté selon une géométrie octaédrique déformée. En 2001, des études ont suggéré une pentacoordination du centre métallique par l'eau.^{186,187} Parmi les éléments de transition de la première rangée, la vitesse d'échange de molécules d'eau dans la première sphère de solvation est l'une des plus rapides ($k_{\text{ex}} = 2 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$).^{158,159} Par conséquent, les réactions de substitution sont généralement rapides malgré l'énergie de stabilisation due au champ de ligand. Dans un environnement octaédrique, un gain d'énergie supplémentaire est obtenu, généralement attribué à la distorsion Jahn-Teller, induisant l'allongement d'une ou plusieurs liaisons. Classé comme un cation intermédiaire, la forte affinité de cuivre(II) pour les donneurs tels que les atomes d'azote est bien établie. Avec un rayon ionique relativement petit, entre 57 et 73 pm pour un nombre de coordination respectif de 4 et 6, il est particulièrement adapté à la formation de cycles chélates à six chaînons.¹⁵⁷ L'ion Cu^{2+} est paramagnétique et les complexes obtenus ne peuvent être étudiés par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN). D'autres techniques spectroscopiques sont employées comme la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (RPE) et la spectrophotométrie d'absorption UV-visible, pour appréhender le schéma de coordination.

Une recherche dans la base de données cristallographique de Cambridge (version 1.1.1 consultée début mai 2011) montre que 435 structures de complexes cuivriques dérivés du cyclène et du cyclame ainsi que de leurs dérivés, sont répertoriées (Figure 20).

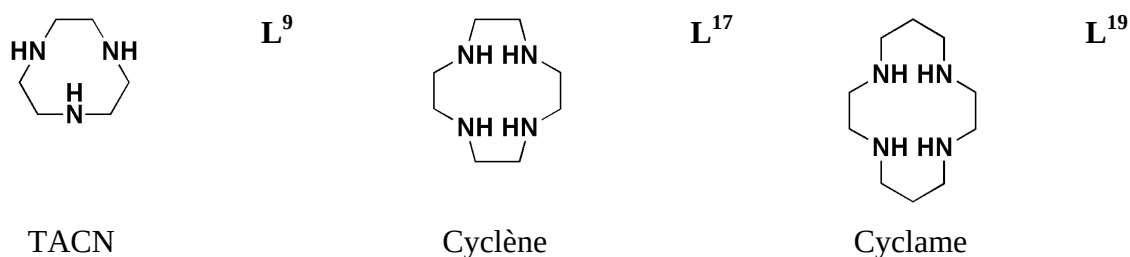


Figure 20 : Formules chimiques des ligands polyazamacrocycliques TACN, cyclène et cyclame.

Le nombre de coordination varie de 4 à 6. Parmi toutes ces structures, 26 possèdent une géométrie plan-carrée, 19 une géométrie tétraédrique 287 une géométrie bipyramide trigonale et 103 octaédrique. Les ligands satisfaisant le mieux les exigences stéréochimiques de l'ion Cu^{2+} sont donc très recherchés. Par conséquent, les chélateurs hexadentes dont les triaza- et tétraazamacrocycles, sont les plus étudiés.^{156,188-195} Les dérivés di- (NO_2A , L^{10}) et triacétate (NOTA , L^{13}) du 1,4,7-triazacyclononane (TACN ou $[\text{9}]_{\text{anN}_4}$, L^9), présentent une forte affinité pour le cuivre. Leurs structures reflètent la capacité du cation à s'accommoder d'un environnement N_3O_2 ou N_3O_3 (Figure 21). Le complexe $\text{Cu}(\text{NO}_2\text{A})$ possède une géométrie pyramidale à base carrée où un atome d'azote occupe la position apicale,¹⁹⁶ tandis que les six atomes donneurs du NOTA^{3-} sont disposés aux sommets d'un prisme trigonal déformé (Figure 21).¹⁹⁷

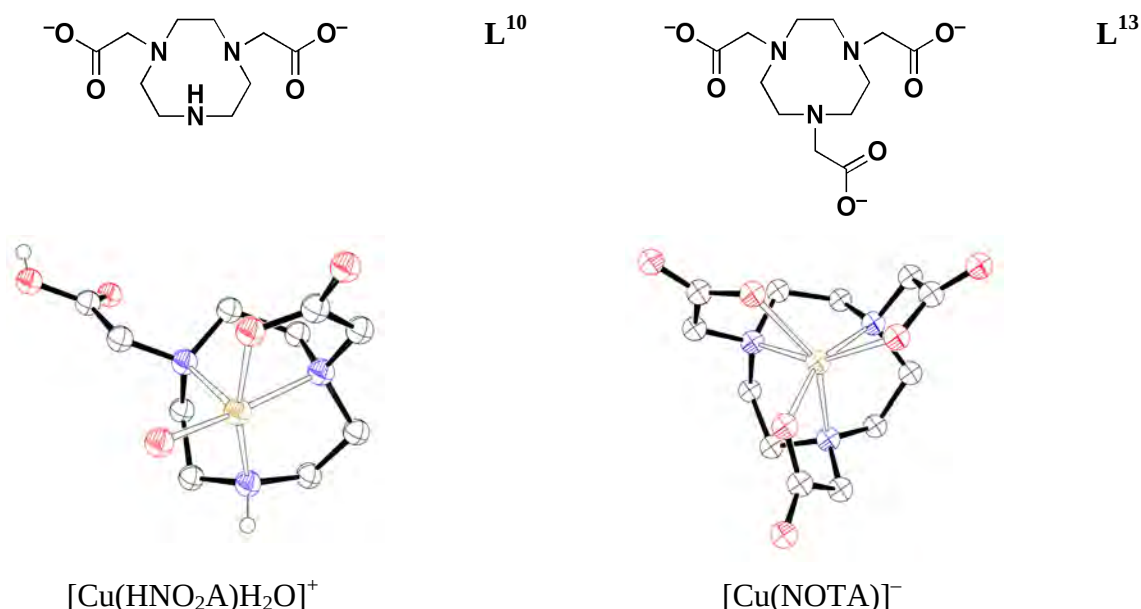


Figure 21 : Vues ORTEP des complexes de cuivre(II) formés avec les ligands dérivés du $[\text{9}]_{\text{anN}_3}$.^{196,197} Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Une structure par diffraction des rayons X du complexe $[\text{Cu}(\text{DOTA})]^{2-}$ montre une géométrie pseudo-octaédrique avec coordination des atomes d'azote du macrocycle et des deux bras carboxylate situés en positions *trans* l'un par rapport l'autre (Figure 22).¹⁹⁸ Une géométrie analogue a été observée pour le complexe $\text{Cu}(\text{HDO}_3\text{A})$ (L^{28}).¹⁹⁹ En série cyclame, deux structures diprotonées différentes du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TETA}^{4-}$ ont été obtenues.¹⁸⁵ Elles révèlent une élongation axiale due à l'effet Jahn-Teller, selon la liaison $\text{Cu}-\text{O}$ dans un cas et selon la liaison $\text{Cu}-\text{N}$ dans l'autre cas (Figure 23).

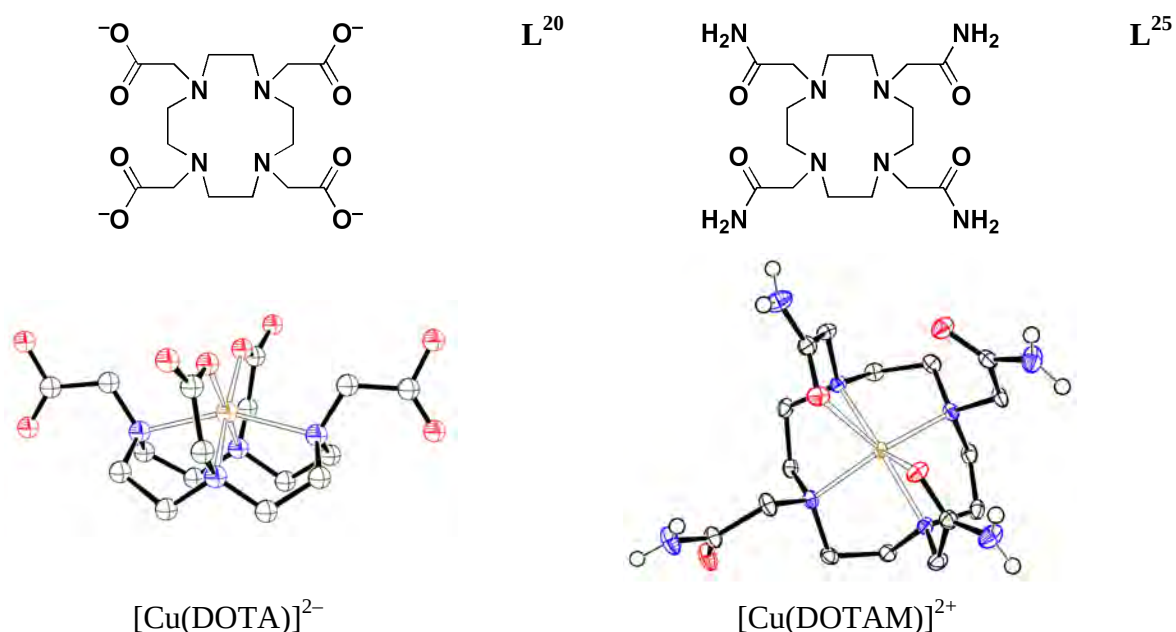


Figure 22 : Vues ORTEP des complexes de cuivre(II) formés avec les ligands DOTA⁴⁻ et DOTAM.^{198,200} Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

En revanche, les dérivés du [12]aneN₄ et du [13]aneN₄ porteurs de bras pendants carbamoyle ont été beaucoup moins étudiés et les données cristallographiques sont plus rares.^{156,200} Les premières structures des complexes [Cu(DOTAM)]²⁺ (Figure 22) et [Cu(TRITAM)]²⁺ (Figure 24) ont été obtenues au laboratoire, au cours de la thèse du Dr J.-M. Lagrange.¹¹⁵ La structure du complexe [Cu(TETAM)]²⁺ montre un atome de cuivre(II) hexacoordiné dans une géométrie octaédrique déformée de symétrie ponctuelle D_{2h} (Figure 23). L'élongation axiale a lieu suivant l'axe Cu–O.¹⁸⁴ Ces déformations sont liées à la configuration d^9 du cuivre(II) et reflètent une stabilisation énergétique du complexe par abaissement de symétrie selon le principe de Jahn-Teller.

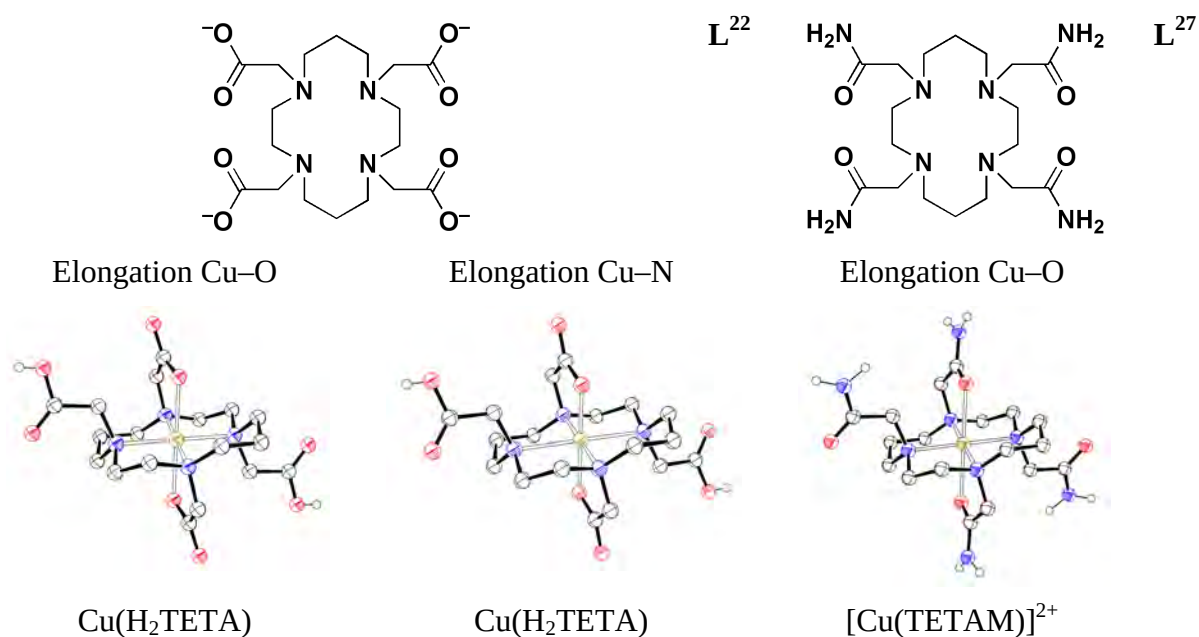


Figure 23 : Vues ORTEP des complexes de cuivre(II) formés avec les ligands TETA⁴⁻ et TETAM.^{184,185} Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

En solutions aqueuses, les complexes cuivriques hexacoordinés dérivés du cyclène et du cyclame se caractérisent par des spectres électroniques de faible intensité ($\epsilon_{\max} = 40\text{--}120 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$).²⁰¹⁻²⁰³ En série [13]aneN₄, la bande caractéristique des transitions *d-d* présente une forte intensité ($\epsilon_{\max} = 350\text{--}450 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$),²⁰¹ en accord avec la structure pentacoordinée du complexe [Cu(TRITAM)]²⁺ à l'état cristallin (Figure 24).¹¹⁵

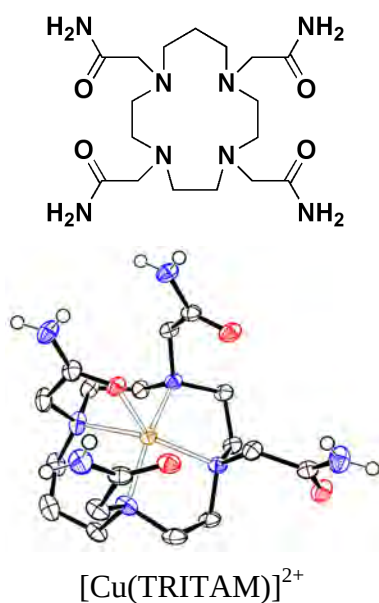


Figure 24 : Vue ORTEP du complexe de cuivre(II) formé avec le ligand TRITAM.²⁰⁰ Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Des ligands macrobicycliques qui comportent un pont éthylénique entre deux atomes d'azote situés en positions *trans*, appelés plus familièrement « cross-bridged », ont été étudiés en série cyclène et cyclame. La structure du système $Cu^{2+}/CB-DO2A^{2-}$ montre une géométrie de coordination octaédrique très déformée du cuivre(II), les deux groupes acétate liant le métal adoptent un arrangement *cis* l'un par rapport à l'autre (Figure 25).²⁰⁴ D'autres analogues, dérivés du cyclame ont également été synthétisés. L'un possède deux bras coordinants acétate ($CB-TE2A^{2-}$, L^{38}) et l'autre un bras acétate et un bras acétamide ($CB-TEAAM^{-}$, L^{39}) (Figure 25).^{203,205} Les structures cristallographiques des deux complexes correspondants révèlent un environnement pseudo-octaédrique du centre métallique au sein de la cage moléculaire avec un allongement de liaison $Cu-O_{amide}$ plus prononcé pour le complexe $[(Cu(CB-TEAAM))]^{+}$.^{205,206}

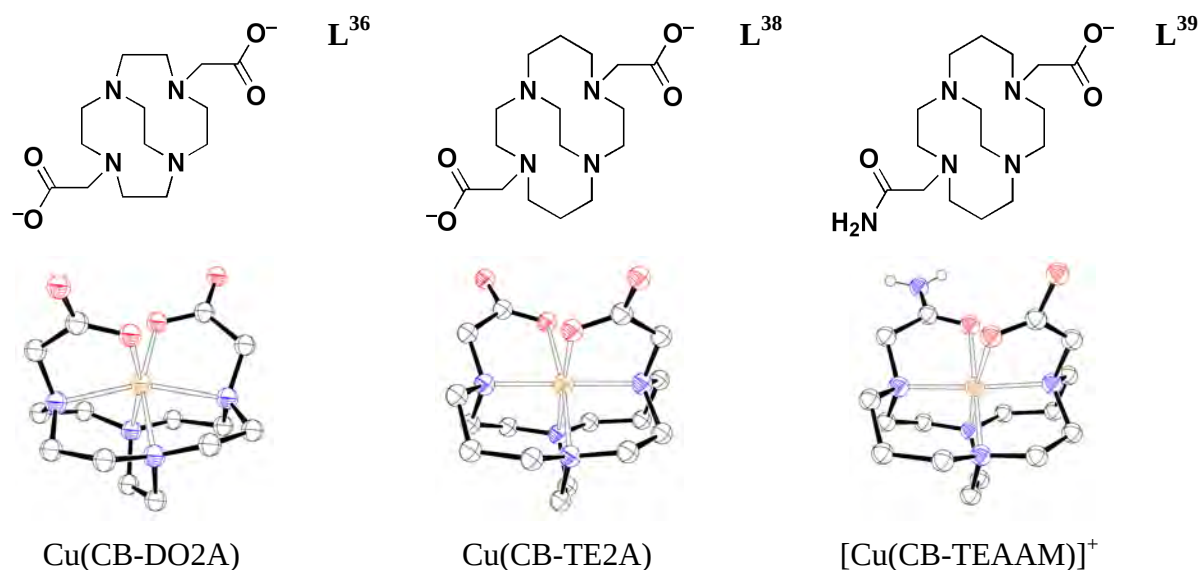


Figure 25 : Vues ORTEP des complexes de cuivre(II) formés avec les ligands CB-DO2A^{2-} , CB-TE2A^{2-} et CB-TEAAM^- .^{203,204,207} Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Très récemment, Odendaal et coll. se sont demandés si un ligand cross-bridged dérivé du [12]aneN₄ qui comporte un pont propylénique (Figure 26) aurait un comportement distinct de son analogue avec un pont éthylénique (CB-DO2A^{2-} , L^{36}).²⁰⁸ Dans le même article scientifique, il a également étudié un ligand dérivé du [13]aneN₄, nommé CB-TR2A (Figure 26) analogue au CB-DO2A et CB-TE2A. Tout comme ces homologues, les complexes $\text{Cu}(\text{C3B-DO2A})$ et $\text{Cu}(\text{CB-TR2A})$ présentent une coordination octaédrique déformée. Par comparaison des angles et des longueurs de liaisons, peu de différences structurales entre tous ces différents complexes de cuivre(II) macrobicycliques sont observées.

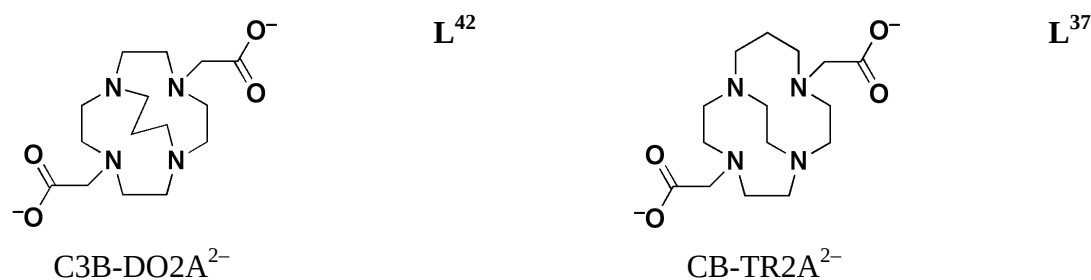
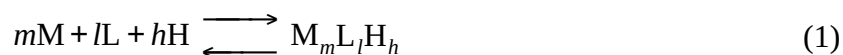


Figure 26 : Formules chimiques des ligands cross-bridged C3B-DO2A^{2-} et CB-TR2A^{2-} .²⁰⁸

III.2 Aspects thermodynamiques

III.2.a Généralités sur les équilibres en solution

L'équilibre de complexation d'un métal par un ligand en présence de protons peut s'écrire selon l'équation (1) où m , l , h correspondent respectivement aux coefficients stœchiométriques du métal, du ligand entièrement déprotoné et du proton, symbolisés par les lettres M, L et H (les charges ont été omises par souci de clarté). La constante thermodynamique globale β_{mlh}^0 associée à cet équilibre est alors définie par la relation (2) où γ_i représente le coefficient d'activité de l'espèce i .



$$\beta_{mlh}^0 = \frac{[M_m L_l H_h]}{[M]^m [L]^l [H]^h} \times \frac{\gamma_{M_m L_l H_h}}{\gamma_M^m \gamma_L^l \gamma_H^h} \quad (2)$$

Le logarithme de la constante d'équilibre β_{mlh}^0 est directement relié à l'enthalpie libre ΔG^0 de la réaction par la relation (3).

$$\Delta G^0 = -RT \ln \beta_{mlh}^0 \quad (3)$$

Si les mesures thermodynamiques en solution sont effectuées en présence d'un sel de fond en quantité largement excédentaire par rapport aux concentrations des espèces impliquées dans l'équilibre (1), la force ionique et les coefficients d'activité restent approximativement constants au cours des titrages. Dans ce cas, la constante β_{mlh}^0 se réduit à une constante de stabilité β_{mlh} dite conditionnelle, définie par l'équation (4).

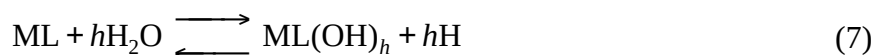
$$\beta_{mlh} = \frac{[M_m L_l H_h]}{[M]^m [L]^l [H]^h} \quad (4)$$

Les constantes conditionnelles de protonation des ligands peuvent être exprimées sous la forme de constantes successives K_{01h} définies par l'équation (5) qui sont reliées aux constantes de protonation globales par la relation (6).

$$K_{01h} = \frac{[LH_h]}{[LH_{h-1}][H]} \quad (5)$$

$$\beta_{01h} = \prod_{i=1}^h K_{01i} \quad (6)$$

Les constantes conditionnelles d'hydrolyse des complexes métalliques associées à l'équilibre (7), sont définies selon l'équation (8).



$$K_{11-h} = \frac{[ML(OH)_h][H]^h}{[ML]} \quad (8)$$

La connaissance de la stabilité des différents complexes métalliques ne permet cependant pas de comparer directement l'affinité des ligands ayant des propriétés acido-basiques et une denticité différentes. Pour contourner cette difficulté, Raymond et coll. ont introduit la notion de $p[M]$, grandeur définie par la relation (9). La concentration en métal libre non complexé dans des conditions de $p[H]$ et de concentrations précises est calculée en résolvant les équations de bilan de matière. Les valeurs de $p[M]$ ainsi définies, permettent de comparer quantitativement l'affinité relative des ligands à complexer un métal.²⁰⁹ Selon ce concept, plus la concentration en cation métallique libre est faible, plus la valeur du $p[M]$ est élevée et plus le ligand est a priori efficace.

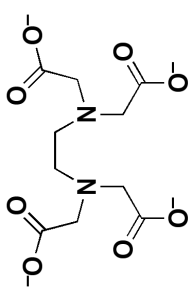
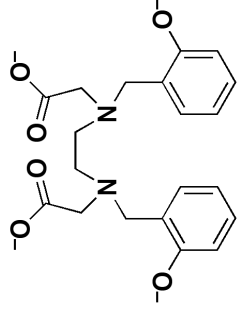
$$p[M] = -\log[M]_{\text{libre}} \quad (9)$$

Cependant, nous montrerons par la suite que ce critère présente plusieurs inconvénients et peut dans certains cas conduire à des interprétations erronées. Cela nous a conduit à proposer un nouveau paramètre décrivant l'affinité des ligands.

III.2.b Rappels bibliographiques

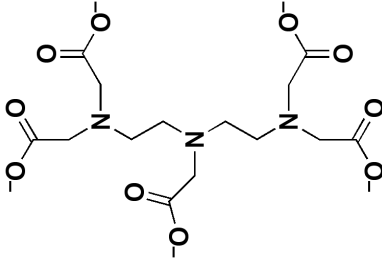
De nombreux travaux relatent les propriétés de coordination en solution de dérivés *N*-substitués des tétraazamacrocycliques vis-à-vis du cuivre(II), du gallium(III) et de l'indium(III).^{131,203} Le Tableau 8 regroupe les valeurs des constantes de stabilité de quelques complexes métalliques formés avec différents ligands pertinents dans le contexte de notre travail.

Tableau 8 : Valeurs des constantes de complexation disponibles dans la littérature primaire ou compilées dans les bases de données critiques NIST¹³⁰ ou IUPAC.²¹⁰

Ligand	r_i (Å)	Fe^{3+}	Cu^{2+}	Ga^{3+}	In^{3+}	Gd^{3+}
 L²	$\log \beta_{110}$	25,1(1)	18,78(8)	21,7(3)	25,0(2)	17,35(7)
	$\log \beta_{111}$	26,4(1)	21,9(1)	23,4(1)		
	$\log \beta_{112}$		23,9(1)			
	$\log \beta_{11-1}$	17,71(3)	7,4(1)	16,12(6)	16,57(7)	
	$\text{p}[\text{M}]^m$	23,5	16,9	21,6	23,2	15,5
 L³	$\log \beta_{110}$	39,01	22,95	38,51	27,76	18,89
	$\log \beta_{111}$	40,52	31,73	40,81	31,24	24,57
	$\log \beta_{112}$		36,85			
	$\text{p}[\text{M}]^m$	30,1	15,4	29,6	19,5	10,0

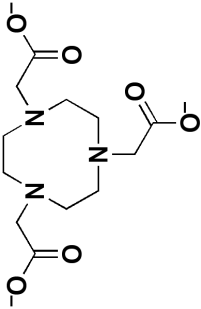
$T = 298,2(2)$ K. Sauf indication contraire, les valeurs critiques ont été extraites des bases NIST¹³⁰ ($I = 0,1$ M (KCl/NO₃)) ou IUPAC.²¹⁰ ^a $I = 0,1$ M (KNO₃).²¹¹ ^b $I = 0,1$ M (KClO₄).²¹² ^c $I = 0,1$ M (NaClO₄).²¹¹ ^d $I = 0,1$ M (KNO₃).²¹³ ^e $I = 0,1$ M (KCl).¹⁶⁰ ^f $I = 1,0$ M (NaClO₄).²¹⁴ ^g $I = 0,1$ M (KCl).²¹⁵ ^h $I = 0,1$ M (N(CH₃)₄NO₃/Cl).²¹⁶ ⁱ $I = 0,1$ M (KCl).²¹⁷ ^j $I = 0,1$ M (KCl).²¹⁸ ^k $I = 0,1$ M (KCl).²¹⁸ ^l $I = 0,1$ M (KCl).²¹⁷ ^m $[\text{M}]_{\text{tot}} = 10^{-9}$ M ; $[\text{L}]_{\text{tot}} = 10^{-8}$ M ; pH = 7,4.

Tableau 8 : Valeurs des constantes de complexation disponibles dans la littérature primaire ou compilées dans les bases de données critiques NIST¹³⁰ ou IUPAC.²¹⁰

Ligand	Fe ³⁺					Cu ²⁺		Ga ³⁺		In ³⁺		Gd ³⁺	
	<i>r_i</i> (Å)	0,645	0,730	0,620	0,800	0,938							
 L⁸ DTPA⁵⁻	$\log \beta_{110}$	27,7(1)	21,2(3)	24,3(1)	29,5(1)	22,39(7)							
		27,8(1) ^a	21,5(1) ^b	25,1(1) ^a	29,3(5) ^c	22,5(1) ^d							
	$\log \beta_{111}$	31,3(1)	26,00(1)	28,41(5)									
		31,36(5) ^a	26,29(2) ^b	29,20(5) ^a									
	$\log \beta_{112}$		28,96(8)										
			29,17(5) ^b	31,0(1) ^a									
	$\log \beta_{210}$		28,0(1)										
	$\log \beta_{11-1}$	23,7(1)		16,8(1)									
		23,7(1) ^a											
	p[M] ^m	27,7	17,8	21,7	25,9	19,1							

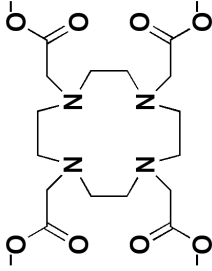
T = 298,2(2) K. Sauf indication contraire, les valeurs critiques ont été extraites des bases NIST¹³⁰ (*I* = 0,1 M (KCl/NO₃)) ou IUPAC.²¹⁰ ^a *I* = 0,1 M (KNO₃).²¹¹ ^b *I* = 0,1 M (KClO₄).²¹² ^c *I* = 0,1 M (NaClO₄).²¹¹ ^d *I* = 0,1 M (KNO₃).²¹³ ^e *I* = 0,1 M (KCl).¹⁶⁰ ^f *I* = 1,0 M (NaClO₄).²¹⁴ ^g *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁵ ^h *I* = 0,1 M (N(CH₃)₄NO₃/Cl).²¹⁶ ⁱ *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁷ ^j *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁸ ^k *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁸ ^l *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁷ ^m [M]_{tot} = 10⁻⁹ M ; [L]_{tot} = 10⁻⁸ M ; pH = 7,4.

Tableau 8 : Valeurs des constantes de complexation disponibles dans la littérature primaire ou compilées dans les bases de données critiques NIST¹³⁰ ou IUPAC.²¹⁰

Ligand		Fe ³⁺	Cu ²⁺	Ga ³⁺	In ³⁺	Gd ³⁺
 L¹³	r_i (Å)	0,645	0,730	0,620	0,800	0,938
	$\log \beta_{110}$	28,0(1)	20,1(3)	30,7(1)	25,9(1)	
		28,3(1) ^e	21,63(3) ^f	30,98(1) ^e	26,2(1) ^e	13,7(2) ^g
	$\log \beta_{111}$		24,37(6) ^f			
	$\log \beta_{11-1}$			21,0(1)	19,3(1)	
				21,28(4) ^e	19,60(1) ^e	
	p[M] ^m	24,9	18,3	27,4	23,4	10,4

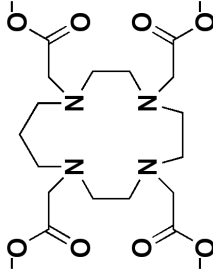
T = 298,2(2) K. Sauf indication contraire, les valeurs critiques ont été extraites des bases NIST¹³⁰ (*I* = 0,1 M (KCl/NO₃)) ou IUPAC.²¹⁰ ^a *I* = 0,1 M (KNO₃).²¹¹ ^b *I* = 0,1 M (KClO₄).²¹² ^c *I* = 0,1 M (NaClO₄).²¹¹ ^d *I* = 0,1 M (KNO₃).²¹³ ^e *I* = 0,1 M (KCl).¹⁶⁰ ^f *I* = 1,0 M (NaClO₄).²¹⁴ ^g *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁵ ^h *I* = 0,1 M (N(CH₃)₄NO₃/Cl).²¹⁶ ⁱ *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁷ ^j *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁸ ^k *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁸ ^l *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁷ ^m [M]_{tot} = 10⁻⁹ M ; [L]_{tot} = 10⁻⁸ M ; pH = 7,4.

Tableau 8 : Valeurs des constantes de complexation disponibles dans la littérature primaire ou compilées dans les bases de données critiques NIST¹³⁰ ou IUPAC.²¹⁰

Ligand		Fe ³⁺	Cu ²⁺	Ga ³⁺	In ³⁺	Gd ³⁺
 L²⁰ DOTA ⁴⁻	r_i (Å)	0,645	0,730	0,620	0,800	0,938
	$\log \beta_{110}$	29,4(1) 29,4(1) ^k	22,7(4) 22,3(1) ^h 22,72(4) ^l	21,3(1) 21,33(5) ^k	23,9(1) 23,9(1) ^k	24,0(1) 24,0(1) ^k
	$\log \beta_{111}$	32,63(2) 32,63(2) ^k	27,1(3) 26,60(9) ^h 27,17(3) ^l	25,3(1) 25,33(4) ^k	27,34(2) 27,34(2) ^k	26,3(2) 26,3(2) ^k
	$\log \beta_{112}$		30,8(3) 30,15(9) ^h 31,09(3) ^l			
	$\log \beta_{210}$		24,93(5)			
	$\log \beta_{211}$		29,8(1)			
	$\log \beta_{11-1}$		12,18(1) ^l			
	p[M] ^m	24,2	17,5	21,6	19,5	18,8

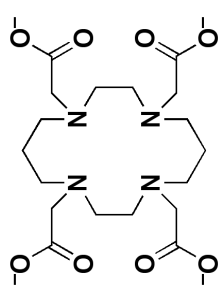
$T = 298,2(2)$ K. Sauf indication contraire, les valeurs critiques ont été extraites des bases NIST¹³⁰ ($I = 0,1$ M (KCl/NO₃)) ou IUPAC.²¹⁰ ^a $I = 0,1$ M (KNO₃).²¹¹ ^b $I = 0,1$ M (KClO₄).²¹² ^c $I = 0,1$ M (NaClO₄).²¹³ ^d $I = 0,1$ M (KNO₃).²¹³ ^e $I = 0,1$ M (KCl).¹⁶⁰ ^f $I = 1,0$ M (NaClO₄).²¹⁴ ^g $I = 0,1$ M (KCl).²¹⁵ ^h $I = 0,1$ M (N(CH₃)₄NO₃/Cl).²¹⁶ ⁱ $I = 0,1$ M (KCl).²¹⁷ ^j $I = 0,1$ M (KCl).²¹⁸ ^k $I = 0,1$ M (KCl).²¹⁸ ^l $I = 0,1$ M (KCl).²¹⁷ ^m [M]_{tot} = 10⁻⁹ M ; [L]_{tot} = 10⁻⁸ M ; pH = 7,4.

Tableau 8 : Valeurs des constantes de complexation disponibles dans la littérature primaire ou compilées dans les bases de données critiques NIST¹³⁰ ou IUPAC.²¹⁰

Ligand	Fe ³⁺	Cu ²⁺	Ga ³⁺	In ³⁺	Gd ³⁺	
	<i>r_i</i> (Å)	0,730	0,620	0,800	0,938	
 L²¹ TRITA⁴⁻	log β ₁₁₀	21,5(5)	19,9(1)	23,00(2)	19,2(1)	
		27,46(2) ^k	22,49(3) ^l	19,91(3) ^k	23,00(2) ^k	19,17(6) ^k
	log β ₁₁₁	30,1(1)	25,6(2)	23,57(1)	26,33(2)	22,4(2)
		30,10(1) ^k	26,76(2) ^l	23,57(1) ^k	26,33(2) ^k	22,4(2) ^k
	log β ₁₁₂		28,5(1)			
	log β ₁₁₋₁		12,16(1) ^l			
p[M] ^m	22,2	17,2	21,5	19,4	13,9	

T = 298,2(2) K. Sauf indication contraire, les valeurs critiques ont été extraites des bases NIST¹³⁰ (*I* = 0,1 M (KCl/NO₃)) ou IUPAC.²¹⁰ ^a *I* = 0,1 M (KNO₃).²¹¹ ^b *I* = 0,1 M (KClO₄).²¹² ^c *I* = 0,1 M (NaClO₄).²¹¹ ^d *I* = 0,1 M (KNO₃).²¹³ ^e *I* = 0,1 M (KCl).¹⁶⁰ ^f *I* = 1,0 M (NaClO₄).²¹⁴ ^g *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁵ ^h *I* = 0,1 M (N(CH₃)₄NO₃/Cl).²¹⁶ ⁱ *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁷ ^j *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁸ ^k *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁸ ^l *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁷ ^m [M]_{tot} = 10⁻⁹ M ; [L]_{tot} = 10⁻⁸ M ; pH = 7,4.

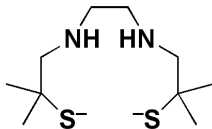
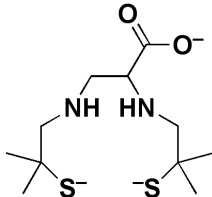
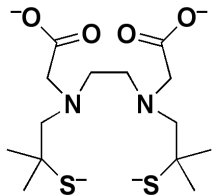
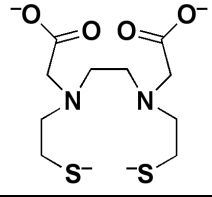
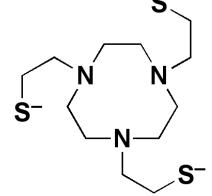
Tableau 8 : Valeurs des constantes de complexation disponibles dans la littérature primaire ou compilées dans les bases de données critiques NIST¹³⁰ ou IUPAC.²¹⁰

Ligand	Fe ³⁺	Cu ²⁺	Ga ³⁺	In ³⁺	Gd ³⁺
	<i>r_i</i> (Å)	0,730	0,620	0,800	0,938
 L ²² TETA ⁴⁻	log β_{110}	21,74(7)	19,67(1)	21,82(1)	13,77(1)
		21,7(1) ⁱ	19,74(1) ^k	21,89(1) ^k	13,8(1) ^j
	log β_{111}	25,54(1)	23,32(1)	24,53(2)	18,29(5)
		30,06(3) ^k	23,39(1) ^k	24,60(2) ^k	18,32(5) ^j
	log β_{112}	28,24(2)			
		28,2(2) ⁱ			
	log β_{210}	26,1(1)			
	log β_{211}	29,1(1)			
	log β_{11-1}	10,2(1) ⁱ			
	p[M] ^m	16,6	21,5	19,4	9,2

T = 298,2(2) K. Sauf indication contraire, les valeurs critiques ont été extraites des bases NIST¹³⁰ (*I* = 0,1 M (KCl/NO₃)) ou IUPAC.²¹⁰ ^a *I* = 0,1 M (KNO₃).²¹¹ ^b *I* = 0,1 M (KClO₄).²¹² ^c *I* = 0,1 M (NaClO₄).²¹³ ^e *I* = 0,1 M (KNO₃).²¹³ ^e *I* = 0,1 M (KCl).¹⁶⁰ ^f *I* = 1,0 M (NaClO₄).²¹⁴ ^g *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁵ ^h *I* = 0,1 M (N(CH₃)₄NO₃/Cl).²¹⁶ ⁱ *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁷ ^j *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁸ ^k *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁸ ^l *I* = 0,1 M (KCl).²¹⁷ ^m [M]_{tot} = 10⁻⁹ M ; [L]_{tot} = 10⁻⁸ M ; pH = 7,4.

Outre les acides polyaminocarboxyliques linéaires et cycliques, d'autres ligands de type N_2S_2 et N_3S_3 ont été envisagés comme chélateurs potentiels du gallium(III) ou de l'indium(III).²⁴ Le Tableau 9 regroupe les valeurs des constantes de stabilité de quelques complexes formés avec des ligands linéaires ou macrocycliques *N*-substitués par des groupements thiolate.^{162,163,219}

Tableau 9 : Valeurs des constantes de complexation du gallium(III) et de l'indium(III) par des dérivés thiolate décrits dans la littérature.^a

Ligand			Ga ³⁺	In ³⁺	Réf.
			r_i (Å)	0,620	0,800
	L⁴	4SS ²⁻	$\log \beta_{110}$	24,73(2)	27,34(1)
			$\log \beta_{111}$		29,44(1)
			$\log \beta_{11-1}$	21,64(2)	20,68(1)
			$\log \beta_{11-2}$	10,34(2)	9,58(1)
			p[M] ^d	22,6	21,7
	L⁷	5SS ³⁻	$\log \beta_{110}$	27,37(1)	30,90(1)
			$\log \beta_{111}$	29,97(1)	
			$\log \beta_{11-1}$	22,07(1)	22,1 ^b
			p[M] ^d	22,1	23,7
	L⁵	6SS ⁴⁻	$\log \beta_{110}$	41,00(3)	29,80(2)
			$\log \beta_{111}$	43,50(3)	
			$\log \beta_{11-1}$	29,60(2)	19,10(3)
			p[M] ^d	31,6	30,9
	L⁶	EDASS ⁴⁻	$\log \beta_{110}$	35,60(1)	37,00(1)
			$\log \beta_{111}$	38,00(1)	
			$\log \beta_{11-1}$	24,50(1)	
			p[M] ^d	29,0	30,4
	L¹⁴	TACN-TM ³⁻	$\log \beta_{110}$	34,2(1) ^c	36,1(1) ^c
			$\log \beta_{111}$	43,8(1) ^c	42,2(1) ^c
			p[M] ^d	23,9	23,6

^a $I = 0,1$ M (KNO₃) ; $T = 298,2(2)$ K. ^b Valeurs estimées. ^c $I = 0,1$ M (KCl) ; $T = 298,2(2)$ K.

^d $[M]_{\text{tot}} = 10^{-9}$ M ; $[L]_{\text{tot}} = 10^{-8}$ M ; pH = 7,4.

Tous les ligands mentionnés dans le Tableau 9 forment des complexes de gallium(III) et d'indium(III) plus stables que l'EDTA⁴⁻ et le DTPA⁵⁻ (Tableau 8). Les complexes formés avec ce type de ligands linéaires n'exigent aucune coordination additionnelle pour les deux cations métalliques. Leur coordination est également de six. A l'exception des ligands 6SS⁴⁻ et EDASS⁴⁻, les valeurs de $p[M]$ calculées pour les deux cations sont du même ordre de grandeur que celles trouvées pour l'EDTA⁴⁻ et le DTPA⁵⁻ (Tableau 8 et Tableau 9). L'inconvénient de l'incorporation de la fonction thiolate dans l'agent chélateur bifonctionnel du radiopharmaceutique est la grande réactivité de cette fonction avec les systèmes cystéine présents en milieu physiologique. La création d'une liaison covalente via un pont disulfure entre les ligands bifonctionnels porteurs de groupements thiolate et les systèmes cystéine d'une protéine est envisageable.

Parmi les acides polyaminocarboxyliques linéaires, un ligand a attiré notre attention. Il s'agit de l'HBED⁴⁻ ou *N,N'*-di(2-hydroxybenzyl)éthylènediamine-*N,N'*-diacetate synthétisé pour la première fois par Eplattenier et coll. en 1967.²²⁰ Dans les années 1980–90, plusieurs publications font état d'un intérêt fort pour l'utilisation de ce ligand à chaîne ouverte et de ses analogues en tant qu'agent chélateur bifonctionnel.^{221,222} Ce ligand (**L**³) possède six sites possibles de protonation : deux amines tertiaires, deux fonctions carboxylate et deux groupes phénolate. Plusieurs articles présentent des valeurs des constantes de protonation déterminées par potentiométrie et spectrophotométrie.^{220,223,224} Toutes les données thermodynamiques disponibles dans la littérature concernant le ligand HBED⁴⁻ proviennent du groupe de Martell qui a déterminé les constantes de stabilité des complexes formés avec divers cations métalliques di- et trivalents comme le cuivre(II), le fer(III), le gallium(III), l'indium(III) et le gadolinium(III) (Tableau 8).^{220,223-225} Plus récemment, les constantes de stabilité du système In³⁺/HBED⁴⁻ ont été déterminées par Dyson et coll.²²⁶ Les ions Ga³⁺ et Fe³⁺ qui possèdent des rayons ioniques semblables ($r_i = 0,76$ et $0,78$ Å, respectivement) forment des complexes de stabilité proche, tandis que l'affinité pour l'indium et le gadolinium sont nettement plus faibles. Ceci peut s'expliquer par un rayon ionique supérieur des ions In³⁺ et Gd³⁺ et une dureté inférieure comparée à celle du cation Ga³⁺.

L'affinité de ces ions vis-à-vis de différents ligands ne déroge pas à « l'effet chélate ». Décrit pour la première fois par Schwarzenbach,²²⁷ cet effet stabilisant résulte de la formation de métallacycles au sein de la sphère de coordination. Ainsi, l'augmentation progressive du nombre de cycles chélates au sein du complexe induit un accroissement significatif des

constantes de stabilité pour tous les cations métalliques considérés. Cependant, pour un même nombre de cycles chélates, la stabilité des complexes dépend également du rayon ionique du cation métallique et du nombre d'atomes engagés dans chaque cycle.^{153,228,229} Des calculs de mécanique moléculaire effectués par Hancock et Martell ont montré que les contraintes stériques au sein du complexe déterminent pour une large part sa stabilité.^{230,231} L'ensemble de ces calculs a montré que l'énergie de contrainte d'un cycle chélate à cinq atomes constitué d'une molécule d'éthylènediamine est minimale pour une distance métal–azote proche de 2,5 Å et un angle de liaison N–M–N voisin de 70°, conditions que seuls les ions volumineux comme In^{3+} et Gd^{3+} sont en mesure de satisfaire. Au contraire, la géométrie idéale du cycle chélate à six atomes formé à partir de la propylènediamine est obtenue pour une distance de 1,6 Å et un angle de 109,5° correspondant à un environnement plus favorable aux ions de taille réduite (Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+}).

Le passage d'un ligand à chaîne ouverte à son homologue cyclique n'induit pas forcément une augmentation significative de la stabilité des complexes métalliques. En rassemblant toutes ces données expérimentales (Tableau 8), nous avons tenté de corréler les valeurs des constantes de stabilité aux propriétés structurales des complexes macrocycliques à l'état solide. Les complexes peuvent être classés en deux catégories selon leur nombre de coordination. Selon Doyle et coll.,²³² la classe A comprend les métaux hexa- et heptacoordinés, tandis que la classe B est composée des systèmes dont le nombre de coordination est supérieur ou égal à huit (Tableau 10).

Tableau 10 : Données thermodynamiques et cristallographiques pour les systèmes $\text{M}^{z+}/\text{DOTA}^{4-}$.

	CN	r_i (Å)	$\log \beta_{110}^a$	$\text{p}[\text{M}]^b$	M–N _{eq} (Å)	M–O (Å)	M–N ₄ ^c (Å)	Réf.
Ni^{2+}	6	0,690	20,5(2)	15,3	2,113	2,025	0,821	198,217
Cu^{2+}	6	0,730	22,72(4)	21,8	2,107	1,966	0,916	198,217
Zn^{2+}	6	0,740	18,7(1)	13,5	2,171	2,037	0,891	217,233
Fe^{3+}	7	0,645	29,4(1)	24,2	2,280	2,05	1,058	218,234
Ga^{3+}	6	0,620	21,33(5)	21,6	2,112	1,934	0,840	167,218
Gd^{3+}	9	0,938	24,0(1)	18,8	2,663	2,368	1,632	218,234

^a $I = 0,1 \text{ M}$ (KCl) ; $T = 298,2(2) \text{ K}$. ^b $[\text{M}]_{\text{tot}} = 10^{-9} \text{ M}$; $[\text{L}]_{\text{tot}} = 10^{-8} \text{ M}$; $\text{pH} = 7,4$. ^c Distance du cation métallique au plan moyen passant par les quatre atomes d'azote du cycle.

La corrélation entre les constantes de stabilités $\log \beta_{110}$ du DOTA⁴⁻ et les longueurs de liaisons M–N et M–O des complexes n'est pas aussi simple qu'il n'y paraît. En raison des géométries de coordination différentes des complexes, de la variation de la taille, de la charge et de la configuration électronique des différents cations ainsi que d'autres propriétés, des tendances différentes sont constatées. D'après le Tableau 10, la stabilité des complexes croît dans l'ordre : $\text{Zn}^{2+} < \text{Ni}^{2+} < \text{Ga}^{3+} < \text{Cu}^{2+} < \text{Fe}^{3+}$. La plus grande stabilité du complexe ferrique peut être attribuée à l'heptacoordination du centre métallique par le ligand DOTA⁴⁻ (Tableau 10). La distance moyenne Fe–N est plus longue que la longueur de la liaison Fe–O (Tableau 10), en accord avec le caractère acide dur oxophile du cation. Il est donc attiré davantage par les donneurs d'oxygène négativement chargés. En revanche, les complexes hexacoordinés de DOTA⁴⁻ sont moins stables (Tableau 10). Le complexe pseudo-octaédrique $[\text{Cu}(\text{DOTA})]^{2-}$ subit une distorsion Jahn-Teller qui contribue à accroître sa stabilité. Un examen attentif des distances entre le cuivre et les atomes donneurs occupant les sites équatoriaux montre que les distances sont plus courtes qu'avec les cations Ga^{3+} , Ni^{2+} et Zn^{2+} . Ainsi, les interactions entre l'ion Cu^{2+} et les atomes donneurs sont plus fortes. Cela augmente la stabilité du complexe de cuivre(II). La stabilité des complexes du DOTA⁴⁻ suit la série d'Irving-Williams pour les métaux de transition bivalents ($\text{Cu}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Fe}^{2+} > \text{Mn}^{2+}$).²³⁵ Le complexe de zinc(II) est le moins stable des systèmes $\text{M}^{z+}/\text{DOTA}^{4-}$ hexacoordinés répertoriés dans le Tableau 10, en raison de sa configuration électronique d^{10} et de l'absence de stabilisation due au champ du ligand. Pour les complexes $\text{M}^{z+}/\text{DOTA}^{4-}$ ayant un nombre de coordination de 8 ou 9, l'ordre de stabilité décroissant est le suivant : $\text{Bi}^{3+} > \text{Lu}^{3+} > \text{Dy}^{3+} > \text{Gd}^{3+}, \text{Ho}^{3+}, \text{Tm}^{3+}, \text{Sc}^{3+}, \text{Y}^{3+} > \text{Eu}^{3+} > \text{Ce}^{3+} > \text{Nd}^{3+}, \text{Pr}^{3+} > \text{La}^{3+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Sr}^{2+}$.^{217,218,236-245} Plusieurs facteurs affectent la stabilité de ces complexes de la catégorie B. A titre d'exemple, un milieu acide catalyse la dissociation du complexe métallique, engendré par la protonation des groupes fonctionnels carboxylate et amine du cyclène.^{236,237} De toutes les structures, le complexe de bismuth(III) apparaît comme le plus stable ($\log \beta_{110} \approx 30,3$). Les moyennes des longueurs de liaisons entre les atomes d'azote du cycle et les atomes d'oxygène sont à quasi égale distance (Bi–N = 2,526 Å et Bi–O = 2,536 Å). Les longueurs de liaison Bi³⁺–N sont en moyenne relativement plus courtes (Lu³⁺–N = 2,614 Å à Sr³⁺–N = 2,732 Å), entraînant une meilleure encapsulation du métal dans la cage macrocyclique. Les distances M–N jouent un rôle déterminant pour comprendre la stabilité du complexe étudié. De plus, il a été remarqué que la présence d'une molécule d'eau dans la sphère de coordination diminue la stabilité du complexe métallique. La comparaison de la longueur de la liaison M–O_w et de la stabilité thermodynamique met

clairement en évidence une relation inversement proportionnelle entre β_{110} et la longueur de liaison M–O_w.

En série cyclame, le polyèdre de coordination des cations Cu²⁺ et Zn²⁺ présente une géométrie octaédrique (Figure 23 et Tableau 11). Les autres complexes de lanthanides et de strontium décrits, présentent un nombre de coordination égal à huit. A première vue, il n'existe aucune corrélation directe entre les constantes de stabilité et les caractéristiques cristallographiques des complexes. Dans le cas des complexes dérivés du TRITA⁴⁻, aucune structure cristallographique n'est répertoriée dans la littérature.

Tableau 11 : Données thermodynamiques et cristallographiques pour les systèmes M^{z+}/TETA⁴⁻.

	CN	r_i (Å)	$\log \beta_{110}$	p[M] ^c	M–N _{eq} (Å)	M–O (Å)	Réf.
Cu ²⁺	6	0,730	21,87(6) ^a	22,6	2,057/2,164	2,269	185
			21,60(3) ^b		2,002/2,378	2,020	
Zn ²⁺	6	0,740	17,6(1) ^a	11,5	2,253/2,110	2,127	233
			16,27(1) ^b				

$T = 298,2(2)$ K. ^a $I = 0,1$ M (KCl).²¹⁷ ^b $I = 0,1$ M (KNO₃).²²⁰ ^c $[M]_{\text{tot}} = 10^{-9}$ M ; $[L]_{\text{tot}} = 10^{-8}$ M ; pH = 7,4.

Dans la famille de ligands polyaminocarbamoyles cycliques, les ligands DOTAM, TRITAM et TETAM présentent quant à eux une affinité moindre vis-à-vis des cations trivalents ciblés par rapport à leurs homologues polyaminocarboxyliques. Maumela et coll. n'ont pas été en mesure de déterminer avec précision la valeur de la constante de stabilité des complexes et n'ont pu proposer qu'une limite inférieure du paramètre thermodynamique pour les systèmes avec le cuivre(II) (DOTAM avec $\log \beta_{110} > 16$ et TETAM avec $\log \beta_{110} > 16$).^{202,246} Par comparaison à leurs analogues polyaminocarboxylates, ce type de ligand porteur de bras chélatants carbamoyle s'avère le moins apte à coordiner le cuivre(II), dans les mêmes conditions thermodynamiques et de calculs considérés. De plus, aucune valeur de $\log \beta_{110}$ n'est trouvée dans la littérature pour ces ligands macrocycliques tétracarbamoyles avec les cations Ga³⁺ et In³⁺.

Avant d'examiner en détail l'influence des paramètres structuraux intrinsèques aux ligands macrocycliques tels que leurs tailles et leurs flexibilités, il paraît opportun de discuter

en premier lieu de l'évolution des constantes d'équilibre pour un ligand donné en fonction de la nature et des propriétés des ions métalliques coordonnés. Sans fondement thermodynamique formel, des corrélations ont été tracées entre les constantes d'équilibre et une propriété intrinsèque du métal, pour tenter d'identifier parmi les nombreux facteurs celui qui prédomine. La Figure 27 illustre la variation avec une tendance linéaire des valeurs $\log \beta_{110}$ et $p[M]$ en fonction du rapport z^2/r_i où z correspond à la charge de l'ion emprisonné dans la cavité du DOTA^{4-} et r_i son rayon ionique dont les valeurs ont été compilées par Shannon.¹⁵⁷ La Figure 28 montre quant à elle l'existence d'une corrélation entre la constante de formation $\log \beta_{110}$ des complexes et la constante d'hydrolyse $\log K_{10-1}$ du cation considéré.

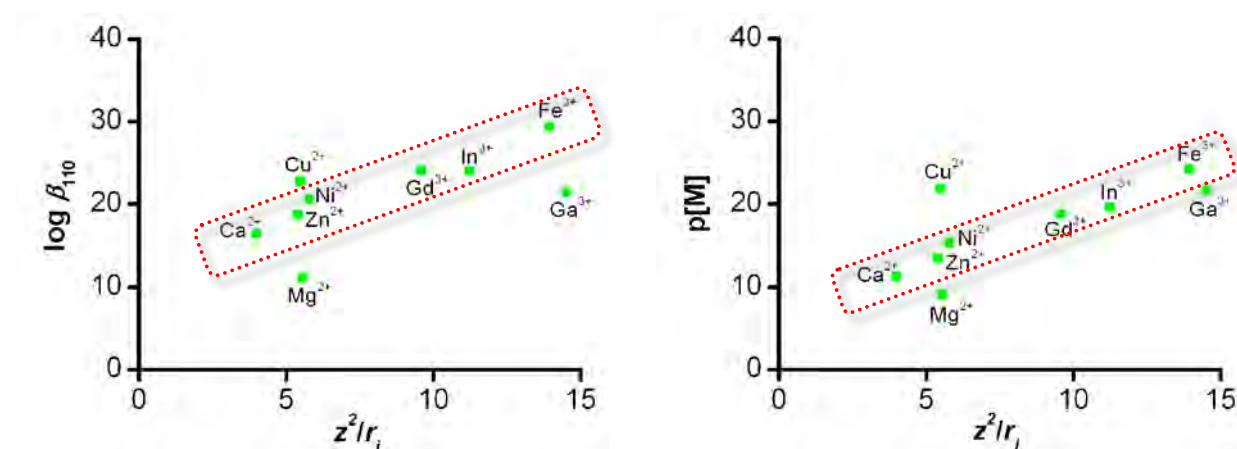


Figure 27 : Evolution de la stabilité des complexes métalliques formés avec le ligand DOTA^{4-} en fonction du rapport z^2/r_i où z correspond à la charge de l'ion emprisonné dans la cavité du DOTA^{4-} et r_i son rayon ionique.

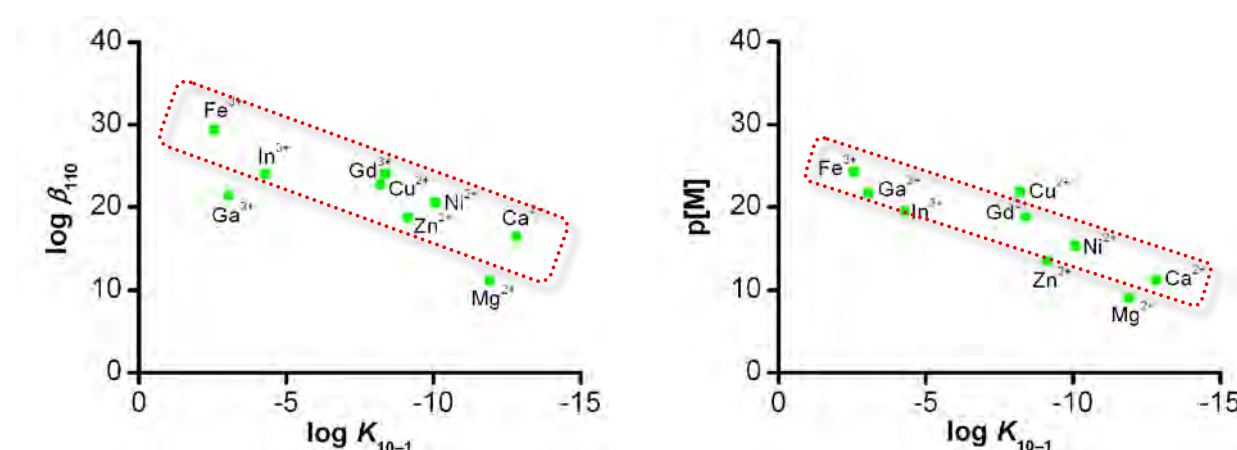


Figure 28 : Evolution de la stabilité des complexes métalliques formés avec le ligand DOTA^{4-} en fonction de la constante d'hydrolyse $\log K_{10-1}$ du cation considéré (K_{10-1} se réfère à l'équilibre (7) défini précédemment).

A titre d'exemple, la relation qui apparaît à la Figure 27 traduit le caractère électrostatique de l'interaction métal–ligand puisque la stabilité des complexes formés est directement proportionnelle au terme coulombique. Néanmoins, certains cations (Mg^{2+} , Cu^{2+} et Ga^{3+}) dérogent à cette règle. Il est donc très difficile de trouver une corrélation entre les constantes d'équilibre $\log \beta_{101}$ ou la valeur du $p[\text{M}]$ et une propriété intrinsèque pour tous les métaux (z , r_i , $\log K_{10-1}$, etc.), dans le but d'identifier le facteur qui induit la bonne affinité d'un cation métallique pour un ligand donné.

La sélectivité d'un ligand macrocyclique peut être modulée en variant sa taille et sa flexibilité. Thöm et coll. ont étudié la variation de la constante de formation des complexes métalliques en fonction du nombre d'atomes constituant le macrocycle.¹⁵³ D'après les valeurs des constantes de stabilité de quelques complexes formés avec des ligands macrocycliques *N*-substitués, issues de la littérature, il est peu probable que la tendance observée pour les cations métalliques trivalents puisse être entièrement attribuée à la taille des différents métaux étudiés, car les rayons ioniques des cations Ga^{3+} et Fe^{3+} , dans leurs complexes avec le NOTA^{3-} sont tout à fait semblables. Les différences pour les constantes de stabilité des complexes de gallium(III) et de fer(III) pourraient être dues aux différences dans les orientations préférées de l'azote et des groupes donneurs de l'oxygène dans les sphères de coordination de ces ions métalliques. D'autre part, le rayon relativement grand du cation In^{3+} et une coordination de sept pour le complexe dérivé du ligand NOTA^{3-} hexadente (Figure 17) pourrait certainement expliquer sa constante de stabilité bien inférieure.

Par comparaison des valeurs de la littérature, les constantes de stabilité du fer(III), du cuivre(II), du gallium(III) et de l'indium(III) avec les tétraazamacrocycliques tétraacétate tels que le DOTA^{4-} , le TRITA^{4-} et le TETA^{4-} , montrent un ordre de sélectivité différent de celui du triazamacrocyclique triacétate, NOTA^{3-} (Tableau 8). L'ordre relatif de la stabilité de chacun des complexes métalliques trivalents formés avec les ligands DOTA^{4-} , TRITA^{4-} , TETA^{4-} suggère que les tétraazamacrocycles sont trop grands pour obtenir une meilleure stabilité avec de petits ions trivalents, car les constantes de stabilité des complexes de fer(III) sont beaucoup plus grandes que celles du gallium(III) et de l'indium(III) (Figure 29). De plus, ces ligands ont une faible préférence pour l'ion In^{3+} par rapport au Ga^{3+} . Au contraire, la constante de stabilité du complexe de gallium(III) du NOTA^{3-} est considérablement plus élevée que celle du complexe de fer(III) et toutes les deux sont plus hautes que la constante de stabilité du complexe d'indium(III) (Tableau 8).

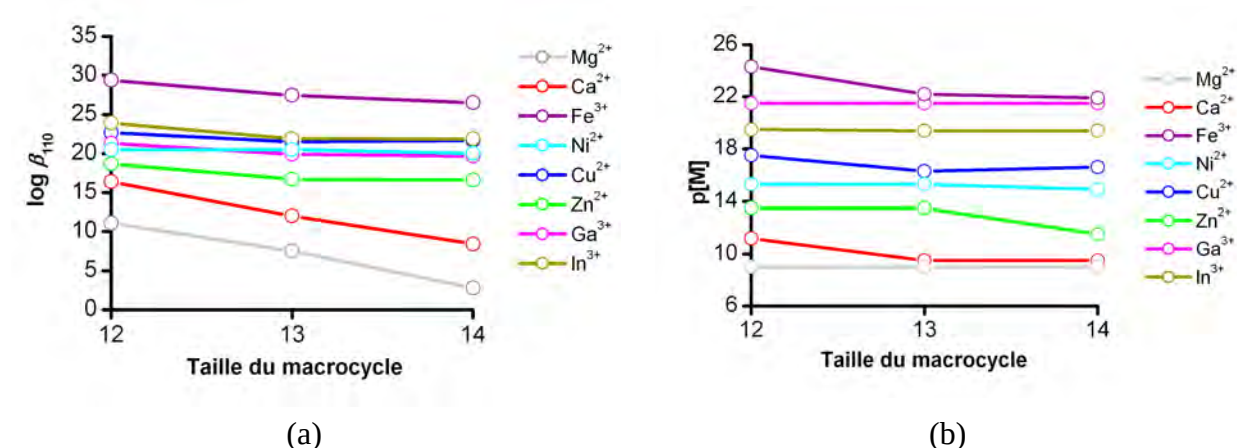
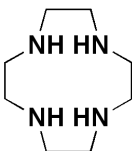
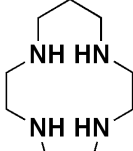
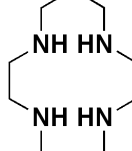


Figure 29 : Evolution de la stabilité des complexes métalliques du DOTA⁴⁻, TRITA⁴⁻ et TETA⁴⁻ (a) et de la valeur du $p[M]$ (b) en fonction de la taille de la cavité du macrocyclique. $[M]_{\text{tot}} = 10^{-9} \text{ M}$; $[L]_{\text{tot}} = 10^{-8} \text{ M}$; $\text{pH} = 7,4$.^{130,160,210,217,218}

Pour les complexes d'indium(III) et de gallium(III), la stabilité maximale du complexe est atteinte lorsque la taille de la cavité correspond le mieux au diamètre du cation métallique. Pour le macrocycle, il peut cependant être plus avantageux d'un point de vue énergétique de complexer un cation de taille supérieure à celle de sa cavité (Figure 12). L'ion se place alors au-dessus du plan moyen du macrocycle (Figure 14 et Figure 17). C'est par exemple le cas de l'ion Pb^{2+} , dont le complexe avec le cyclène est plus stable que celui avec le cyclame,²⁰² bien que le rayon de la cavité de ce dernier soit plus proche du rayon ionique du métal. En fait, le critère de sélectivité dépend du rapport (diamètre du cation) / (diamètre de la cage macrocyclique). Ainsi, Hancock et coll. ont calculé par mécanique moléculaire la distance métal–azote idéale pour une série de tétraazamacrocycles dont la cavité comprend douze à quatorze atomes (Tableau 12).²⁴⁷

Tableau 12 : Evolution de la distance métal–azote en fonction du nombre d'atomes du macrocycle.²⁴⁷

Ligand			
	[12]aneN ₄	[13]aneN ₄	[14]aneN ₄
M–N (Å)	1,82	1,92	2,07

La Figure 29 montre la tendance observée pour les différents métaux. On peut donc remarquer la diminution des constantes de stabilité thermodynamique $\log \beta_{110}$ et de la valeur du $p[M]$ calculée par rapport à la taille du cycle du ligand. La stabilité des complexes peut ainsi être modulée par la nature des bras chélatants portés par le squelette azoté macrocyclique dont la taille est également un critère de stabilité pour un cation métallique donné.

III.3 Aspects spectroscopiques des complexes de gallium et d'indium

Les isotopes naturels $^{69/71}\text{Ga}$ ($I = 3/2$) et $^{113/115}\text{In}$ ($I = 9/2$) sont actifs en spectroscopie RMN. Ils possèdent des réceptivités élevées, associées à de très larges gammes de déplacements chimiques, ce qui rend a priori leur étude par cette méthode relativement facile (Tableau 13).²⁴⁸ Cependant, les résonances sont typiquement larges en raison d'un moment quadripolaire non nul. De ce fait, elles ne sont pas systématiquement observables.

Tableau 13 : Comparaison des propriétés nucléaires d'isotopes non métalliques couramment étudiés par spectroscopie RMN par rapport à des isotopes métalliques ayant un intérêt pour l'imagerie médicale.²⁴⁸

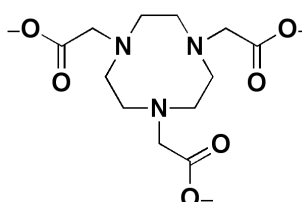
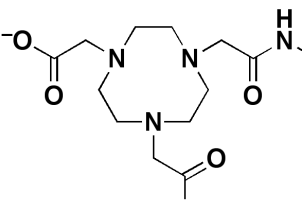
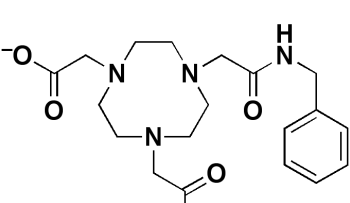
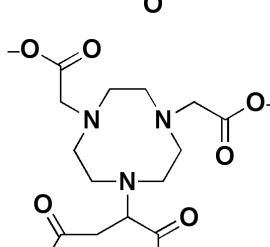
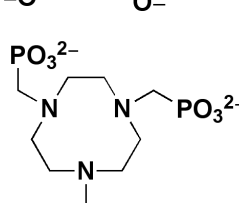
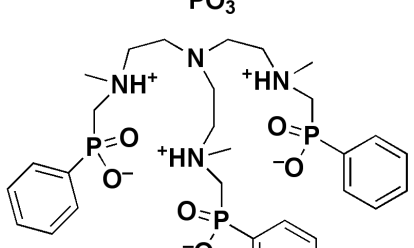
Isotope	Abondance naturelle (%)	Spin nucléaire (I)	Ratio gyromagnétique (γ)	Moment quadripolaire (eQ)	Réceptivité relative par rapport au ^{13}C
^1H	99,98	1/2	26,7519	0	5666
^{13}C	1,108	1/2	6,7283	0	1
^{14}N	99,635	1	1,9338	$1,99 \times 10^{-2}$	5,69
^{15}N	0,365	1/2	-2,712	0	0,022
^{17}O	$3,7 \times 10^{-2}$	5/2	-3,6279	0	0,06
^{69}Ga	60,4	3/2	6,4323	0,19	237
^{71}Ga	39,6	3/2	8,1731	0,12	319
^{113}In	4,28	9/2	5,8782	0,83	83,8
^{115}In	95,72	9/2	5,8908	0,83	1890

De par sa réceptivité plus élevée et son moment quadripolaire plus faible, l'isotope ^{71}Ga est plus propice aux observations directes par spectroscopie RMN que ne l'est l'isotope ^{69}Ga et ce en dépit de son abondance moindre. La gamme de déplacements chimiques du noyau est approximativement de 1400 ppm.²⁴⁹

En raison des grands moments quadripolaires, la largeur des raies est très sensible à la symétrie de l'environnement qui règne autour du noyau d'indium. La basse réceptivité du noyau ^{113}In explique que celui-ci est rarement étudié par spectroscopie RMN contrairement à l'isotope ^{115}In . La gamme de déplacements chimiques de l'indium est approximativement de 1100 ppm.²⁵⁰

Les produits radiopharmaceutiques de gallium et d'indium sont généralement chélatés avec des ligands appropriés pour former *in vivo* des complexes stables et inertes. Le Tableau 14 récapitule quelques caractéristiques RMN de complexes modèles.^{248,251}

Tableau 14 : Valeurs du déplacement chimique du centre métallique mesurées par spectroscopies RMN ^{71}Ga et ^{115}In de différents complexes ayant un intérêt potentiel pour l'imagerie médicale et la radioimmunothérapie.²⁵¹

Ligands			δ (ppm)		Réf.
			^{71}Ga	^{115}In	
	H_2O		0	0	
	L^{13}	NOTA^{3-}	+171		252
	L^{11}	$\text{NO2A}^{\text{Me}}\text{AM}^{2-}$	+171		166
	L^{12}	$\text{NO2A}^{\text{Ph}}\text{AM}^{2-}$	+170		166
	L^{15}	NODASA^{4-}	+165		253
	L^{16}	NOTP^{6-}	+110		254
	L^{44}	H_3ppma	-62,3	-14,7	255

III.4 Aspects électrochimiques des complexes de cuivre

Outre la dissociation des complexes sous l'effet d'agents compétiteurs du cuivre(II), la réduction du centre métallique constitue une autre voie pour la perte du radioélément. Le dernier mode de démétallation des complexes formés avec la bis(thiosemicarbazone) a été incriminé pour expliquer la libération de $^{64}\text{Cu}^{2+}$ en cellules hypoxiques.^{256,257} L'inertie des complexes de cuivre(II) en solution est intimement liée à la difficulté de les réduire en cuivre(I). En raison de préférences stéréochimiques très différentes du métal dans ses deux degrés d'oxydation, les espèces cuivreuses formées avec les ligands considérés pour des applications médicales sont généralement fortement déstabilisées et se dissocient *in vivo*. Le cuivre(I) ainsi libéré et alors mobilisé par différentes enzymes et protéines riches en résidu cystéine. Tomellini et coll. ont enregistré les voltamogrammes cycliques des complexes $[\text{Cu}(\text{DOTA})]^{2-}$, $\text{Cu}(\text{CB-DO2A})$, $[\text{Cu}(\text{TETA})]^{2-}$ et $\text{Cu}(\text{CB-TE2A})$, en solution aqueuse tamponnée par l'acétate de sodium 0,1 M, à pH 7.²⁰³ Les systèmes $\text{Cu}^{2+}/\text{TETA}^{4-}$ et $\text{Cu}^{2+}/\text{CB-DO2A}^{2-}$ montrent des signaux irréversibles, tandis que $\text{Cu}^{2+}/\text{DOTA}^{4-}$ donne une large crête de réduction à $-1,00 \text{ V/Ag/AgCl}$ et une vague atténuée d'oxydation à $-0,39 \text{ V}$ lors du balayage retour. En revanche, le système $\text{Cu}^{2+}/\text{CB-TE2A}^{2-}$ se caractérise par un voltamogramme quasi-réversible avec un potentiel de demi-vague situé à $-1,08 \text{ V/Ag/AgCl}$ et une séparation des pics de réduction et d'oxydation qui n'excède pas 120 mV pour une vitesse de balayage de 100 mV.s^{-1} . Un voltamogramme différentiel d'impulsion (entre 0,0 V et $-1,4 \text{ V}$ pour $\nu = 20 \text{ mV.s}^{-1}$) a confirmé une crête de réduction bien définie à $-1,06 \text{ V}$. De même, une réduction quasi-réversible semblable à l'étude en solution aqueuse, a également été observée dans le DMSO pour ce complexe ($E_{1/2} = -1,23 \text{ V}$, $\Delta E = 162 \text{ mV}$). La réversibilité chimique plus élevée ($i_{pa}/i_{pc} \approx 0,8$) de ce couple redox suggère que le produit de réduction, $[\text{Cu}(\text{I})(\text{CB-TE2A})]^{-}$, doit avoir une durée de vie plus longue en comparaison à ses analogues. Ainsi, aucun des ligands DOTA^{4-} , TETA^{4-} ou CB-DO2A^{2-} n'est capable de stabiliser le cuivre(I).

D'autres études plus récentes ont porté sur des ligands $\text{CB-DO2A}^{\text{Pr } 2-}$ (L^{40}) et $\text{CB-TE2A}^{\text{Pr } 2-}$ (L^{41}) afin d'évaluer l'influence de la longueur des bras carboxylates (Figure 30).²⁰⁷

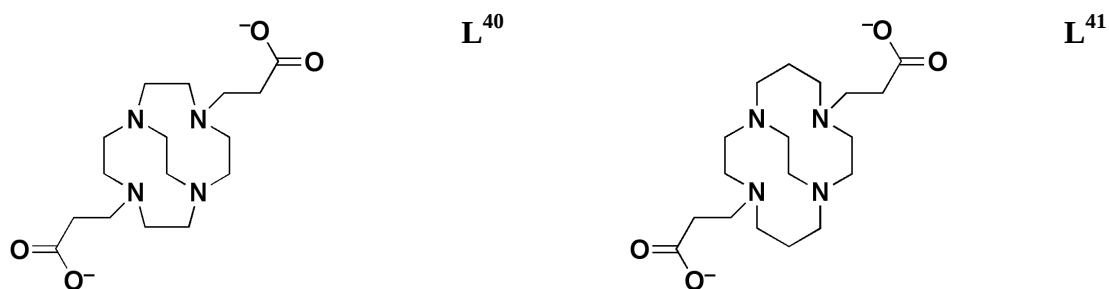


Figure 30 : Formules chimiques des ligands polyazamacrobicycliques porteurs de chaînes propionate.²⁰⁷

Une vague de réduction quasi-réversible a été observée pour le complexe $\text{Cu}(\text{L}^{41})$ ($E_{1/2} = -0,68 \text{ V/Ag/AgCl}$; $\Delta E = 118 \text{ mV}$) par voltamétrie différentielle pulsée. Ce potentiel de réduction est supérieur de 400 mV par comparaison à celui du complexe $\text{Cu}(\text{CB-TE2A})$ ($E_{1/2} = -1,08 \text{ V/Ag/AgCl}$) en dépit d'un environnement semblable du cation métallique. En effet, la position du maximum d'absorption des transitions $d-d$ dans le spectre électronique ne diffère que de 20 nm à $\text{pH} = 7$ ($\lambda_{\text{max}} = 647 \text{ nm}$ et 628 nm pour $\text{Cu}(\text{CB-DO2A})$ et $\text{Cu}(\text{CB-TE2A})$).^{258,259} Par rapport au dérivé acétate CB-TE2A^{2-} , l'unité méthylénique additionnelle dans les bras pendants du ligand L^{41} , contribue à déstabiliser le complexe cuivrique et/ou à stabiliser le complexe cuivreux. Le rapport des constantes de stabilité $\beta_{\text{Cu(II)L}}/\beta_{\text{Cu(I)L}}$ est environ 6×10^6 fois supérieur lorsque le macrobicyclic porte deux substituants acétate au lieu de deux groupes propionate. La formation de deux cycles chélates à six atomes dans le dernier cas est un facteur fortement déstabilisant lorsque le cation est de petite taille comme le cuivre(II).^{156,230,247,260}

Le complexe $\text{Cu}(\text{L}^{40})$ se réduit de manière irréversible avec un potentiel de pic E_{pc} de $-0,78 \text{ V/Ag/AgCl}$. Cette valeur peut être comparée à celle du complexe $\text{Cu}(\text{CB-DO2A})$ qui est de $-0,92 \text{ V/Ag/AgCl}$. En série cyclène, il est plus facile de réduire le complexe dipropionate d'environ 140 mV.

Les données électrochimiques obtenues par Tomellini et coll. indiquent clairement que le pontage par un chaînon éthylénique de deux atomes d'azote de la tétraamine cyclique rend les complexes de cuivre plus difficilement réductibles. La taille du cycle et la longueur des bras carboxylates jouent un rôle prépondérant. Les dérivés du cyclène sont plus facilement réductibles que les dérivés du cyclame. Il en va de même lorsque la tétraamine porte deux bras propionate en lieu et place de groupes acétate. Ainsi, le ligand CB-TE2A^{2-} semble le plus adapté de la série pour stabiliser le degré d'oxydation +II du cuivre par rapport au degré +I.

Très récemment, Odendaal et coll. se sont demandés si un ligand cross-bridged dérivé du [12]aneN₄ qui comporte un pont propylénique (C3B-DO2A, **L**⁴²), aurait un comportement distinct de ses analogues avec un pont éthylénique (**L**³⁶ et **L**⁴⁰).²⁰⁸ La voltampérométrie cyclique du complexe Cu(C3B-DO2A) a révélé une vague de réduction irréversible avec un pic à -1,05 V (*I* = 0,1 M Acétate de sodium ; Ag/AgCl ; *v* = 200 mV.s⁻¹) et l'observation au balayage retour d'un large pic de redissolution anodique caractéristique de la formation de cuivre(0). Dans les mêmes conditions, un nouveau complexe de cuivre(II) Cu(CB-TR2A) (**L**³⁷) incorporant la tétraamine à 13 atomes ansée, de taille intermédiaire entre les ligands CB-DO2A et CB-TE2A, montre une vague de réduction quasi-réversible à -0,95 V (ΔE = 138 mV).

Les résultats discutés nous indiquent que les complexes de cuivre(II) dérivés du cyclame, ont généralement des réductions quasi-réversibles alors que les analogues cyclénique affichent des pics de réduction irréversibles (Tableau 15). Odendaal et coll. ont démontré que le complexe Cu(C3B-DO2A) se comporte comme prévu, pour un complexe cross-bridged dérivé du cyclène, alors que le complexe Cu(CB-TR2A) est plus proche des complexes cross-bridged dérivés du cyclame.

Tableau 15 : Potentiels de réduction de complexes de cuivre issus de la littérature.^{203,207,208}

Ligand	<i>E</i> _{pc} (mV)	<i>E</i> _{1/2} (V/ENH)	ΔE (mV)	Voltamétrie cyclique
DOTA ⁴⁻		-0,74	61	quasi-réversible ^a
CB-DO2A ²⁻	-0,72	—	—	irréversible ^a
CB-DO2A ^{Pr 2-}	-0,58	—	—	irréversible ^b
C3B-DO2A ²⁻	-0,85	—	—	irréversible ^b
CB-TR2A ²⁻		-0,75	138	quasi-réversible ^b
TETA ⁴⁻	-0,98	—	—	irréversible ^a
CB-TE2A ²⁻		-0,88	120	quasi-réversible ^a
CB-TE2A ^{Pr 2-}		-0,48	118	quasi-réversible ^b

I = 0,1 M NaOAc ; pH = 7,0. ^a *v* = 100 mV.s⁻¹. ^b *v* = 200 mV.s⁻¹.

Afin d'engendrer le moins d'effets indésirables après injection au patient d'un radiopharmaceutique à base de cuivre(II) et d'obtenir des images de bonne qualité, le potentiel de réduction doit être hors d'atteinte de celui des réducteurs physiologiques présents dans le corps humain (Figure 31). De nombreuses coenzymes participent aux réactions

d'oxydoréductions comme transporteurs d'électrons et de protons (NAD^+ , FAD) ou uniquement d'électrons (cytochromes). On les rencontre dans toutes les réactions d'oxydo-réduction cellulaires et dans les séquences de transports d'électrons organisés comme la respiration ou la photosynthèse. Les enzymes qui catalysent les réactions dans lesquelles sont impliquées ces coenzymes sont des déshydrogénases ou des réductases. On distingue ainsi les coenzymes nicotiniques ou pyridiniques ($\text{NAD}^+/\text{NADH},\text{H}^+$; $\text{NADP}^+/\text{NADPH},\text{H}^+$), les coenzymes flaviniques (FMN/FMNH_2 ; FAD/FADH_2), les coenzymes quinoniques (CoQ/CoQH_2), les métalloporphyrines et les protéines fer-soufre.

Les coenzymes nicotiniques et pyridiniques ont une répartition universelle puisque toutes les cellules en contiennent. Ils dérivent du nicotinamide ou vitamine PP. Les deux types les plus représentés sont NAD^+ (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) et NADP^+ (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate). Le potentiel redox E° des couples $\text{NAD}^+/\text{NADH},\text{H}^+$ et $\text{NADP}^+/\text{NADPH},\text{H}^+$ est de $-0,32 \text{ V/ENH}$. Ce sont les coenzymes qui possèdent le potentiel le plus négatif. Les systèmes qui ont un potentiel E° plus élevé ou très proche auront donc tendance à accepter les électrons sous leurs formes réduites NADH,H^+ ou NADPH,H^+ . En comparaison avec les coenzymes nicotiniques ou pyridiniques, les coenzymes flaviniques (FAD/FADH_2) présentent un potentiel redox supérieur ($E^\circ = -0,18 \text{ V/ENH}$). Les coenzymes flaviniques et les coenzymes quinoniques encore appelées coenzymes Q vont successivement jouer un rôle de molécules transporteuses d'électrons de par leurs potentiels redox croissants. Les potentiels redox sont donc pour la FMN de $E^\circ = -0,30 \text{ V/ENH}$, pour la coenzyme Q ou ubiquinone de $+0,04 \text{ V/ENH}$ et respectivement pour les cytochromes b , c , a , a_3 , de $+0,33$, $+0,25$, $+0,38$, $+0,55 \text{ V/ENH}$.

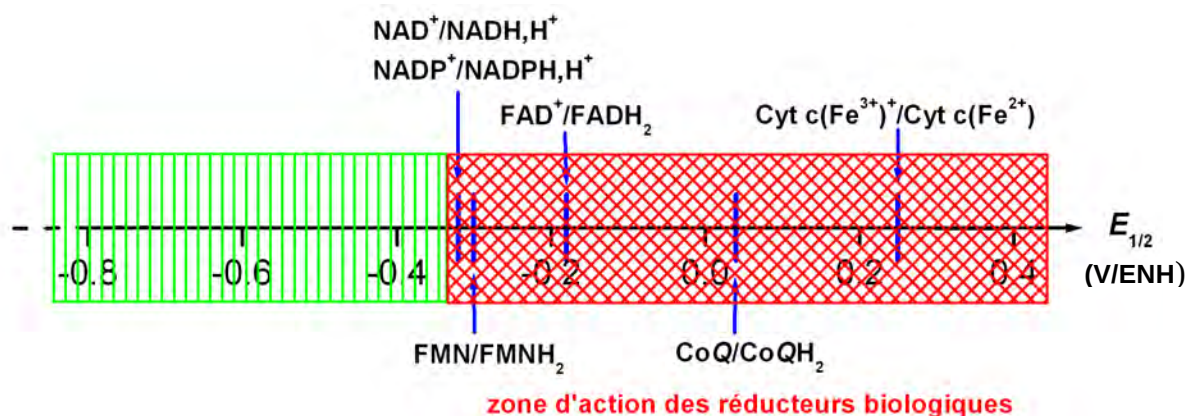


Figure 31 : Echelle des potentiels redox des réducteurs physiologiques. La zone où le potentiel $E_{1/2}$ est suffisamment négatif pour être hors d'atteinte des réducteurs biologiques est représentée en vert.

III.1 Aspects cinétiques

III.1.a Cinétique de formation

De nombreux travaux dont ceux réalisés par Kaden et coll. ont démontré que les vitesses de formation des complexes macrocycliques sont généralement beaucoup plus lentes que celles ayant trait à des complexes impliquant des ligands à chaînes ouvertes, en solution aqueuse.²⁶¹ Selon la taille de la cavité macrocyclique et son degré de protonation, la durée nécessaire à l'établissement de l'équilibre peut être excessivement différente. Clarke et coll. mentionnent que le cation métallique Gd^{3+} en présence de $DOTA^{4-}$ ou de $TRITA^{4-}$ forme un complexe stable au bout de deux jours tandis que le complexe protoné MLH se forme beaucoup plus lentement sur une période supérieure à seize jours.^{217,218} Plus récemment, Moreau et coll. ont montré la variation de la constante globale de formation $\log \beta_{110}$ au cours du temps pour les différents cations Gd^{3+} , Eu^{3+} et Tb^{3+} avec le $DOTA^{4-}$.²⁶² Par cette étude, les auteurs mettent en évidence la formation d'un complexe instantané puis une stabilisation du pH au bout de 2 j pendant 3 à 4 j, représentatif de la formation d'un intermédiaire qui s'en suit d'une diminution lente jusqu'à une stabilisation définitive après 6 à 7 semaines, pour ainsi obtenir le complexe final thermodynamiquement stable.

L'insertion d'un cation métallique au sein d'un macrocycle peut être décrite par un certain nombre d'étapes correspondant à une désolvatation progressive du cation métallique et de la cavité macrocyclique.²⁶³ Le mécanisme d'Eigen-Winkler, représenté à la Figure 32, permet d'expliquer la complexation d'un cation métallique par un ligand macrocyclique,²⁶⁴ où l'étape limitante est postérieure à la formation de la première liaison métal–ligand.

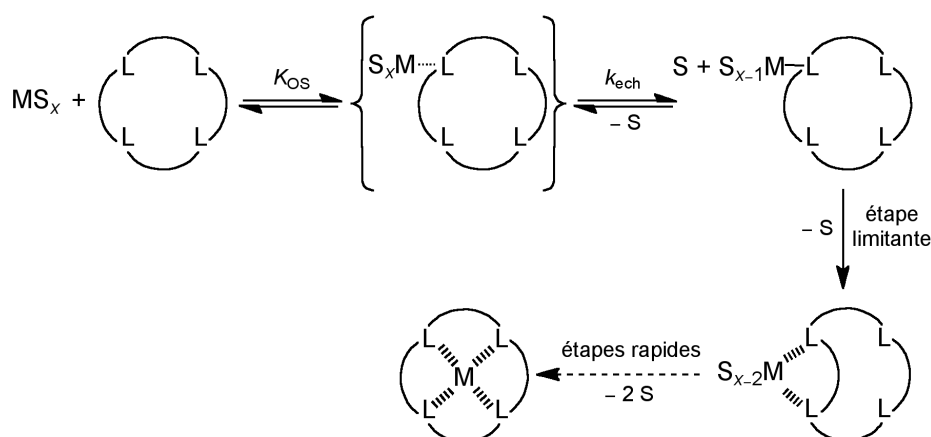
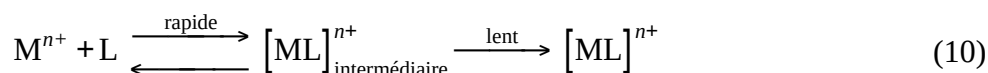


Figure 32 : Mécanisme de complexation d'un cation métallique par un ligand macrocyclique selon le mécanisme d'Eigen-Winkler.²⁶⁴

La complexation du métal par le macrocycle débute par la coordination d'un premier atome d'azote suivie d'un réarrangement de la sphère de coordination du métal puis de la coordination d'un second atome d'azote, etc. Cette étape impliquerait un changement de conformation du ligand afin d'amener le deuxième site de coordination au voisinage du métal. La cinétique de formation est a priori d'autant plus lente que le macrocycle est rigide.

Le mécanisme peut être résumé de façon simple par un schéma réactionnel (Equation 10).²⁶⁵



Les premières étapes du mécanisme (formation d'une paire d'ions ou d'un complexe à sphère externe, perte d'une molécule de solvant et création de la première liaison) sont rapides et conduisent à la formation d'un complexe métastable intermédiaire. Il est généralement admis que la création de la seconde liaison est cinétiquement déterminante. Il est alors facilement compréhensible que toute rigidification du macrocycle (substitution ou pontage des atomes d'azote par exemple) ou mobilisation des doublets des atomes donneurs affecte directement la cinétique de complexation. Ainsi, en solution aqueuse le pH influe fortement sur la vitesse de réaction des polyamines. A l'état protoné, la répulsion électrostatique défavorise l'approche du cation métallique et du ligand, conduisant à des valeurs faibles de la constante d'association K_{os} . De surcroît, les doublets sont engagés dans une liaison avec le proton, ce qui contribue à ralentir davantage la chélation du métal. Ceci peut être évité en travaillant soit à des valeurs de pH plus élevées, mais se pose alors le problème de la formation d'espèces métalliques hydroxylées insolubles,¹⁴⁵ soit en milieu organique.^{266,267} En

tout état de cause, cette cinétique de complexation lente constitue un inconvénient majeur des chélateurs macrocycliques pour des applications en imagerie médicale, compte tenu de la durée de demi-vie généralement courte des radionucléides employés.

Les données cinétiques compilées dans le Tableau 16 révèlent une augmentation de la vitesse de complexation lorsque le cyclène ou le cyclame porte des bras pendants coordinants. L'introduction de bras acétate sur la tétraamine facilite la capture du cation métallique en raison d'une interaction électrostatique favorable et de leur flexibilité.²⁶⁸ Le métal pénètre ensuite dans la cavité moléculaire, la formation « tardive » d'une liaison métal–azote correspondant à l'étape limitante. Lorsque l'une des amines est protonée, le déplacement concerté du proton par le métal entrant peut être associé à une inversion de configuration de l'atome d'azote, tandis que le groupe carboxylate joue le rôle de relais dans le transfert du proton. La substitution des fonctions acétate par des motifs méthylphosphonate accélère également l'entrée du métal dans la cavité.^{269,270}

Tableau 16 : Constantes de vitesse fk du second ordre ($M^{-1}.s^{-1}$) associées à la complexation du cuivre(II) par quelques ligands macrocycliques.

Ligand	$^fk_{H_4L}$	$^fk_{H_3L}$	$^fk_{H_2L}$	$^fk_{HL}$	Réf.
Cyclène			0,6 ^a	$2,9 \times 10^6$ ^a	271
			0,180 ^b	$1,84 \times 10^6$ ^b	272
DOTA ⁴⁻			5×10^3 ^c	$1,2 \times 10^9$ ^c	268
Cyclame			0,135 ^d	$1,05 \times 10^6$ ^d	273
			0,39 ^e	$1,8 \times 10^6$ ^e	271
			0,076 ^f	$8,0 \times 10^6$ ^f	274
			11,0 ^g	$1,0 \times 10^6$ ^g	275
			8,1 ^f	$5,3 \times 10^6$ ^f	274
				$2,6 \times 10^5$ ^g	276
te2p ⁴⁻	0,17 ^h	$1,38 \times 10^3$ ^h	$1,97 \times 10^5$ ^h		269
Me ² te2p ⁴⁻	0,04 ^h	$2,8 \times 10^3$ ^h	$2,8 \times 10^6$ ^h		270

$T = 298,2(2)$ K. ^a $I = 0,5$ M ; ^b $I = 0,5$ M (KNO₃) ; ^c $I = 0,25$ M (NaCl) ; ^d $I = 0,5$ M (NaClO₄) ; ^e $I = 0,5$ M (KNO₃) ; ^f $I = 0,2$ M (NaClO₄) ; ^g $I = 0,5$ M (KCl) ; ^h $I = 0,1$ M (KCl).

III.1.b Cinétique de dissociation

Un autre paramètre important est la vitesse de dissociation du complexe. En série cyclène et cyclame, la réaction est intrinsèquement lente en l'absence d'un agent compétiteur tel que le proton (milieu acide), un cation métallique ou un ligand. L'inertie des complexes macrocycliques en milieux fortement acides explique l'intérêt porté à ces systèmes.

Les équipes de Lubal et Lukes ont étudié le mécanisme de dissociation des complexes de cuivre incorporant les dérivés phosphoniques du cyclame L^{31} et L^{33} (Figure 33).^{269,270,277}

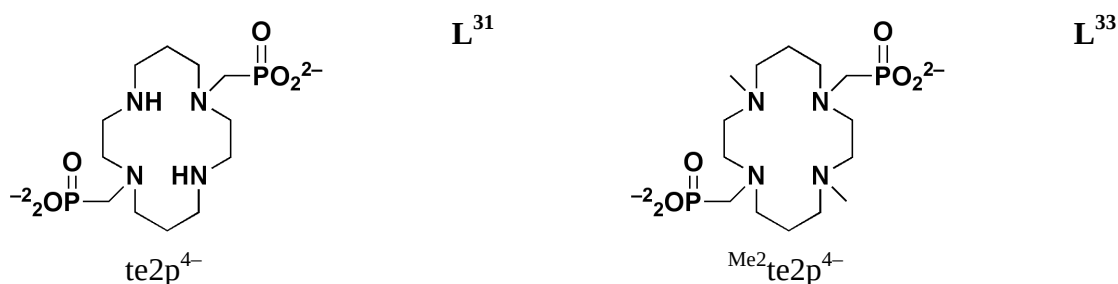


Figure 33 : Formules chimiques des dérivés diphosphoniques du cyclame étudiés par Lubal et Lukes.

A titre d'exemple, le mécanisme proposé pour la dissociation en milieu acide du complexe de cuivre(II) avec le ligand L^{33} , met en jeu une étape de protonation rapide, caractérisée par la constante d'équilibre K_{Cu} , préalablement à la libération du métal (${}^{dCu}k$). La constante de vitesse apparente du pseudo-premier ordre est donnée par la relation 11.²⁷⁰

$$k_{obs} = \frac{{}^{dCu}k \times K_{Cu} \times [H]}{1 + K_{Cu} \times [H]} \quad (11)$$

La constante de vitesse trouvée pour le complexe $[Cu(H_4{}^{Me2}te2p)]^{2+}$ est plus élevée que celle mesurée pour $[Cu(H_4te2p)]^{2+}$ et $[Cu(cyclame)]^{2+}$ (Tableau 17). Les auteurs expliquent ce résultat par des liaisons de coordination entre l'ions Cu^{2+} et le groupe amine tertiaire (Cu–N) plus longues que pour un groupe amine secondaire. Ainsi, le transfert de protons des bras du macrocycle vers les atomes d'azote peut se faire plus facilement. Ils décrivent le mécanisme de dissociation de leurs complexes de la manière suivante :

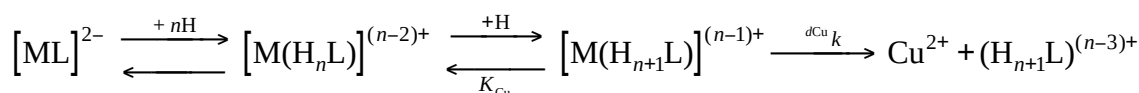


Figure 34 : Mécanisme réactionnel proposé pour la dissociation du complexe $[Cu(H_4^{Me_2}te_2p)]^{2+}$.²⁷⁰

Outre la réduction du Cu^{2+} en Cu^+ , la dissociation du complexe peut être facilitée par un cation compétiteur tel que le proton. Une donnée expérimentale commode à mesurer pour évaluer l'inertie, est le temps de demi-vie du complexe en milieu acide fort (Figure 35). Cette grandeur permet ainsi de comparer la vitesse de dissociation du complexe assistée par le proton sans avoir à déterminer le mécanisme complet. Ce critère est d'une grande utilité lors du choix du chélateur.

Seuls quelques complexes de cuivre(II) dérivés du cyclène et du cyclame incluant les macrocycles ansés,^{203,204,207} ont fait l'objet de ce type d'études cinétiques de dissociation assistée par le proton (Tableau 17).²⁷⁸⁻²⁸¹ Ces travaux ont consisté à mesurer la valeur du temps de demi-vie ($T_{1/2}$) en solution acide concentrée, ce qui permet ainsi de comparer directement entre eux l'inertie des complexes de cuivre ayant un intérêt pour l'application visée. La remarquable lenteur de dissociation des complexes de cuivre ansés a ainsi été démontrée.^{203,204,207,208} Comme le montre le Tableau 17, le temps de demi-vie du composé $[Cu(CB\text{-}cyclame)]^{2+}$ est au moins 10 fois supérieur à celui du complexe $[Cu(cyclame)]^{2+}$ dans les conditions 5 M en acide chlorhydrique à 90 °C, tandis que $Cu(CB\text{-}TE_2A)$ est encore 800 fois plus lent à se dissocier. A titre de comparaison, ce dernier est encore plus inerte que le complexe $[Cu\text{-}(3,6,10,13,16,19\text{-}hexaazabicyclo[6.6.6]eicosane\text{-}1,8\text{-}diamine)]$ (diamsar) où le cuivre(II) est entièrement encapsulé dans une cage tricyclique.

La Figure 35 illustre la remarquable inertie du complexe $Cu(CB\text{-}TE_2A)$ dans une solution d'acide chlorhydrique 5 M à $T = 90$ °C. Parmi les complexes étudiés, celui-ci présente une demi-vie de 9240 min, en comparaison avec les complexes de cuivre(II) du cyclame et du cyclène avec quatre bras acétate ($DOTA^{4-}$ et $TETA^{4-}$) et son homologue ansé (CB-cyclame) qui possèdent eux des temps de demi-vie beaucoup plus courts dans les mêmes conditions expérimentales.²⁰³

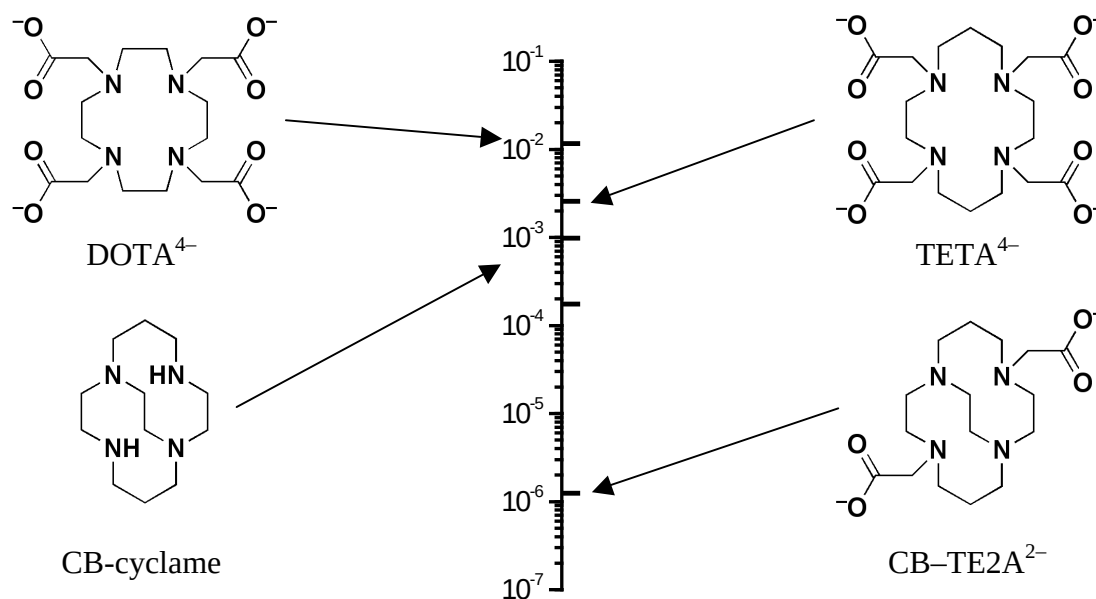


Figure 35 : Echelle logarithmique montrant le temps de demi-vie k (s^{-1}) de différents complexes de cuivre(II) en milieu acide HCl 5 M à $T = 363$ K.²⁰³

Ainsi, le complexe Cu(CB-TE2A) a démontré qu'il présente une bonne inertie vis-à-vis du proton avec un temps de demi-vie de plus de 6 j, dans des conditions drastiques (5 M en acide chlorhydrique à 90 °C). Très récemment, Odendaal et coll. ont exposé que le complexe Cu(CB-TR2A) (**L**³⁷), incorporant une tétraamine à 13 atomes ansée de taille intermédiaire entre le cyclène et le cyclame, possède une inertie intermédiaire à celle de ses analogues Cu(CB-DO2A) et Cu(CB-TE2A).²⁰⁸ De même, les auteurs ont étudié une nouvelle famille de ligands cross-bridged (C3B-DO2A, **L**⁴²). Dans les conditions 5 M en acide chlorhydrique à 30 °C, ils nous présentent ce complexe Cu(C3B-DO2A) comme indéfiniment inerte. Fait remarquable, la libération du cation Cu^{2+} par le ligand C3B-DO2A²⁻ n'a pu être observée que dans les conditions extrêmes (12 M en acide chlorhydrique à 90 °C), avec un temps de demi-vie de 1,1(1) j. A notre connaissance, ce type de ligands ansés forme le complexe de cuivre(II) le plus inerte en milieu acide. Ce pont propylénique semble donc conférer une plus grande inertie au complexe de cuivre(II) en milieu fortement acide.

De ce fait, la stabilité et l'inertie exceptionnelles des complexes de cuivre avec les macrocycles ansés par un pont éthylène ou propylène, comme il a été récemment démontré,²⁰⁸ en font de très bons candidats pour une application future en imagerie médicale. Cependant, il convient de souligner que ces ligands ne présentent aucun site d'ancrage avec la molécule vectrice et que les cinétiques de métallation sont lentes. L'obtention de ces

complexes de cuivre(II) nécessite un chauffage à reflux dans un mélange éthanol/eau (95:5 v/v) pendant plusieurs heures ($t = 12$ à 24 h).²⁰⁶⁻²⁰⁸

Tableau 17 : Comparaison des constantes d'inertie de complexes de cuivre(II) avec différents ligands macrocycliques en milieu acide.

Ligand	I	T (°C)	k_{obs} (s ⁻¹)	$T_{1/2}$ (min)	Réf.
Cyclène	5,0 M (H,Na)ClO ₄	25	$2,54 \times 10^{-4}$	45,5	278
DOTA ⁴⁻	5,0 M HCl	90	—	< 3	204
	12,0 M HCl	90	—	< 3	204
DO3A ³⁻	1,0 M (K,H)NO ₃	25	$5,80 \times 10^{-5}$	199,2	279
CB-DO2A ²⁻	1,0 M HCl	30	—	240	207
	5,0 M HCl	90	—	< 3	207
CB-DO2A ^{Pr 2-}	1,0 M HCl	30	—	37,2	207
	5,0 M HCl	90	—	< 3	207
C3B-DO2A	12,0 M HCl	90	—	1585	208
dotp ^{Ph 4-}	5,0 M (H,Na)ClO ₄	25	$2,12 \times 10^{-3}$	5,4	280
CB-TR2A	5,0 M HCl	30	—	650	208
Cyclame	5,0 M (H,Na)NO ₃	25	$5,52 \times 10^{-4}$	20,9	281
	5,0 M HCl	90	—	< 3	207
	12,0 M HCl	90	—	< 3	207
CB-cyclame	5,0 M HCl	30	—	26640	203
	5,0 M HCl	90	—	11,8	207
TETA ⁴⁻	5,0 M HCl	30	—	5040	203
	5,0 M HCl	50	—	192	203
	5,0 M HCl	90	—	4,5	204
	12,0 M HCl	90	—	< 3	204
CB-TE2A ²⁻	5,0 M HCl	90	—	9240	207
	12,0 M HCl	90	—	96	207
CB-TE2A ^{Pr 2-}	5,0 M HCl	90	—	6000	207
	12,0 M HCl	90	—	39	207
tetp ^{Ph 4-}	0,4 M (H,Na)Cl	25	$2,26 \times 10^{-2}$	0,5	280
te2p ⁴⁻	5,0 M (H,Na)ClO ₄	25	$5,85 \times 10^{-4}$	19,7	269
Me ₂ te2p ⁴⁻	5,0 M (H,Na)ClO ₄	25	$6,70 \times 10^{-3}$	2,5	270

Lors de notre recherche bibliographique, nous avons retrouvé de nombreuses informations sur les propriétés thermodynamiques en solution ainsi que les structures à l'état solide de complexe de gallium dérivés du DOTA⁴⁻, mais seule une publication à notre connaissance démontre leur inertie, alors que certains de ces complexes sont utilisés dans des essais cliniques. Ce travail a été récemment publié par Tóth et coll.¹⁶⁹ Cette équipe de recherche a étudié les mécanismes de dissociation en milieu acide et basique des systèmes Ga³⁺/DOTA⁴⁻ et Ga³⁺/DO3AAM^{Bu 3-} (Figure 36, L⁴⁵).

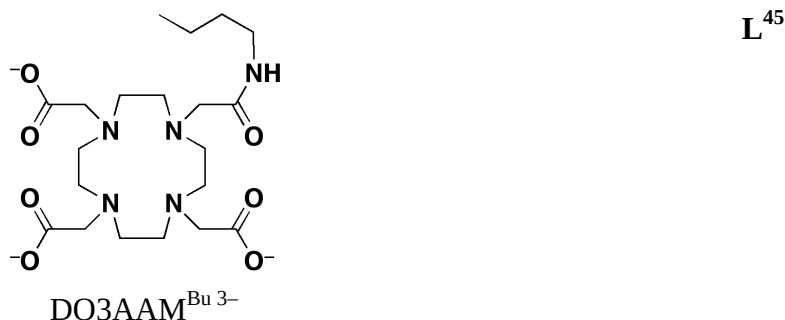


Figure 36 : Formule chimique du ligand polyazamacrocyclique dérivé du DOTA⁴⁻ mimant le couplage au vecteur biologique via un bras acétate.

A titre d'exemple, le mécanisme de dissociation assistée par le proton du complexe [Ga(DOTA)]⁻ peut procéder selon deux voies indépendantes jusqu'à la libération finale de l'ion Ga³⁺. Ainsi, la formation de l'espèce triprotonée peut être suivie d'une étape de dissociation. Parallèlement, l'attaque d'un second proton sur l'intermédiaire [M(H₃L)]²⁺ conduit à la libération concomitante de l'ion Ga³⁺. La constante de vitesse apparente du pseudo-premier ordre est donnée par la relation 12.

$$k_{\text{obs}} = k_3 + K_{114}k_4[\text{H}] \quad (12)$$

Ils décrivent le mécanisme de dissociation de leurs complexes de la manière suivante :

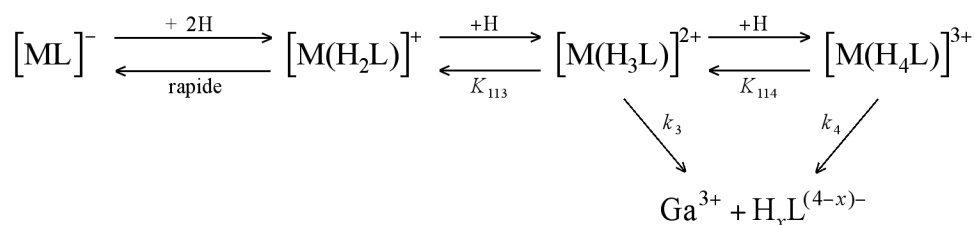


Figure 37 : Mécanisme réactionnel proposé pour la dissociation acide du complexe [Ga(DOTA)]⁻.

Dans ce travail, les auteurs ont noté une diminution de la vitesse de dissociation pour le complexe $[\text{Ga}(\text{DO3AAM}^{\text{Bu}})]$ ($T_{1/2} = 2,7 \text{ j}$ à $\text{pH} = 0$; $T_{1/2} = 0,7 \text{ h}$ à $\text{pH} = 10$) par rapport au complexe de référence $[\text{Ga}(\text{DOTA})]^-$ ($T_{1/2} = 12,2 \text{ j}$ à $\text{pH} = 0$; $T_{1/2} = 6,2 \text{ h}$ à $\text{pH} = 10$). Néanmoins, l'inertie des deux chélates reste extrêmement élevée et respecte les critères de stabilité pour une utilisation en imagerie moléculaire.

IV Choix des ligands modèles

Les radiopharmaceutiques macrocycliques marqués au gallium et à l'indium incorporent le plus souvent un motif DOTA^{4-} (respectivement $\log \beta_{110} = 21,3$ et $23,9$; $I = 0,1 \text{ M}$; $T = 298,2 \text{ K}$),^{8,25,47,282} tandis que les dérivés du TRITA^{3-} et TETA^{4-} sont avantageusement utilisés pour le cuivre.^{21,204} Le point d'attache du connecteur (Figure 38) peut être situé soit sur l'un des atomes du bras acétate (L^{46} et L^{47}), soit directement au niveau d'un atome de carbone du cycle (L^{48}). Dans le premier cas de figure, le site de coordination peut être altéré si la conjugaison se solde par la création d'une liaison amide au détriment d'un groupe carboxylate. Cette modification structurale est de nature à déstabiliser le complexe.²⁸³ Une multitude de précurseurs et de conjugués dérivés du DOTA^{4-} , TRITA^{3-} et du TETA^{4-} décrits dans la littérature ont été préparés selon cette stratégie et utilisés en imagerie préclinique.²⁸⁴⁻²⁸⁷

De même, le perfectionnement sur le squelette du polyazamacrocyclé par l'attachement des deux atomes d'azote secondaires en *trans*, par un pont éthylénique qui donne la famille de ligands « cross-bridged », a montré un intérêt majeur pour une utilisation en tant que radiotraceurs incorporant le cuivre.^{20,21,204,288} Cependant, afin d'atteindre la cible d'intérêt (tumeurs primaires, métastases), la molécule émettrice du signal radioactif doit être associée à un vecteur biologique tel qu'une protéine, un peptide, une vitamine, un carbohydrate, un nucléotide, un anticorps ou une nanoparticule pour former le radiotraceur ou radiopharmaceutique. C'est pourquoi, les ligands bifonctionnels doivent posséder d'une part un site de complexation qui permet de fixer le radioélément et, d'autre part, un site d'ancrage pour assurer le couplage avec la biomolécule vectrice. La Figure 38 illustre les possibles points d'attache du connecteur pour les dérivés ansés. Le site de vectorisation peut être placé, suivant les voies de synthèse employées, soit directement au niveau d'un atome de carbone du cycle (L^{51}), soit sur l'un des atomes du bras acétate (L^{49} et L^{50}). Dans le troisième cas de

figure, le site de coordination peut être altéré, comme la conjugaison se solde par la création d'une liaison amide au détriment d'un groupe carboxylate.

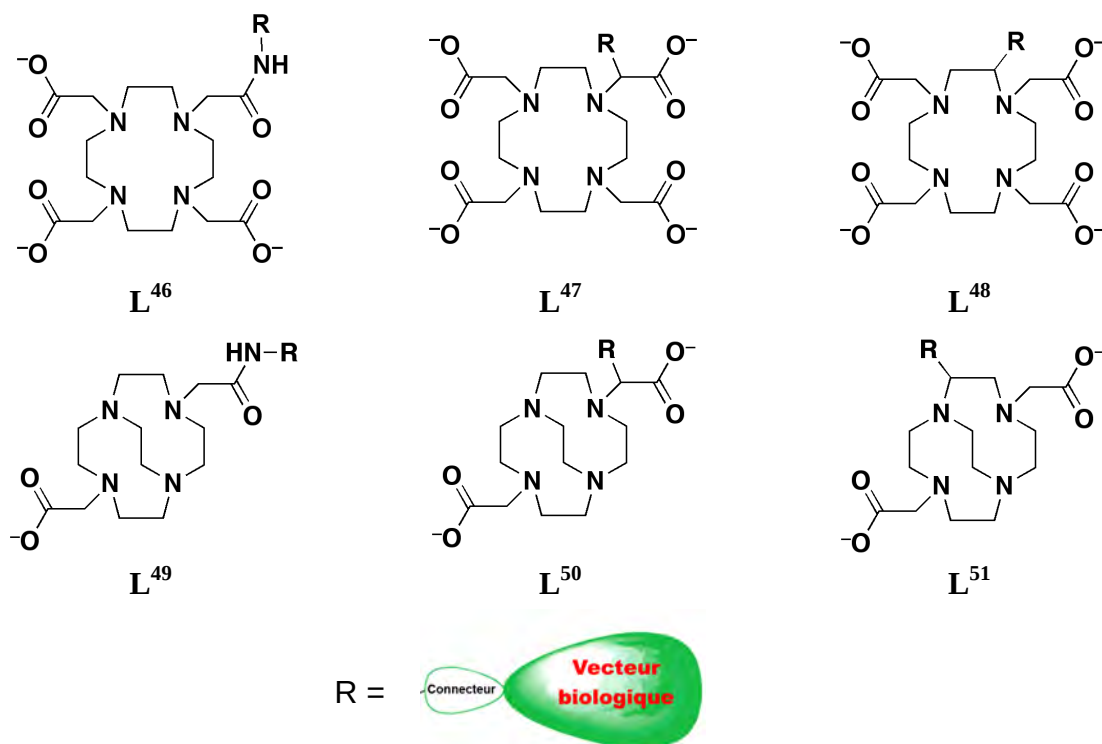


Figure 38 : Représentation des différents modes de couplage d'un tétraazamacrocyclé *N*-fonctionnalisé avec un vecteur biologique schématisé par le groupement R.

Aussi surprenant que cela puisse paraître, peu de chercheurs se sont souciés à ce jour des répercussions thermodynamiques, cinétiques, électrochimiques que pouvait induire la substitution au niveau des amines du cyclène ou du cyclame de l'un des quatre bras acétate par un amide secondaire, comme en témoigne une interrogation de la base de données bibliographiques *Chemical Abstract* à l'aide du moteur Scifinder pour les sous-structures représentées à la Figure 38 (dernière consultation en mai 2011). Une publication très récente marque ce manque de données sur la stabilité thermodynamique et cinétique de complexes de gallium(III) avec le DOTA⁴⁻ et un dérivé mixte triacétate/monoamide, le DO3AAM^{Bu 3-} (Figure 38, L⁴⁵) mimant le remplacement d'une fonction acétate par une fonction acétamide lors de la conjugaison au vecteur biologique.¹⁶⁹

Comme nous venons de le voir précédemment, les polyamines cycliques présentent de réels avantages en tant que chélateurs de cations. Ils peuvent être fonctionnalisés au niveau des atomes d'azote, donnant ainsi accès à de nombreux dérivés, susceptibles de présenter ou non une meilleure sélectivité. De nombreux travaux impliquant des ligands polyazotés

linéaires ou cycliques ont été entrepris pour être incorporés dans les radiopharmaceutiques (Figure 39).^{8,27,289}

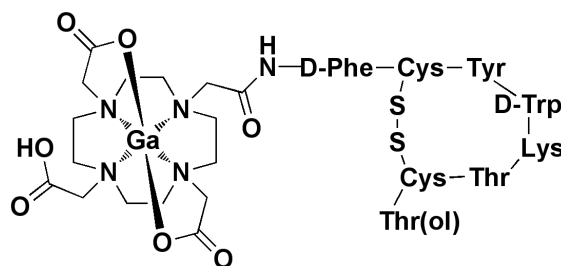


Figure 39 : Formule du DOTATOC®.

Mais le choix des ligands a rarement été étayé par une caractérisation structurale, thermodynamique et cinétique complète de leurs propriétés de coordination. L'objet de nos travaux est d'évaluer l'impact du remplacement d'un ou de deux groupes acétate par une fonction acétamide lors de la conjugaison du macrocycle au vecteur biologique via un bras de coordination sur les propriétés structurales, thermodynamiques et cinétiques des complexes (Figure 40).

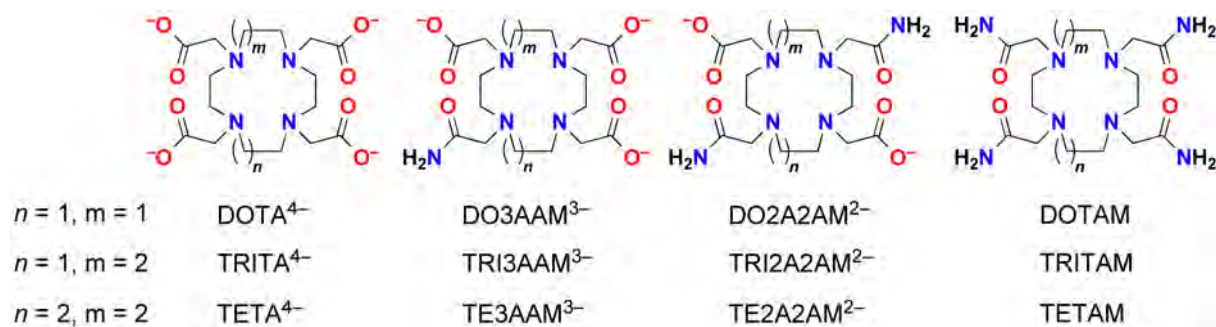


Figure 40 : Ligands tétraazamacrocycliques modèles étudiés.

Ces nouvelles familles de ligands modèles macrocycliques, triacétate/monoamide et diacétate/diacétamide en série [12]-, [13]- et [14]aneN₄, ont été synthétisées récemment au sein du LIMRES par l'équipe du Pr Denat. L'étude de la coordination du cuivre(II), du gallium(III) et de l'indium(III), ainsi que certains cations métalliques biologiquement importants tels que Mg²⁺, Ca²⁺, Fe³⁺ et Zn²⁺ par ces ligands feront l'objet des travaux exposés dans la suite de ce mémoire.

Chapitre II

Caractérisation physico-chimique des ligands modèles et de leurs complexes métalliques

Il est connu que les polyamines cycliques sont capables de former des complexes particulièrement inertes avec de nombreux cations comme les lanthanides ou les métaux de transition. L'intérêt des tétraazamacrocycles en terme de complexation de cations métalliques a donc été largement démontré dans de nombreux articles. Néanmoins, la cinétique de formation de ces complexes macrocycliques est souvent lente en solution aqueuse. La durée nécessaire pour atteindre l'équilibre dépend fortement de la taille de la cavité macrocyclique. Dans le cadre de la sélection du meilleur candidat, des nouvelles séries de ligands macrocycliques, synthétisées récemment au sein du LIMRES par l'équipe du Pr. Denat en utilisant des méthodes de *N*- et/ou *C*-fonctionnalisation sélective, sont des cibles privilégiées pour préparer des agents bifonctionnels possédant une haute affinité vis-à-vis des cations ciblés (Cu^{2+} , Ga^{3+} , In^{3+}). Les structures moléculaires sont rappelées à la Figure 41.

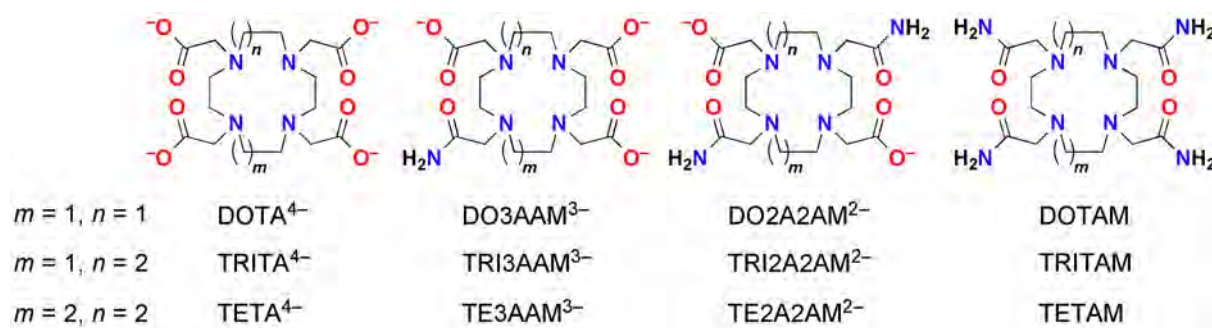


Figure 41 : Rappel des structures moléculaires des différents ligands modèles.

L'objet de nos travaux est l'étude physico-chimique de ligands modèles *N*-fonctionnalisés en série tétraazamacrocyclique (Figure 41) afin d'évaluer l'impact du remplacement d'un groupe acétate par une fonction acétamide lors de la conjugaison du macrocycle au vecteur biologique via un bras de coordination. Les constantes de formation des complexes avec les isotopes naturels du Cu^{2+} , Ga^{3+} et In^{3+} , ainsi qu'avec les cations métalliques biologiquement importants tels que le Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} et Zn^{2+} ont été mesurées. Par la suite, nous nous sommes efforcés de synthétiser et d'isoler les complexes métalliques formés avec les ions ciblés (Cu^{2+} , Ga^{3+} , In^{3+}) dans le but de les caractériser par différentes méthodes spectroscopiques (RMN, RPE, UV-visible, IR, MS-ESI) ainsi que par diffraction des rayons X. Par ailleurs, les potentiels redox des complexes de cuivre(II) ont été déterminés dans l'optique d'identifier ceux qui ne sont pas susceptibles d'être réduits par les réducteurs physiologiques. En particulier, nous nous sommes efforcés de caractériser les complexes de cuivre, de gallium et d'indium dans le but d'identifier les ligands *ad hoc*.

I Caractérisation structurale des ligands modèles et de leurs complexes

Les structures cristallines des ligands modèles et de leurs complexes ont été déterminées par diffraction des rayons X sur monocristaux.

I.1 Ligands modèles sous leurs formes protonées

Des cristaux translucides, d'une bonne qualité pour une étude structurale par diffraction des rayons X, ont été obtenus au laboratoire pour certains ligands modèles, après évaporation lente dans l'eau ou dans un mélange eau/méthanol. Une vue ORTEP de chaque structure moléculaire est représentée à la Figure 42 et Figure 44.

Les structures cristallographiques des ligands modèles dérivés du [12]aneN₄ ont été obtenues sous la forme respectivement penta- et tétraprotonée pour les ligands DO3AAM³⁻ et DO2A2AM²⁻ (Figure 42). Ces composés cristallisent dans le système orthorhombique (groupe d'espace *P ccn* et *P -1*). Les vues ORTEP des deux macrocycles (Figure 42) montrent que deux des quatre atomes d'azote du cycle, en positions *trans*, sont protonés, les protons pointant vers l'intérieur de la cavité macrocyclique. Les quatre substituants sont dirigés au-dessus de la cavité (type I), tandis que le motif cyclène adopte une conformation (3,3,3,3)-B selon la nomenclature de Dale modifiée.^{154,155}

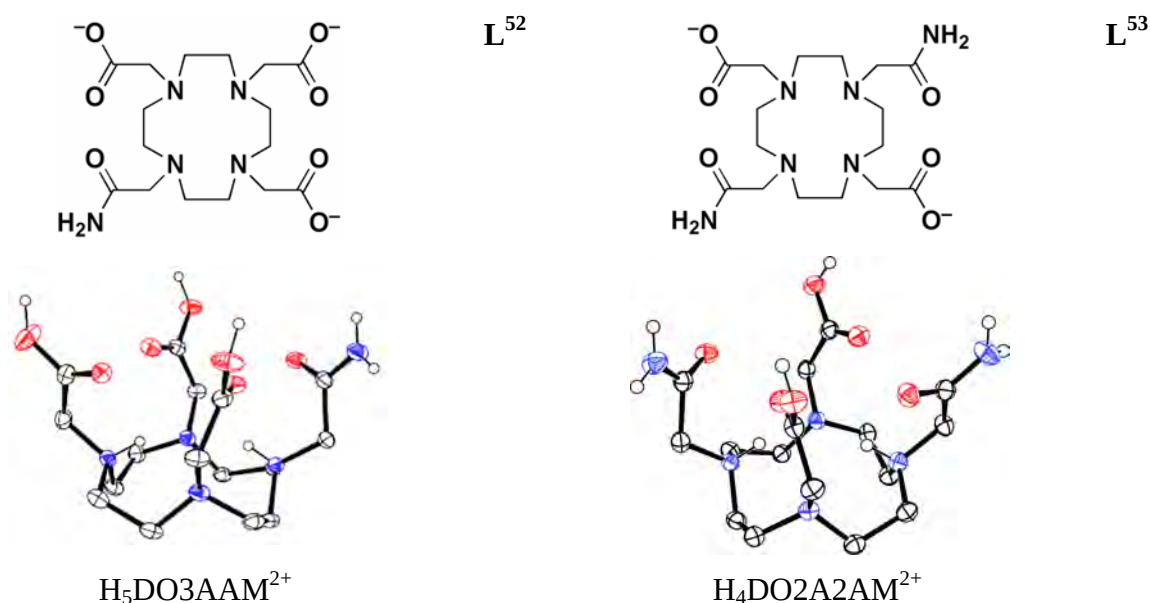


Figure 42 : Vue ORTEP des ligands modèles dérivés du cyclène. Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

La protonation de deux des quatre amines tertiaires du cycle situées en positions *trans* l'une par rapport à l'autre, induit un allongement typique des distances moyennes $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-N}$ (1,51 Å pour $\text{H}_5\text{DO3AAM}^{2+}$ et $\text{H}_4\text{DO2A2AM}^{2+}$) au niveau des sites ammonium par rapport aux atomes d'azote non protonés (1,47 Å pour $\text{H}_5\text{DO3AAM}^{2+}$ et $\text{H}_4\text{DO2A2AM}^{2+}$). En regardant plus attentivement les structures cristallographiques des ligands en série cyclène, une particularité est observée. Les amines du macrocycle protonées portent des bras acétamide, en dépit du caractère électroattracteur de ces derniers qui a tendance à abaisser la basicité de ces amines. Ce comportement a priori inattendu peut s'expliquer par la création de liaisons hydrogène intramoléculaires entre le proton ammonium et l'atome d'oxygène du substituant porté par l'amine tertiaire adjacente ($\text{N}_1\cdots\text{O}_{21} = 3,217$ Å ; $\text{N}_1\text{-H}\cdots\text{O}_{21} = 119,20^\circ$ et $\text{N}_1\cdots\text{O}_{41} = 2,990$ Å ; $\text{N}_3\text{-H}\cdots\text{O}_{41} = 132,43^\circ$ pour $\text{H}_5\text{DO3AAM}^{2+}$; $\text{N}_1\cdots\text{O}_{23} = 2,969$ Å ; $\text{N}_1\text{-H}\cdots\text{O}_{23} = 138,66^\circ$ et $\text{N}_3\cdots\text{O}_{23} = 3,672$ Å ; $\text{N}_3\text{-H}\cdots\text{O}_{23} = 170,75^\circ$ pour $\text{H}_4\text{DO2A2AM}^{2+}$). Une répulsion électrostatique est observée entre les fonctions acétate protonées et les amines tertiaires auxquelles le substituant est attaché. La structure du ligand $\text{H}_4\text{DO2A2AM}^{2+}$ nous invite à proposer le schéma de protonation illustré à la Figure 43 qui implique fort vraisemblablement une redistribution des sites de protonation privilégiés de la molécule lors de la formation des espèces LH_3^+ et LH_4^{2+} .

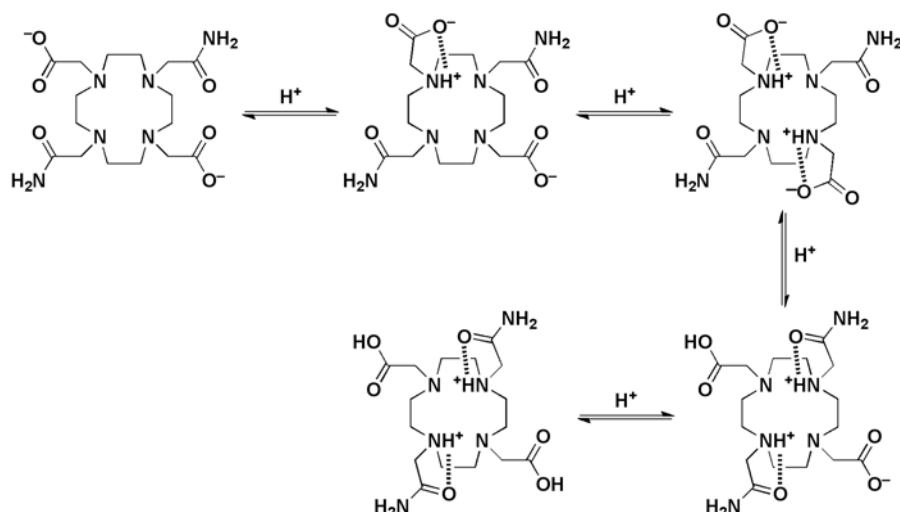


Figure 43 : Schéma de protonation du ligand DO2A2AM^{2-} .

Pour ce qui est des ligands modèles TE3AAM^{3-} et TE2A2AM^{2-} , l'unité asymétrique est constituée d'une moitié de l'unité moléculaire, l'autre moitié étant générée par symétrie par rapport au centre d'inversion situé au centre du macrocycle. La résolution de la structure cristallographique du ligand $(\text{H}_7\text{TE3AAM})\text{Cl}_4$ a révélé un désordre à hauteur de 50 % sur la position des bras acétate et acétamide en position *trans* (Figure 44), d'où l'observation d'un centre d'inversion dans la molécule. Ces ligands modèles dérivés du cyclame sont obtenus sous leur forme entièrement protonnée (Figure 44). Ces composés cristallisent dans le groupe d'espace $P 2_1/a$ pour $\text{H}_7\text{TE3AAM}^{4+}$ et $P 2_1/c$ pour $\text{H}_6\text{TE2A2AM}^{4+}$ du système monoclinique avec deux unités moléculaire par maille.

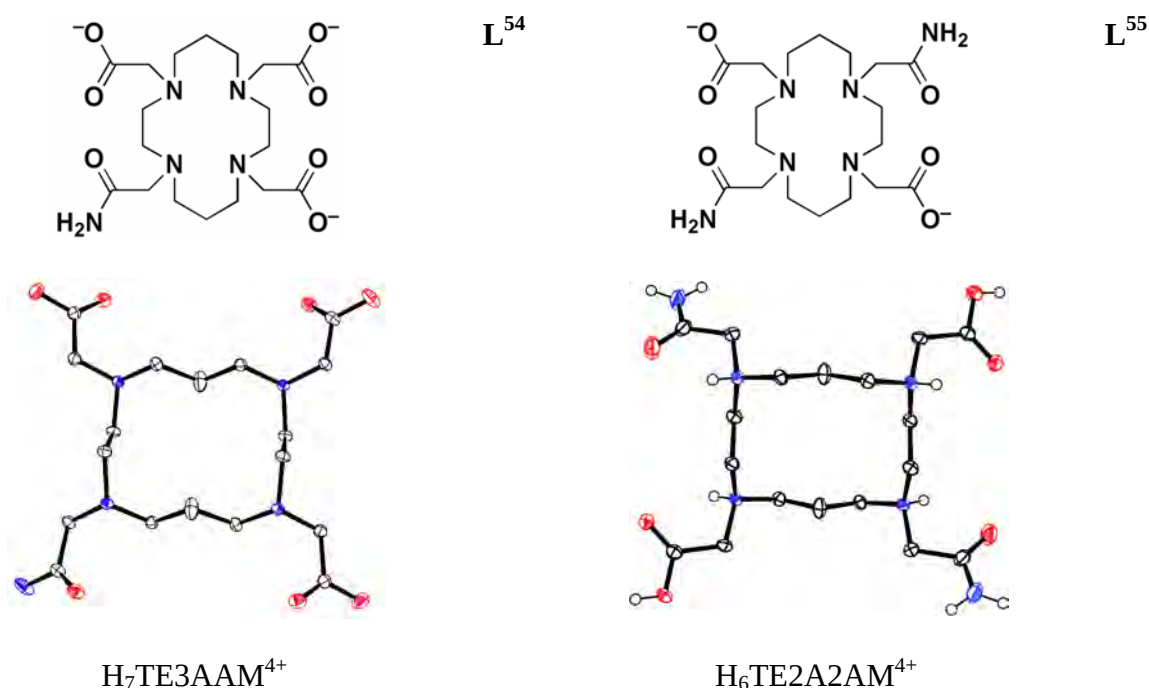


Figure 44 : Vue ORTEP des ligands modèles dérivés du cyclame. Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Les quatre substituants *N*-fonctionnalisés sont dirigés vers l'extérieur de la cavité. Ils adoptent une orientation différente de celle rencontrée pour les analogues dérivés du cyclène. Les atomes d'azote du cycle, pour les deux ligands modèles dérivés du [14]aneN₄, occupent les quatre coins du quadrilatère décrit par le macrocycle. Selon la nomenclature de Dale vérifiée, ces ligands modèles dérivés du [14]aneN₄ adoptent une conformation (3,4,3,4)-A de type III classiquement observée pour les formes totalement protonées de ce type de composés.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Chaque proton ammonium des atomes d'azote du squelette macrocyclique est engagé dans une liaison hydrogène avec un atome d'oxygène de son substituant acétate ou acétamide.

1.2 Ligands modèles sous leurs formes neutres

Les ligands macrocycliques nous ont été fournis sous la forme de chlorures, de formules générales $\text{H}_n\text{L} \cdot x\text{HCl} \cdot y\text{H}_2\text{O}$. Pour faciliter l'obtention de certains complexes métalliques, la neutralisation partielle des ligands à l'aide d'une résine échangeuse de cations s'est révélée nécessaire. Avant passage sur la résine, les ligands considérés se trouvaient sous la forme $(\text{H}_5\text{DO3AAM})\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $(\text{H}_4\text{DO2A2AM})\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $(\text{H}_7\text{TE3AAM})\text{Cl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ et

(H₆TE2A2AM)Cl₄•2H₂O. Dans tous les cas, au moins deux voire les quatre atomes d'azote du macrocycle sont protonés, ce qui entrave l'insertion du cation métallique dans la cavité.

Préalablement à la synthèse des complexes, les ligands ont été isolés sous leur forme zwitterionique neutre. La chromatographie sur résine échangeuse d'ions est un bon procédé pour éliminer les sels et l'acide en excès. Dans notre cas, nous avons utilisé une résine cationique sulfonique (–SO₃[–]) (DOWEX 50W-X8) comme phase stationnaire.

Après passage sur la résine, des cristaux translucides, d'une bonne qualité pour une étude structurale par diffraction des rayons X, ont été obtenus par évaporation lente dans l'eau pour le ligand modèle TE2A2AM^{2–}. Une vue ORTEP de la structure moléculaire du ligand H₂TE2A2AM est représentée à la Figure 45.

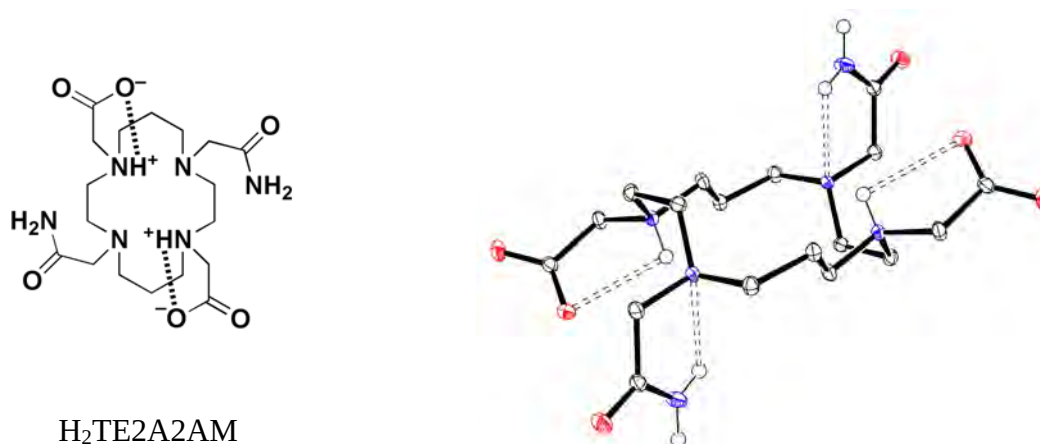


Figure 45 : Vue ORTEP du ligand modèle H₂TE2A2AM sous sa forme zwitterionique. Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Les ligands macrocycliques ainsi obtenus sous leur forme neutre de formule générale H_nL•yH₂O, ont été caractérisés par RMN. A titre d'exemple, le spectre RMN ¹H à 300 MHz du ligand H₂DO2A2AM enregistré à température ambiante dans D₂O est représenté à la Figure 46. La largeur des signaux confirme bien que cette molécule est présente sous sa forme zwitterionique.

Sur ce spectre, nous pouvons observer deux signaux très larges vers 3,009 et 3,096 ppm dont l'intégration est représentative d'une partie des protons méthyléniques du macrocycle. Le pseudo-singulet à 3,472 ppm peut être attribué aux protons méthyléniques du macrocycle et des bras acétamide. Le pic à 3,825 ppm correspond quant à lui aux protons méthyléniques des bras acétate. Le signal à 4,790 ppm est dû au solvant HDO.

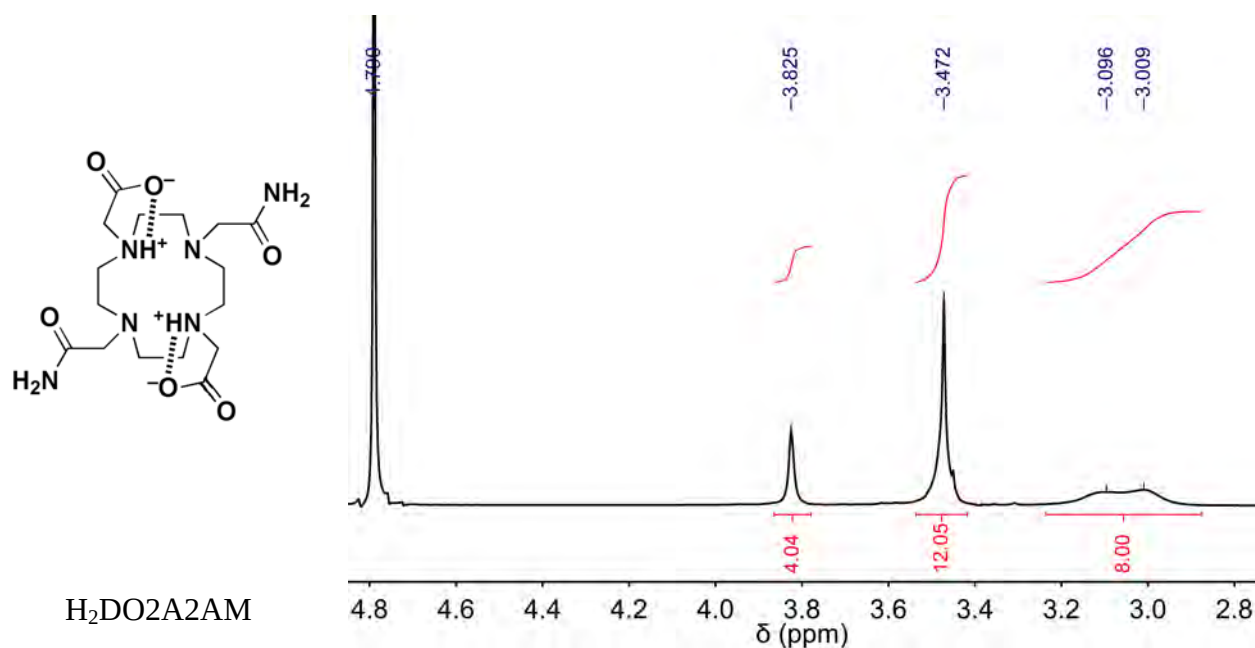


Figure 46 : Spectre RMN 1H à 300 MHz du ligand $H_2DO_2A_2AM$ dans D_2O à $T = 298$ K.

En raison de la largeur des raies à température ambiante, les spectres RMN 1H et $^{13}C\{^1H\}$ ont également été enregistrés à 353 K à l'aide d'un spectromètre RMN opérant à 600 MHz (Figure 47).

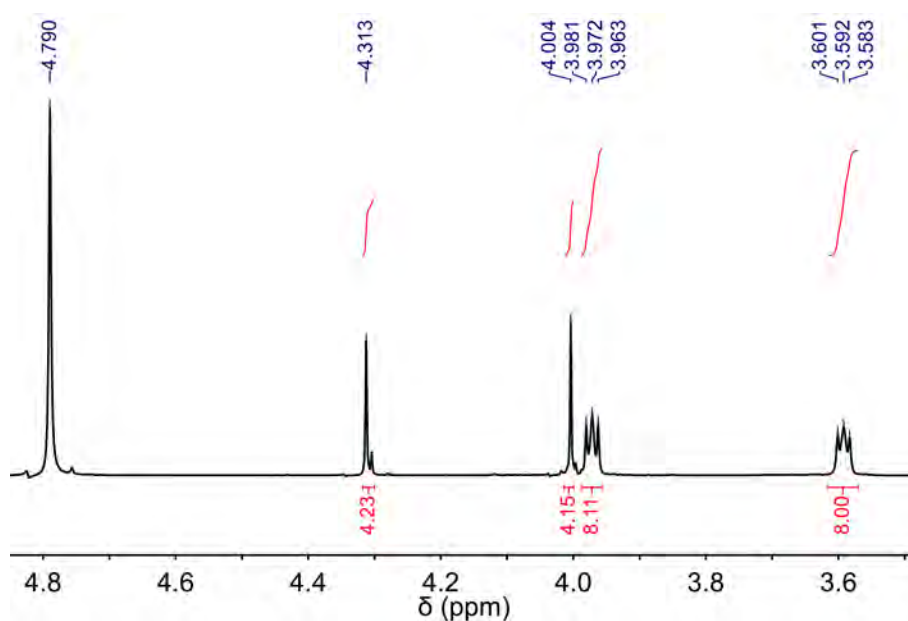


Figure 47 : Spectre RMN 1H à 600 MHz du ligand $H_2DO_2A_2AM$ dans D_2O à $T = 353$ K.

Dans ces conditions, nous observons un spectre RMN 1H nettement mieux résolu, ce qui facilite l'attribution des signaux. Les pseudo-triplets situés à 3,592 ppm et 3,972 ppm sont représentatifs des protons appartenant au cycle du ligand. Les singulets intégrant tous les deux

pour quatre protons correspondent, pour le pic à 4,004 ppm, aux protons méthyléniques des bras acétamide et pour le pic à 4,313 ppm, aux protons méthyléniques des bras acétate.

Les signaux de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ à 49,25 et 52,17 ppm sont représentatifs des atomes de carbone appartenant au cycle. Les pics à 56,21 et 57,39 ppm sont respectivement attribués aux atomes de carbone méthylénique des bras acétate et acétamide. Les pics à 170,74 et 175,76 ppm correspondent respectivement aux atomes de carbone de la fonction carbonyle des groupes carboxylate et amide.

A titre d'exemple, la structure cristallographique du composé $\text{H}_2\text{TE2A2AM}\cdot\text{H}_2\text{O}$, a été obtenue sous sa forme zwitterionique (Figure 45). Ce composé cristallise dans le système triclinique avec une unité moléculaire par maille (groupe d'espace $P-1$). La protonation de deux des quatre amines tertiaires du cycle situées en positions *trans* l'une par rapport à l'autre, induit un allongement typique des distances moyennes $\text{C}(sp^3)\text{-N}$ (1,513 Å) au niveau des sites ammonium par rapport aux atomes d'azote non protonés (1,479 Å). Ces deux amines protonées sont porteuses des deux fonctions carboxylate du macrocycle.

Par ailleurs, nous pouvons observer une réorganisation du squelette carboné qui adopte une conformation (3,4,3,4)-B par rapport à la forme entièrement protonée de conformation (3,4,3,4)-A (Figure 44 et Figure 45), puisque les quatre atomes d'azote du cycle sont respectivement situés en positions α des quatre coins du quadrilatère.

Dans la forme zwitterionique, les distances moyennes $\text{C}(sp^2)\text{-O}$ (1,242 et 1,254 Å) des groupements carboxylate sont plus uniformes que celles mesurées pour les fonctions acides carboxyliques de la forme entièrement protonée (1,222 et 1,326 Å). Les substituants acétate pointent vers l'extérieur de la cavité en adoptant une conformation étendue. L'un des atomes d'oxygène est engagé dans une liaison hydrogène intermoléculaire avec une molécule d'eau co-cristallisée ($\text{Ow}_2\cdots\text{O}_{23} = 2,738 \text{ Å}$; $\text{Ow}_2\text{-H}\cdots\text{O}_{23} = 157,68^\circ$), tandis que l'autre atome d'oxygène interagit quant à lui avec le proton ammonium de l'atome d'azote qui porte le bras. Cette différence structurale indique l'assouplissement de la force d'interaction $\text{C}(sp^2)\text{-O}$ lorsque les deux atomes d'oxygène de la fonction carboxylate sont engagés dans la formation de liaisons hydrogène. Les deux groupes carbamoyles sont repliés l'un au-dessus et l'autre en dessous du cycle en raison d'interactions intramoléculaires entre un proton amidique et le doublet de l'amine tertiaire auquel le substituant est attaché. Le groupement carbonyle amidique est quant à lui engagé dans une liaison hydrogène intermoléculaire avec une seconde molécule d'eau co-cristallisée ($\text{Ow}_1\cdots\text{O}_{13} = 2,784 \text{ Å}$; $\text{Ow}_1\text{-H}\cdots\text{O}_{13} = 168,95^\circ$).

I.3 Complexes métalliques

I.3.a Synthèse des complexes métalliques

Dans la suite de notre travail, nous nous sommes efforcé de synthétiser et d'isoler les complexes métalliques formés avec les ions ciblés dans le but de les caractériser par diffraction des rayons X et par différentes méthodes spectroscopiques. Pour réaliser la synthèse des complexes, il a fallu neutraliser partiellement le macrocycle par des aliquots de base jusqu'à atteindre $\text{pH} \approx 5$. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle génère une grande quantité de sel en fin de réaction qui peut gêner la cristallisation du complexe désiré (Figure 48).

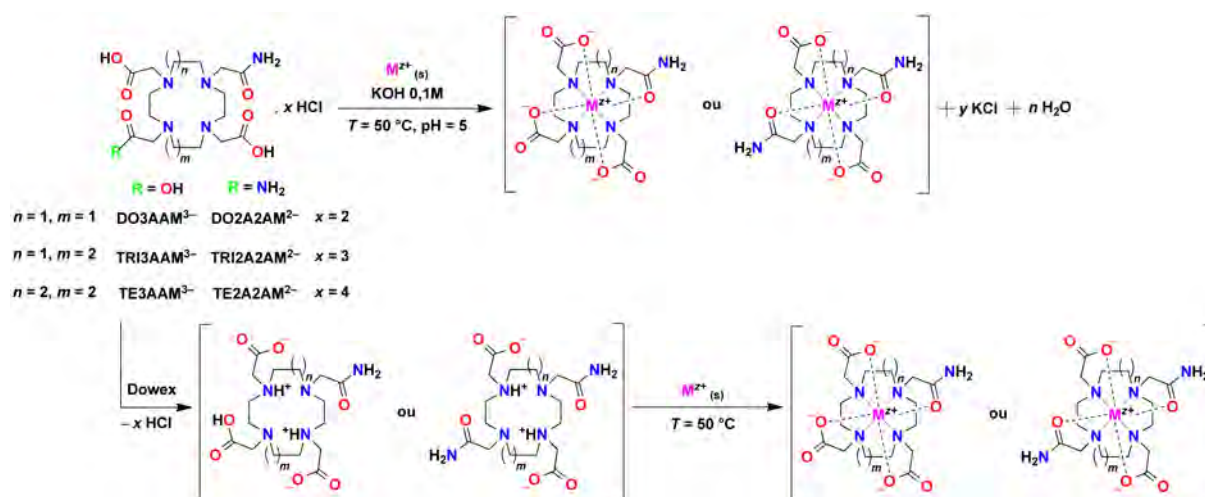


Figure 48 : Synthèse des complexes de cuivre(II), gallium(III) et indium(III).

Pour pallier ce problème, les ligands neutres isolés après chromatographie d'échange ont été directement opposés aux sels métalliques sans ajout de base. La concentration en ligand est suffisamment élevée pour tamponner le milieu à une valeur de pH proche de la valeur du point isoélectrique.

I.3.b Complexes de gallium(III)

Des cristaux incolores de bonne qualité pour une étude structurale par diffraction des rayons X, ont été obtenus par évaporation lente d'une solution aqueuse. Les complexes de gallium(III) $[\text{Ga}(\text{HDO3AAM})]^+$ et $[\text{Ga}(\text{DO2A2AM})]^+$ cristallisent dans le système orthorhombique (groupe d'espace $P bca$) pour le complexe $[\text{Ga}(\text{HDO3AAM})]^+$ et dans le système monoclinique (groupe d'espace $P 2_1/c$) pour le complexe $[\text{Ga}(\text{DO2A2AM})]^+$. Les

vues ORTEP des cations $[\text{Ga}(\text{HDO3AAM})]^+$ et $[\text{Ga}(\text{DO2A2AM})]^+$ sont représentées à la Figure 49 et les principales valeurs des longueurs et des angles de liaisons sont résumées dans le Tableau 18. Les ligands adoptent une conformation de type I selon la nomenclature de Bosnich. Le métal est hexacoordiné dans une géométrie octaédrique distordue. Le plan équatorial est constitué des deux atomes d'azote de la cavité macrocyclique et de deux atomes d'oxygène des bras acétate. Les positions apicales sont occupées par les deux autres atomes d'azote du cycle qui portent les bras non liés étendus et pointant vers l'extérieur.

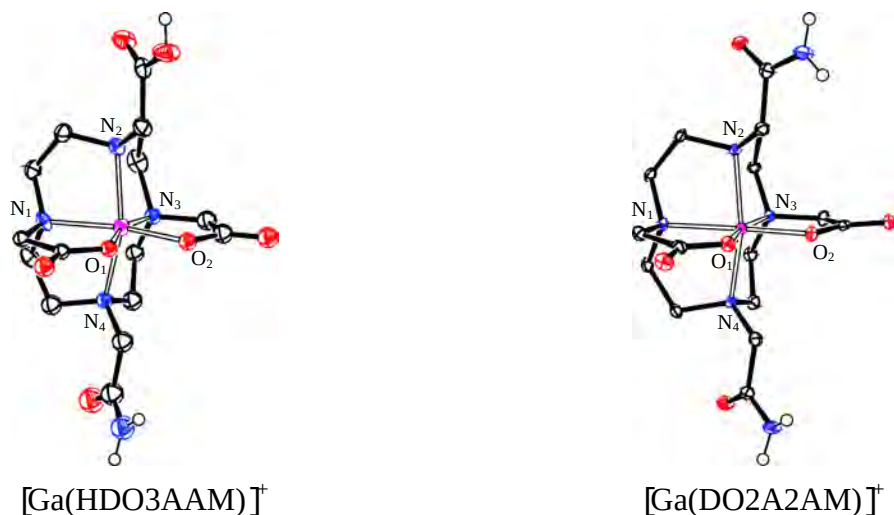


Figure 49 : Vues ORTEP des complexes de gallium(III) obtenus avec les ligands modèles dérivés du $[12]\text{aneN}_4$. Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Tableau 18 : Valeurs des longueurs (Å) et des angles (°) de liaisons des cations $[\text{Ga}(\text{HDO3AAM})]^+$ et $[\text{Ga}(\text{DO2A2AM})]^+$.

	$[\text{Ga}(\text{HDO3AAM})]^+$	$[\text{Ga}(\text{DO2A2AM})]^+$
Ga–N ₁	2,108	2,099
Ga–N ₂	2,155	2,143
Ga–N ₃	2,043	2,117
Ga–N ₄	2,193	2,142
Ga–O ₁	1,847	1,939
Ga–O ₂	1,920	1,934
O ₁ ···O ₂	2,351	2,593
O ₁ –Ga–O ₂	77,21	84,07
N ₁ –Ga–N ₂	157,83	158,72

Les distances Ga–O courtes, inférieures à 2 Å, ainsi que la proximité des atomes d’oxygène O₁ et O₂, la distance O₁...O₂ est inférieure à la somme des deux rayons de Van der Waals ($r_0^{\text{vdW}} = 1,40$ Å), suggèrent un degré de repliement maximal des bras acétate au-dessus de la cavité macrocyclique (Tableau 18 et Tableau 19). En comparaison avec la structure du composé [Ga(DOTA)][–], le remplacement d’une ou deux fonctions acétate par une fonction acétamide n’a pas d’influence sur le positionnement du centre métallique dans le macrocycle.

Tableau 19 : Valeurs des longueurs (Å) et des angles (°) de liaisons des différentes formes protonées du système Ga³⁺/DOTA^{4–}.^{10,167,169}

	[Ga(H ₂ DOTA)] ⁺	Ga(HDOTA)	[Ga(DOTA)] [–]
Ga–N ₁	2,094	2,112	2,111
Ga–N ₂	2,153	2,137	2,151
Ga–N ₃	2,112	2,112	2,111
Ga–N ₄	2,153	2,133	2,151
Ga–O ₁	1,947	1,940	1,927
Ga–O ₂	1,924	1,929	1,927
O ₁ ...O ₂	2,598	2,621	2,538
O ₁ –Ga–O ₂	84,30	85,30	82,37
N ₁ –Ga–N ₂	157,66	156,48	157,16

Les structures cristallographiques du système Ga³⁺/DOTA^{4–} obtenues sous ses trois formes non, mono-, et diprotonées ne montrent pas d’allongement anormale des distances Ga–N et Ga–O,^{10,167,169} ni de distorsion particulière du polyèdre de coordination (Tableau 19). Ainsi, la protonation des bras non coordonnés n’a pas d’influence sur le positionnement du centre métallique dans le macrocycle comme cela a été remarqué précédemment pour les complexes de cuivre(II) dérivés du DOTA^{4–}.

I.3.c Complexes d’indium(III)

Des cristaux incolores du complexe de formule 2([In(HDO2A2AM)]⁺)Cl•InCl₆•4H₂O ont été obtenus par évaporation lente d’une solution aqueuse. Le complexe d’indium(III) cristallise dans le système orthorhombique (groupe d’espace *P bn*₂₁). La vue ORTEP du cation [In(HDO2A2AM)]⁺ est représentée à la Figure 50 tandis que les principales valeurs des longueurs et des angles de liaisons sont résumées dans le Tableau 20. En dépit de la

protonation du cation $[\text{In}(\text{HDO2A2AM})]^{2+}$, l'ion In^{3+} est octacoordiné selon une géométrie anti-prismatique à base carrée, avec les quatre amines tertiaires du macrocycle qui forment une première base carrée et les atomes d'oxygène des bras coordinants qui forment une seconde base carrée, parallèle à la première (déviations de 1,4 Å).

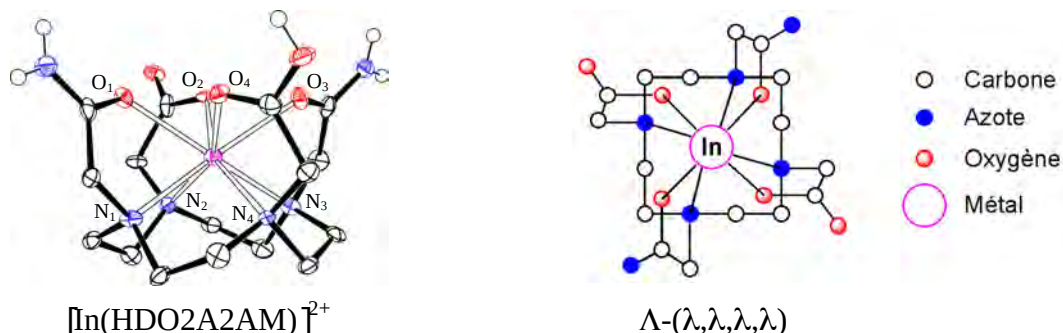


Figure 50 : Vue ORTEP du complexe d'indium(III) obtenu avec le ligand modèle $\text{H}_2\text{DO2A2AM}$ et orientation relative des bras acétate et acétamide par rapport à la cavité macrocyclique. Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

A la différence de l'autre structure de complexe du $\text{H}_2\text{DO2A2AM}$ analysée précédemment, les deux fonctions acétate dont une est protonée ainsi que les deux fonctions amide coordinent l'ion métallique. Si la distance $\text{In}-\text{O}_2$ (2,216 Å) est naturellement la plus courte compte tenu de la charge négative portée par cet atome d'oxygène, il est cependant remarquable que la distance $\text{In}-\text{O}_4$ (2,328 Å) correspondant au groupe carboxylate protoné soit sensiblement plus courte que la liaison $\text{In}-\text{O}_1$ (2,337 Å) impliquant un groupe carboxyle amidique. La structure moléculaire du complexe $[\text{In}(\text{HDO2A2AM})]^{2+}$ est similaire à celle observée pour le complexe $\text{In}(\text{DOTA-AA})$ où l'atome d'indium est aussi octacoordiné (Figure 19). L'octacoordination du centre métallique est mise en évidence par les longueurs de liaisons $\text{In}-\text{N}$ ainsi que par les longueurs de liaisons $\text{In}-\text{O}$ (Tableau 20). D'après ce tableau de valeurs, la distance $\text{In}-\text{N}_1$ du complexe $\text{In}(\text{DOTA-AA})$ est supérieure d'environ 0,14 Å par rapport à la distance moyenne $\text{In}-\text{N}$ (2,379 Å) de l'espèce $[\text{In}(\text{HDO2A2AM})]^{2+}$, du fait de la fonctionnalisation de l'atome d'azote N_1 par un substituant aminoaniline plus électroattracteur qu'un substituant acétate ou acétamide.

Tableau 20 : Valeurs des longueurs (Å) de liaisons des cations $[\text{In}(\text{HDO2A2AM})]^{2+}$ et $\text{In}(\text{DOTA-AA})$.

	$[\text{In}(\text{DO2A2AM})]^{2+}$	$\text{In}(\text{DOTA-AA})$
In–N ₁	2,383	2,417
In–N ₂	2,365	2,519
In–N ₃	2,388	2,413
In–N ₄	2,378	2,371
In–O ₁	2,337	2,218
In–O ₂	2,216	2,315
In–O ₃	2,292	2,275
In–O ₄	2,328	2,269

L'ion métallique est localisé à 1,194 Å au-dessus du plan moyen formé par les quatre atomes d'azote du macrocycle et 1,311 Å en dessous du plan formé par les quatre atomes d'oxygène des bras chélatants. Les angles de torsion ω_i entre les plans N₄ et O₄ sont de même signe et de valeur approximative de 30°. Ainsi la position du cation In^{3+} montre que celui-ci est encapsulé dans le macrocycle. En comparaison avec la structure du complexe $\text{In}(\text{DOTA-AA})$, les distances de l'ion métallique aux plans moyens formés par les quatre atomes d'azote du macrocycle et les quatre atomes d'oxygène des bras chélatants sont sensiblement les mêmes. De même, il présente une géométrie anti-prismatique à base carrée dont les angles ω_i sont de même signe (torsion $\approx 28^\circ$) et comparable à celle observée pour le complexe $[\text{In}(\text{HDO2A2AM})]^{2+}$.

I.3.d Complexes de cuivre(II)

Dans le cas du cuivre, les complexes ont été préparés à partir des formes chlorhydrates sans ajout de base. Ces métallations ont été réalisées à des valeurs de pH ≈ 2 à différentes températures ($T = 50$ à 90°C) pour des temps de réaction variant de 3 h à 3 j. Dans les conditions les plus drastiques (pH = 2 ; $T = 90^\circ\text{C}$; $t = 3$ j), des cristaux de bonne qualité pour une étude structurale par diffraction des rayons X, de couleur allant du bleu foncé au clair ont été obtenus après évaporation lente de solutions aqueuses. La résolution des structures de ces différents cristaux a mis en évidence l'hydrolyse partielle de la fonction carbamoyle. A titre d'exemple, la synthèse du complexe de cuivre(II) avec le ligand $(\text{H}_7\text{TE3AAM})\text{Cl}_4$ en milieu fortement acide et à température élevée s'est soldé par l'hydrolyse totale du groupement

carbamoyle, conduisant à la cristallisation des espèces $\text{Cu}(\text{H}_2\text{TETA})$ et $\text{Cu}_2(\text{TETA})$. Leurs structures respectives sont comparables à celles respectivement obtenues par Archibald et Kaden.^{185,290,291}

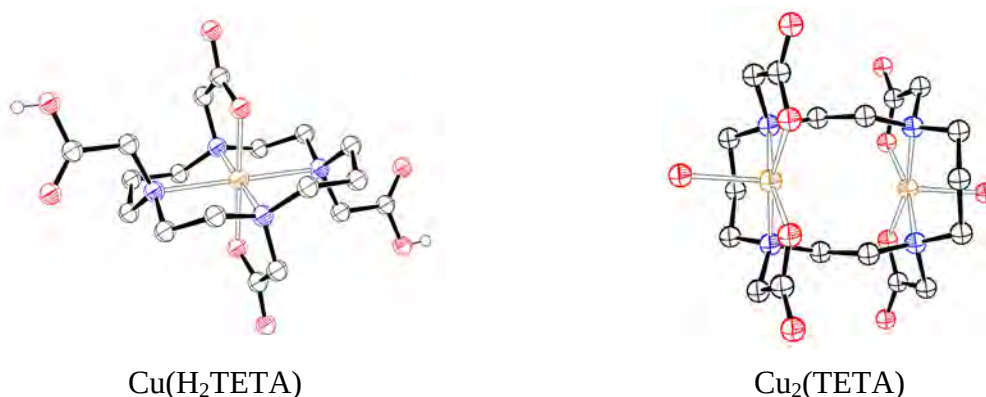


Figure 51 : Vues ORTEP des complexes de cuivre(II) obtenus soit directement avec le ligand TETA^{4-} ou après réaction prolongée à $\text{pH} \approx 2$ et 90°C du cation Cu^{2+} avec le ligand $(\text{H}_7\text{TE3AAM})\text{Cl}_4$.^{185,291} Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Afin d'éviter l'hydrolyse des groupes amide, des conditions de métallation plus douces ont été employées dans la suite de nos travaux en limitant la température à 50°C , les temps de réaction à 3 h et en maintenant la valeur du pH à $\approx 5\text{--}6$ par ajout progressif d'une solution de NaOH 0,1 M si nécessaire. Après avoir réduit le volume du mélange réactionnel à environ 3 mL à l'aide d'un évaporateur rotatif, des cristaux de bonne qualité pour une étude structurale par diffraction des rayons X ont été obtenus par évaporation lente. Les formules chimiques et les principales caractéristiques cristallographiques des complexes de cuivre(II) étudiés sont indiquées dans le Tableau 21. Pour la plupart des complexes décrits dans la littérature, le cation est soit tétra-, penta- ou hexacoordiné. Les géométries de coordination préférentielles sont respectivement de type plan-carrée, pyramide à base carrée ou pyramide trigonale et pseudo-octaédrique. Dans le cas des ligands tétraazamacrocycliques *N*-substitués, le nombre ainsi que la géométrie de coordination seront discutés en fonction de la taille de la tétraamine cyclique, du type de substituants portés par le cycle et du degré de protonation du complexe.

Tableau 21 : Systèmes cristallins, groupes d'espaces, nombre d'unités moléculaires par maille (Z) et couleur des complexes de cuivre(II) obtenus à partir des ligands modèles étudiés (DO3AAM³⁻, DO2A2AM²⁻, DOTAM, TRITA⁴⁻, TE3AAM³⁻, TE2A2AM²⁻ et TETAM), et de dérivés issus de la littérature (DOTA⁴⁻, DOTAM, TETA⁴⁻ et TETAM).

Complexe	Système cristallin	Groupe d'espace	Z	Couleur	Réf.
[Cu(H ₂ DOTA)]	Orthorhombique	<i>P ccn</i>	4	Bleu	198
[Cu(H ₂ DO3AAM)](ClO ₄)	Triclinique	<i>P -1</i>	2	Bleu	
[Cu(H ₂ DO2A2AM)](ClO ₄) ₂ •2,9H ₂ O	Orthorhombique	<i>P bca</i>	8	Bleu	
[Cu(DOTAM)](NO ₃) ₂ •CH ₃ OH	Triclinique	<i>P -1</i>	2	Bleu	200
[Cu(DOTAM)](ClO ₄) ₂ •H ₂ O	Triclinique	<i>P -1</i>	2	Vert	
2([Cu(H ₃ TRITA)](ClO ₄)•3,5H ₂ O)	Monoclinique	<i>P 2₁/c</i>	2	Bleu	
[Cu(TRITAM)](NO ₃) ₂ •3H ₂ O	Triclinique	<i>P -1</i>	2	Bleu	200
[Cu(H ₂ TETA)]•4H ₂ O	Monoclinique	<i>P 2₁/c</i>	2	Bleu	185
[Cu(H ₂ TETA)]•2H ₂ O	Monoclinique	<i>P 2₁/a</i>	2	Violet	185
[Cu(HTE3AAM)]•H ₂ O	Triclinique	<i>P -1</i>	1	Bleu	
½([Cu(HTE2A2AM)](ClO ₄)•H ₂ O)	Monoclinique	<i>P 2₁/c</i>	2	Bleu	
[Cu(H ₂ TE2A2AM)](ClO ₄) ₂ •2H ₂ O	Monoclinique	<i>P 2₁/c</i>	2	Vert	
Na ₂ [Cu(TE2A2AMH ₂)]•2Na(ClO ₄)•8H ₂ O	Triclinique	<i>P -1</i>	1	Violet	
[Cu(TETAM)](ClO ₄) ₂ •H ₂ O	Orthorhombique	<i>P bc2₁</i>	4	Bleu	
[Cu(TETAM)](ClO ₄) ₂ •2H ₂ O	Triclinique	<i>P -1</i>	1	Vert	
[Cu(TETAM)](SO ₄)•4,5H ₂ O	Monoclinique	<i>C 2/c</i>	4	Bleu	184
[Cu(TETAMH ₂)]	Monoclinique	<i>C 2/c</i>	4	Violet	

Les complexes de cuivre(II) dérivés du [12]aneN₄ adoptent une conformation type cis-I, mais cristallisent dans des groupes d'espace différents (Tableau 21). Les vues ORTEP des complexes [Cu(H₂DO3AAM)]⁺, [Cu(H₂DO2A2AM)]²⁺ et [Cu(DOTAM)]²⁺ sont représentées à la Figure 52, tandis que les principales valeurs des longueurs et des angles de liaisons sont résumées dans le Tableau 22.

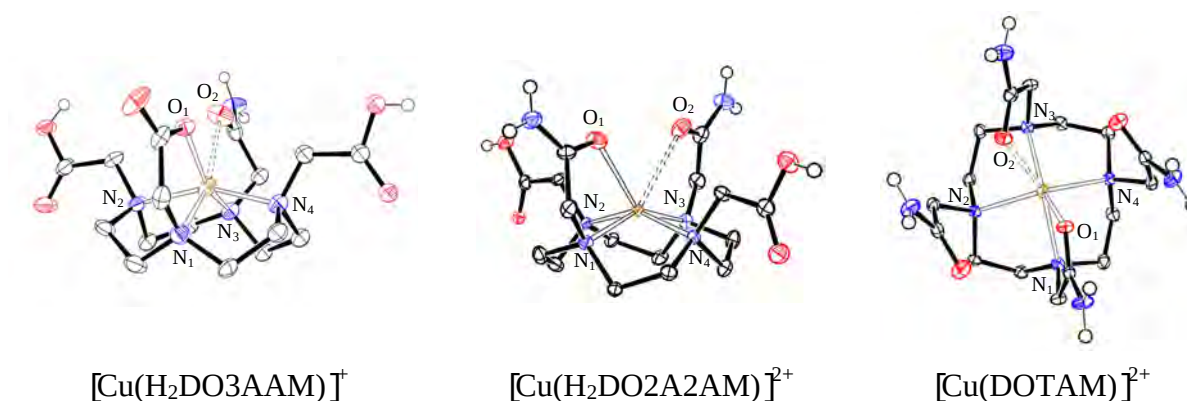


Figure 52 : Vues ORTEP des complexes de cuivre(II) obtenus avec les ligands modèles dérivés du [12]aneN₄. Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

D'après la structure du complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DOTA})]$ résolue par Riesen et coll., le cuivre(II) est hexacoordiné par les quatre atomes d'azote du cycle et par deux atomes d'oxygène appartenant à deux groupes carboxylate situés en positions *trans* l'un par rapport à l'autre ($\text{Cu}-\text{O}_1 = \text{Cu}-\text{O}_2 = 1,966 \text{ \AA}$). Pour les trois structures obtenues au cours de notre travail et contrairement à celle du complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DOTA})]$, l'une des longueurs de liaisons $\text{Cu}-\text{O}$ est bien plus longue que l'autre (Tableau 22), suggérant que l'ion métallique n'est que cinq fois coordonné par les atomes d'azote du cycle et par un atome d'oxygène d'un des bras chélateurs. Cependant, il est important de signaler l'orientation du groupement carboxylate et carbamoyle pour le complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO3AAM})]^+$ et des groupements carbamoyle pour le complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO2A2AM})]^{2+}$. Les distances $\text{Cu}-\text{O}$ ainsi que la proximité des atomes d'oxygène O_1 et O_2 indiquent une « compétition » entre ces atomes pour se placer en position apicale dans la sphère de coordination du métal. La distance interatomique $\text{O}_1 \cdots \text{O}_2$ correspond sensiblement à la somme des deux rayons de Van der Waals d'un atome d'oxygène ($r_0^{\text{vdw}} = 1,40 \text{ \AA}$).

Tableau 22 : Valeurs des longueurs (Å) et des angles (°) de liaisons des complexes de cuivre(II) formés avec les ligands modèles dérivés du [12]aneN₄.¹⁹⁸

	[Cu(H ₂ DOTA)]	[Cu(H ₂ DO3AAM)] ⁺	[Cu(H ₂ DO2A2AM)] ²⁺	[Cu(DOTAM)] ²⁺
Cu–N ₁	2,107	2,176	2,090	2,262
Cu–N ₂	2,318	2,103	2,050	2,114
Cu–N ₃	2,107	2,034	2,073	2,061
Cu–N ₄	2,318	2,013	2,060	2,093
Cu–O ₁	1,966	2,044	2,359	2,086
Cu–O ₂	1,966	2,413	2,590	2,512
O ₁ –O ₂	2,733	2,776	2,801	2,893
Cu–N _{plan}	0,916	0,674	0,560	0,702
O ₁ –Cu–O ₂	88,07	76,54	68,77	77,37

Les spectres UV-visible enregistrés dans l'eau pour les complexes [Cu(H₂DO3AAM)]⁺ et [Cu(H₂DO2A2AM)]²⁺ montrent une bande d'absorption dont le maximum est respectivement situé à 733 nm (pH = 2,8 ; $\epsilon = 40 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) et à 727 nm (pH = 2,6 ; $\epsilon = 50 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Ces données spectrophotométriques, en particulier la faible valeur du coefficient d'extinction molaire sont cependant compatibles avec un centre métallique hexacoordiné. A pH neutre, les fonctions carboxylate fortement coordinantes participeraient au polyèdre de coordination du cuivre(II) en adoptant un arrangement spatial proche de celui trouvé dans le complexe octaédrique [Cu(H₂DOTA)]. Pour les trois complexes [Cu(H₂DO3AAM)]⁺, [Cu(H₂DO2A2AM)]²⁺ et [Cu(DOTAM)]²⁺ pentacoordinés, l'ion métallique est positionné respectivement 0,674, 0,560 et 0,702 Å, au-dessus du plan formé par les quatre atomes d'azote du macrocycle.

Des structures radiocristallographiques de complexes de cuivre(II) ont également été obtenues avec nos ligands dérivés du [13]aneN₄ tels que le TRITA⁴⁻ et le TRITAM. Des cristaux de couleur bleu intense ont été isolés en phase aqueuse, lors de l'évaporation lente de la solution mère.

Le complexe de cuivre(II) dérivé du TRITA⁴⁻ a été cristallisé sous la forme [Cu(H₃TRITA)]ClO₄•3,5H₂O dans le système monoclinique (groupe d'espace : *P* 2₁/*c*) avec deux unités moléculaires par maille. La structure moléculaire de ce complexe est représentée à la Figure 53. Le ligand adopte une conformation de type I selon la nomenclature de Bosnich. Trois des quatre fonctions carboxylate sont protonées. De manière surprenante, l'une

d'entre elles portée par l'atome d'azote N_1 est liée au cation Cu^{2+} , pour donner un complexe de cuivre(II) pentacoordiné, tandis que la fonction carboxylate libre est orientée vers l'extérieur de la cavité, tout comme les deux autres bras protonés. Les distances moyennes $C(sp^2)-O$ (1,251 et 1,262 Å) du groupement carboxylate sont plus uniformes que celles mesurées pour les fonctions acides carboxylique de la forme entièrement protonnée (1,217 et 1,308 Å).

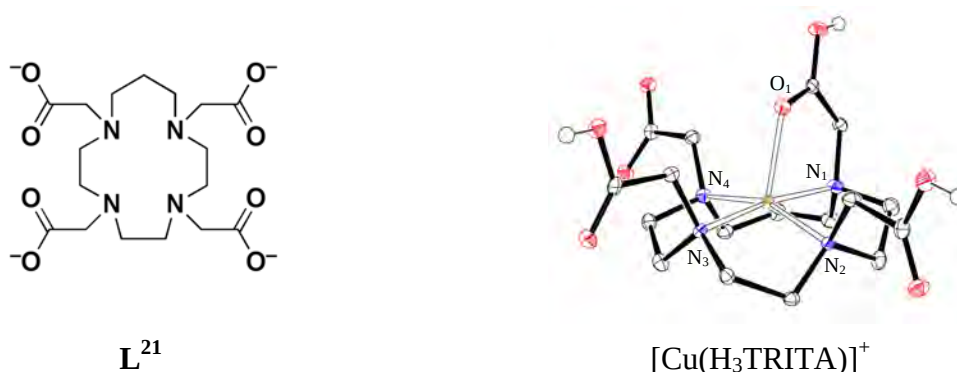


Figure 53 : Vue ORTEP du complexe de cuivre(II) obtenu avec le ligand $TRITA^{4-}$. Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Ce mode de coordination peut être expliqué par la présence dans la maille de liaisons hydrogène intermoléculaires entre l'atome d'oxygène du groupement carboxylate et un proton d'une molécule d'eau ($Ow_6 \cdots O_{43} = 2,679$ Å ; $Ow_6H \cdots O_{43} = 155,53^\circ$) et entre le proton des groupements $-CO_2H$ qui tendent vers l'extérieur de la cavité macrocyclique et un atome d'oxygène de molécules d'eau co-cristallisées ($Ow_5 \cdots O_{14} = 2,466$ Å ; $Ow_5-H \cdots O_{14} = 161,62^\circ$; $Ow_{44} \cdots O_{23} = 2,495$ Å ; $Ow_{44}-H \cdots O_{23} = 170,15^\circ$; $Ow_8 \cdots O_{33} = 2,508$ Å ; $Ow_8-H \cdots O_{33} = 167,02^\circ$).

Pour ce qui est du complexe $[Cu(TRITAM)](NO_3)_2 \cdot 3H_2O$, le complexe cristallise dans le système triclinique (groupe d'espace : $P-1$) avec deux unités moléculaires par maille. L'unité moléculaire est composée d'un complexe $[Cu(TRITAM)]^{2+}$, de deux contre-ions nitrate et de trois molécule d'eau. L'unité asymétrique est identique à l'unité moléculaire. Cependant deux énantiomères macrocycliques (A et B) sont présents dans la maille cristalline et partagent les mêmes sites avec des taux d'occupation de 0,50 et 0,50. L'énantiomère B peut être décrit à partir de l'image de l'énantiomère A par un miroir passant par N_1 et N_3 et perpendiculaire au plan moyen défini par les quatre atomes d'azote du macrocycle. La structure moléculaire de ce complexe est représentée à la Figure 54. Tout comme le $TRITA^{4-}$,

le ligand TRITAM adopte une conformation de type I selon la nomenclature de Bosnich et forme un complexe de cuivre(II) pentacoordiné.

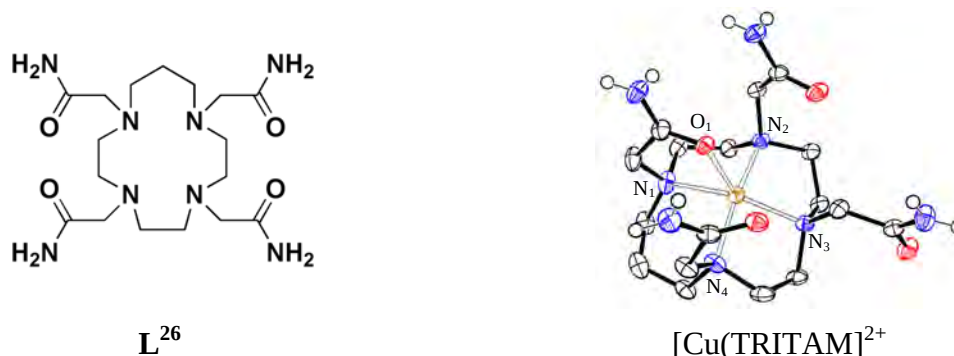


Figure 54 : Vue ORTEP du complexe de cuivre(II) obtenu avec le ligand TRITAM. Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Pour les complexes $[Cu(H_3TRITA)]^+$ et $[Cu(TRITAM)]^{2+}$, l'ion métallique est respectivement situé à 0,249 et 0,403 Å au-dessus du plan formé par les quatre atomes d'azote du macrocycle. Les angles O_1-Cu-N (Tableau 23) montrent que l'atome d'oxygène est plus à l'aplomb de l'atome de cuivre(II) pour le complexe $[Cu(H_3TRITA)]^+$ que pour le $[Cu(TRITAM)]^{2+}$.

Tableau 23 : Valeurs des longueurs (Å) et des angles (°) de liaisons des cations $[Cu(H_3TRITA)]^+$ et $[Cu(TRITAM)]^{2+}$.

	$[Cu(H_3TRITA)]^+$	$[Cu(TRITAM)]^{2+}$
Cu–O ₁	2,167	2,102
Cu–N ₁	2,051	2,157
Cu–N ₂	2,053	2,081
Cu–N ₃	2,024	2,049
Cu–N ₄	2,085	2,073
O ₁ –Cu–N ₁	80,68	79,52
O ₁ –Cu–N ₂	100,64	94,63
O ₁ –Cu–N ₃	106,13	130,47
O ₁ –Cu–N ₄	101,28	100,07
N ₁ –Cu–N ₃	171,04	149,62
N ₂ –Cu–N ₄	158,03	165,10

Les complexes de cuivre(II) obtenus avec les ligands TE3AAM³⁻ et TE2A2AM²⁻ dérivés du [14]aneN₄ cristallisent dans des groupes d'espace différents (Tableau 21). Le métal est hexacoordiné selon une géométrie octaédrique déformée de type trans-III. Les vues ORTEP des complexes Cu(HTE3AAM) et [Cu(H₂TE2A2AM)]²⁺ sont représentées à la Figure 55 tandis que les principales valeurs des longueurs et des angles de liaisons sont résumées dans le Tableau 25. A des fins de comparaison, le Tableau 24 regroupe des données disponibles dans la littérature pour les complexes Cu(H₂TETA) et [Cu(TETAM)]²⁺. La principale différence entre ces différentes géométries octaédriques déformées réside dans le jeu d'atomes définissant le plan équatorial et les positions apicales.

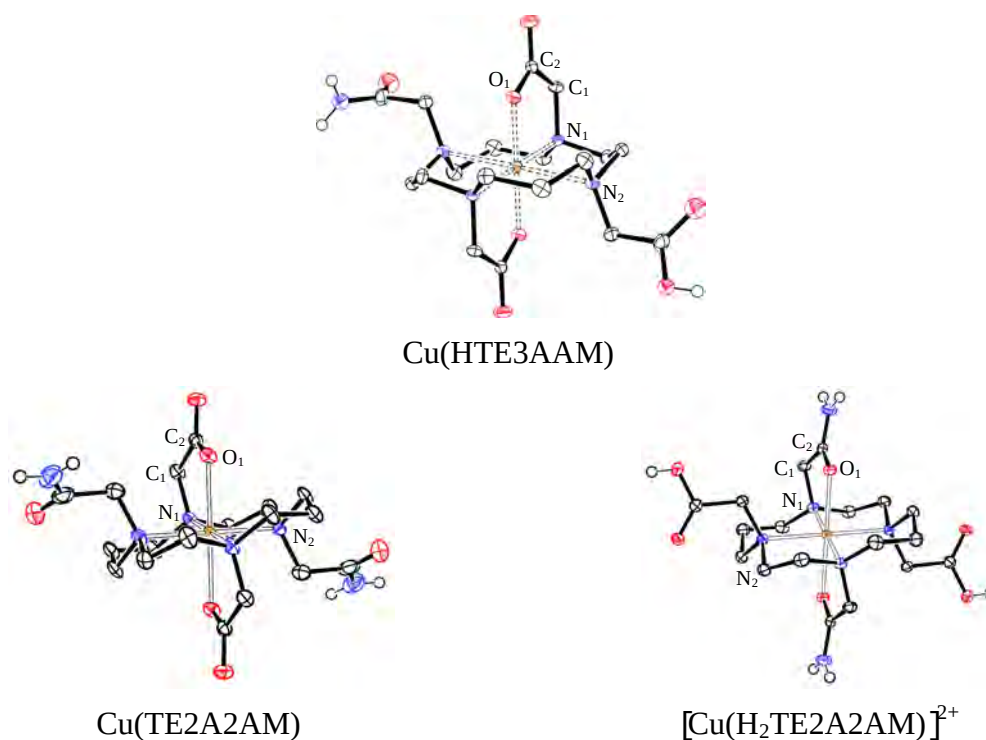


Figure 55 : Vues ORTEP des complexes de cuivre(II) obtenus avec les ligands modèles dérivés du [14]aneN₄. Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Dans le cas du complexe Cu(HTE3AAM), l'élongation axiale est observée suivant l'axe Cu–N dans le plan du macrocycle et non suivant l'axe Cu–O comme pour le complexe [Cu(H₂TE2A2AM)]²⁺ (Tableau 24). Les positions apicales sont dans ce cas occupées par les deux atomes d'oxygène des carboxylates coordinants (O₁ et O₂), tandis que les quatre amines du cycle définissent le plan équatorial du complexe [Cu(H₂TE2AAM)]²⁺. Cette déformation est liée à la configuration électronique *d*⁹ du cuivre(II) et reflète une stabilisation énergétique

du complexe par abaissement de symétrie (effet « Jahn-Teller »). Dans les deux complexes, les deux bras non coordinants sont étendus de part et d'autre du macrocycle.

Dans le cas du complexe $\text{Cu}(\text{H}_2\text{TETA})$, deux structures se différenciant par le nombre de molécules d'eau co-cristallisées (deux vs. quatre) ont été décrites par Silversides et coll.¹⁸⁵ L'effet « Jahn-Teller » se traduit par un abaissement de symétrie par élongation des liaisons $\text{N}_2\text{--Cu--N}'_2$ dans le premier cas, tandis que dans le second la distorsion a lieu selon l'axe Cu--O (Tableau 25). Cela démontre une grande flexibilité du cycle chélate dérivé du cyclame.

Lors de l'évaporation lente de la solution mère du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE2A2AM}^{2-}$, des cristaux bleu clair ont été isolés. La résolution de la structure radiocristallographique a révélé la présence de deux espèces différentes $\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$ et $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})]^{2+}$ dans l'unité asymétrique qui sont représentées à la Figure 55. Par la suite, des cristaux de couleur verte sont apparus dans la même solution. Après obtention de la structure cristallographique, nous n'avons observé qu'une seule conformation, à savoir la forme diprotonée du complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})]^{2+}$.

Tableau 24 : Valeurs des longueurs (Å) et des angles (°) de liaisons des complexes de cuivre(II) formés avec les ligands TE3AAM^{3-} et TE2A2AM^{2-} .

	$\text{Cu}(\text{HTE3AAM})$ Elongation M–N	$\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$ Elongation M–O	$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})]^{2+}$ Elongation M–O
Cu--N_1	2,010	2,047	2,056
Cu--N_2	2,409	2,182	2,150
Cu--O_1	1,993	2,253	2,301
$\text{Cu--N}_1\text{--C}_1$	107,89	110,59	111,85
$\text{N}_1\text{--C}_1\text{--C}_2$	112,97	113,87	112,71
$\text{C}_1\text{--C}_2\text{--O}_1$	118,22	119,59	120,12
$\text{C}_2\text{--O}_1\text{--Cu}$	114,30	111,27	110,24
$\text{O}_1\text{--Cu--N}_1$	85,32	81,10	79,63

Tableau 25 : Valeurs des longueurs (Å) et des angles (°) de liaisons des complexes de cuivre(II) formés avec les ligands TETA⁴⁻ et TETAM décrits dans la littérature.^{184,185}

	Cu(H ₂ TETA)•2H ₂ O	Cu(H ₂ TETA)•4H ₂ O	[Cu(TETAM)] ²⁺
	Elongation M–N	Elongation M–O	Elongation M–O
Cu–N ₁	2,002	2,057	2,048
Cu–N ₂	2,378	2,164	2,152
Cu–O ₁	2,020	2,269	2,356
Cu–N ₁ –C ₁	108,72	111,99	112,82
N ₁ –C ₁ –C ₂	112,46	115,16	112,63
C ₁ –C ₂ –O ₁	118,10	118,26	121,32
C ₂ –O ₁ –Cu	113,94	111,53	109,00
O ₁ –Cu–N ₁	84,68	79,75	78,49

Dans la forme [Cu(H₂TE2A2AM)]²⁺, les atomes d'oxygène coordinants appartiennent aux deux fonctions carbamoyle puisque les deux groupes carboxylate protonés sont étendus et pointent vers l'extérieur de la cavité macrocyclique. En revanche, dans la seconde forme Cu(TE2A2AM), les atomes d'oxygène des fonctions carboxylate sont liés au métal, tandis que les deux groupes carbamoyle non coordinants sont étendus de part et d'autre du macrocycle.

Dans les deux structures cristallographiques du système Cu²⁺/TE2A2AM²⁻, le métal est hexacoordiné dans une géométrie octaédrique déformée, avec une configuration de type trans-III selon la nomenclature de Bosnich. La déformation liée à la configuration *d*⁹ du cuivre(II) correspond à une élongation axiale selon l'axe Cu–O pour les complexes Cu(TE2A2AM) et [Cu(H₂TE2A2AM)]²⁺, où nous retrouvons en position apicale les deux atomes d'oxygène carboxylate ou carbamoyle coordinants, tandis que dans le cas du complexe Cu(HTE3AAM), la déformation est située dans le plan du macrocycle (Tableau 25).

I.4 Discussion

Pour certains types de complexes, la géométrie de coordination est difficile à déterminer. Llunell et Alvarez ont développé un logiciel nommé SHAPE qui calcule les formes continues (CShM's) d'un ensemble de points, par exemple les positions atomiques par

rapport aux sommets de polygones ou de polyèdres idéaux, possédant ou non un atome central (équation 13).

$$\text{CSM} = \frac{\sum_{k=1}^N q_k^2}{N} \times 100 \quad (13)$$

Les polyèdres non centrés sont destinés à représenter des structures de clusters sans un atome central, tandis que les polyèdres centrés représentent généralement la sphère de coordination d'un atome métallique. SHAPE calcule également les écarts minimum q_k entre les positions atomiques d'un polyèdre de coordination et celles des sommets d'un polyèdre convexe idéal (Equation 13). Ce programme est basé sur l'algorithme décrit par Pinsky et Avnir pour le calcul des mesures de forme et sur les définitions des chemins minima de distorsion et d'interconversion continue d'un polyèdre en un autre.²⁹²⁻²⁹⁴ Les géométries idéales de quelques 90 polyèdres sont prédéfinies dans le programme SHAPE et identifiées par des sigles analogues à ceux définis par l'IUPAC pour un petit nombre d'entre eux. Ces géométries idéales répondent aux critères suivants : Les polyèdres réguliers et semi-réguliers de référence possèdent des arêtes de même longueur et peuvent être inscrits dans une sphère (*i.e.* leurs sommets sont à égales distances du centre géométrique), ce qui inclut les solides de Platon, les prismes et les anti-prismes, mais non les bipyramides.²⁹⁵⁻²⁹⁸

Dans le cas des structures cristallographiques des complexes de cuivre(II) dérivés du cyclène, la description du polyèdre et la définition exacte du nombre de coordination (CN) est délicate en raison de la dissymétrie des longueurs de liaisons Cu–O et de la distorsion du plan équatorial N₂O₂ pour certains complexes (Tableau 22 et Figure 52). Le programme SHAPE a permis de confirmer la géométrie octaédrique du complexe [Cu(H₂DOTA)]. L'analyse du polyèdre des cations [Cu(H₂DO3AAM)]⁺ et [Cu(H₂DO2A2AM)]²⁺ à l'aide de ce logiciel indique que celui-ci tend vers une pyramide à base carrée puisque cette géométrie idéale conduit systématiquement à la valeur du critère CSM la plus basse (Tableau 26).

Tableau 26 : Valeurs des CSM calculées pour un polyèdre régulier.

		CSM	
		$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO3AAM})]^+$	$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO2A2AM})]^{2+}$
CN = 5	Pyramide à base carrée	4,406	3,676
	Bipyramide trigonale	4,827	8,423
CN = 6	Octaèdre régulier	5,610	10,684
	Prisme trigonal	7,609	4,315

Cependant, il convient de remarquer que les structures cristallographiques obtenues avec ces ligands ne sont probablement pas représentatives de celles qui existent en solution à une valeur de pH = 7,4. A cette valeur de pH, il est probable que les fonctions acétate soient liées au cuivre à l'image du complexe $[\text{Cu}(\text{DOTA})]^{2-}$. Ce changement de coordination engendrerait un changement de géométrie et une augmentation du nombre de coordination de 5 à 6.

Pour les complexes octaédriques de cuivre(II) dérivés du cyclame, le nombre de coordination de 6 a été systématiquement observé, tandis que pour les complexes $[\text{Cu}(\text{H}_3\text{TRITA})]^{2-}$ et $[\text{Cu}(\text{TRITAM})]^{2+}$, le nombre de coordination est clairement de 5 conduisant à une géométrie pyramidale à base carrée.

Dans le cas des complexes de gallium(III) formés avec les ligands modèles DO3AAM^{3-} , DO2A2AM^{2-} et son analogue DOTA^{4-} , le métal est hexacoordiné avec, dans le plan équatorial, les deux atomes d'azote de la cavité macrocyclique et les deux atomes d'oxygène des bras acides. Les deux autres bras acides et/ou amides non coordinants sont étendus de part et d'autre du macrocycle. A l'aide du logiciel Mercury[®], nous avons superposé deux à deux les structures cristallographiques des complexes de gallium(III) obtenues à celle du cation $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$ disponible dans la littérature, afin de visualiser les ressemblances et les différences conformationnelles (Figure 56). Celles-ci peuvent être quantifiées à l'aide du paramètre RMSD qui correspond à la racine carrée de la moyenne quadratique de la distance interatomique entre paire d'atomes équivalents de chacune des deux structures (équations 14).

$$\text{RMSD} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \delta_i^2} \quad (14)$$

Les valeurs de RMSD présentées à la Figure 56 sont représentatives de la superposition optimale de tous les atomes des complexes, y compris les atomes des groupes CO_2^- et CNO. Nous pouvons observer une similitude structurale entre les différents complexes $[\text{Ga}(\text{HDO3AAM})]^+$, $[\text{Ga}(\text{DO2A2AM})]^+$ et $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$. Ainsi, le remplacement d'une ou deux fonctions acétate par une fonction acétamide (*e. g.* DOTATOC[®] ou ^{68}Ga]DOTA-[D-Phe-Tyr³]-octréotide) n'a peu d'influence sur le schéma de coordination du gallium(III).

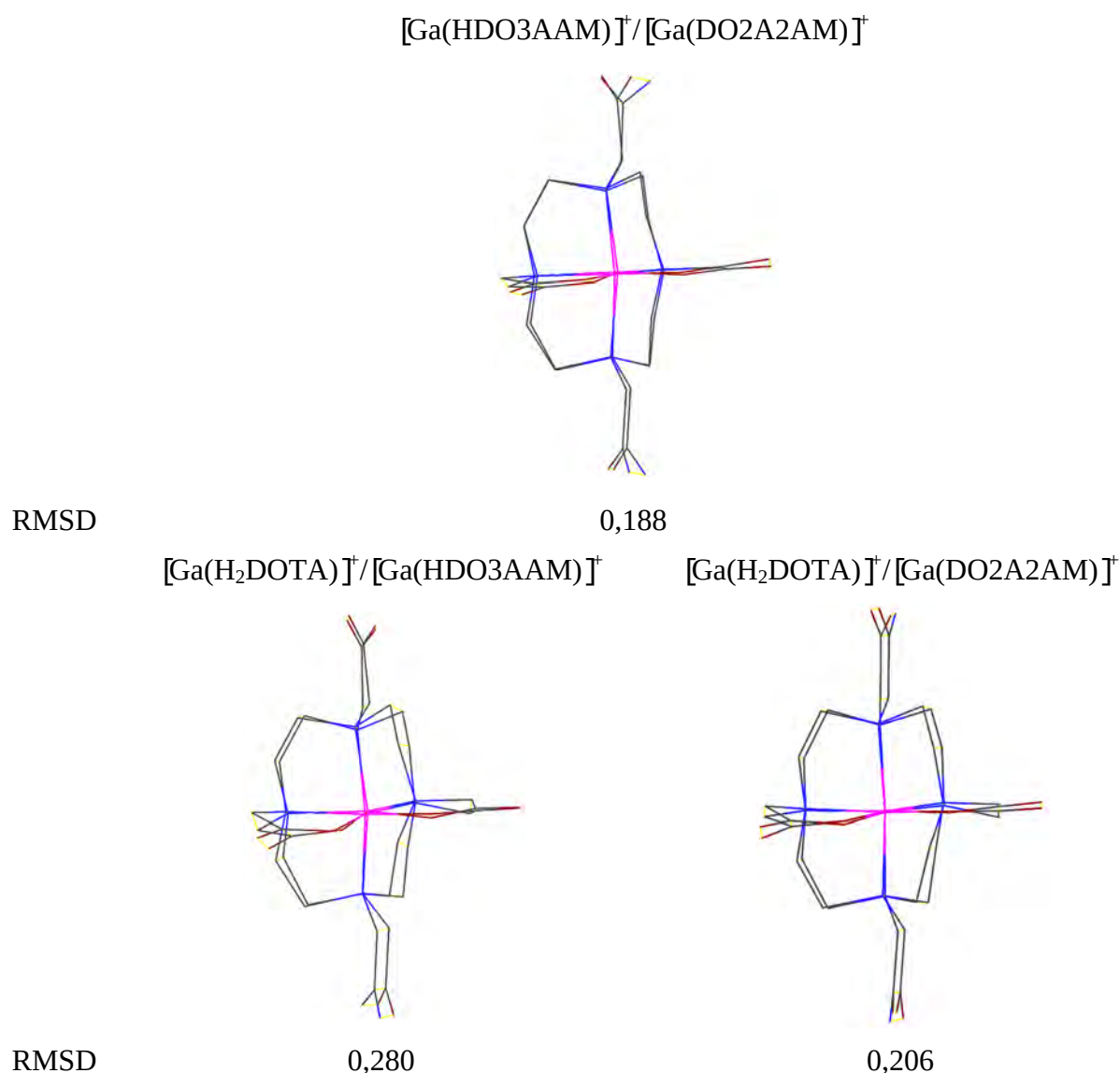


Figure 56 : Vues Mercury correspondant à la superposition optimale des structures des complexes de gallium formés avec les dérivés du cyclène.

En série cyclène, la dissemblance structurale des différents complexes de cuivre(II) est nettement plus prononcée aussi bien au niveau de la géométrie de la cavité macrocyclique que

du polyèdre de coordination du centre métallique qui passe de cinq à six suivant le degré de protonation du complexe (Figure 57). A titre d'exemple, les vues Mercury des superpositions des complexes $\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO3AAM})$ et $[\text{Cu}(\text{DO2A2AM})]^{2+}$ avec leurs complexes analogues $\text{Cu}(\text{H}_2\text{DOTA})$ et $[\text{Cu}(\text{DOTAM})]^{2+}$ ainsi que les valeurs du critère RMSD correspondant sont représentées à la Figure 57.

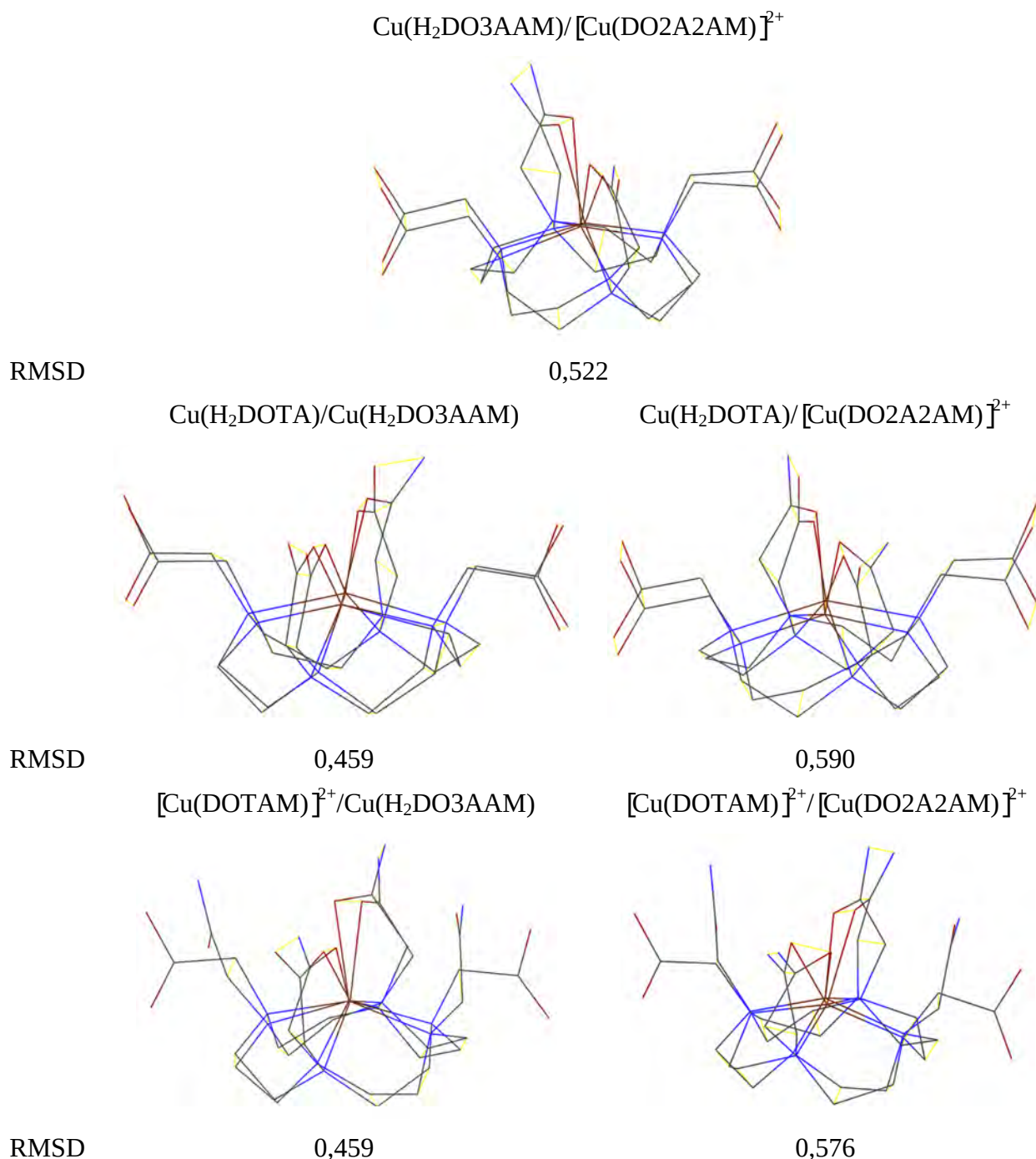
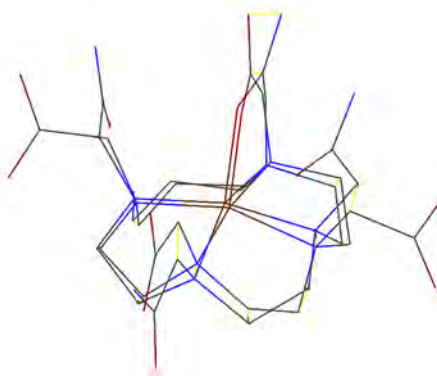


Figure 57 : Vues Mercury correspondant à la superposition optimale des structures des complexes de cuivre(II) formés avec les dérivés du cyclène.

Les structures cristallographiques des complexes $[\text{Cu}(\text{H}_3\text{TRITA})]^+$ et $[\text{Cu}(\text{TRITAM})]^{2+}$ montrent certes quelques similitudes (Figure 58) bien que des différences notoires apparaissent au niveau de l'orientation des bras pendants. Ceux-ci qui sont étendus de part et d'autre du macrocycle dans le cas du $[\text{Cu}(\text{H}_3\text{TRITA})]^+$, tandis que dans le cas du $[\text{Cu}(\text{TRITAM})]^{2+}$, seul le bras en position *trans* par rapport au bras coordinant le centre métallique est orienté vers l'extérieur de la cavité macrocyclique alors que les deux autres bras pointent au-dessus.



RMSD 0,433

Figure 58 : Vues Mercury correspondant à la superposition optimale des structures des complexes de cuivre(II) formés avec les dérivés du [13]aneN₄.

En ce qui concerne les complexes de cuivre(II) formés avec les ligands TE3AAM^{3-} , TE2A2AM^{2-} et leur analogue TETA^{4-} , les différentes superpositions optimales illustrées par la Figure 59 et Figure 60 montrent invariablement une conformation quasi identique du motif cyclamique de type trans-III où les deux cycles chélates à six atomes adoptent un arrangement de type chaise.

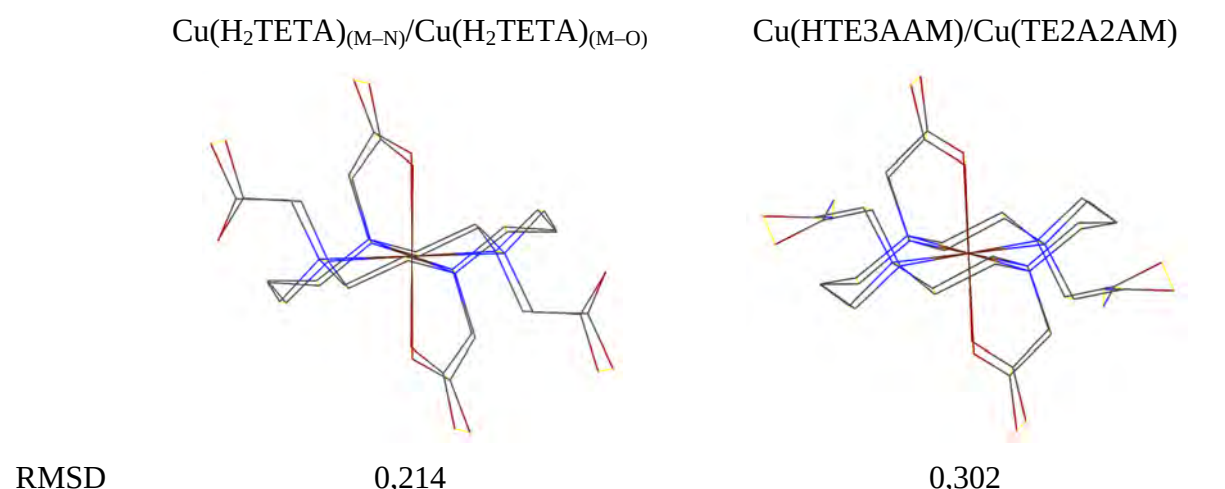


Figure 59 : Vues Mercury correspondant à la superposition optimale des structures des complexes de cuivre(II) formés avec les dérivés du cyclame.

Les valeurs de RMSD présentées à la Figure 59 ont été calculées pour tous les atomes des complexes à l'exception des protons. Les principales différences se situent au niveau des cycles chélates impliquant les bras acétate coordonnés ainsi que des bras pendants des complexes $\text{Cu}(\text{HTE3AAM})$ et $\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$. Pour ces deux complexes comme pour les complexes $\text{Cu}(\text{H}_2\text{TETA})$, le polyèdre de coordination possède une géométrie octaédrique déformée en raison d'une élongation axiale suivant l'axe Cu–O dans le cas du complexe $\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$ ou dans le plan du macrocycle dans le cas du complexe $\text{Cu}(\text{HTE3AAM})$. Cette déformation suivant l'axe Cu–O ou Cu–N est clairement visible à la Figure 60 lors de la superposition des complexes $\text{Cu}(\text{H}_2\text{TETA})$ présentant une élongation suivant l'axe M–O ou M–N et où les structures des complexes de cuivre(II) obtenus avec nos ligands modèles sont superposées aux deux conformères de l'espèce $\text{Cu}(\text{H}_2\text{TETA})$.

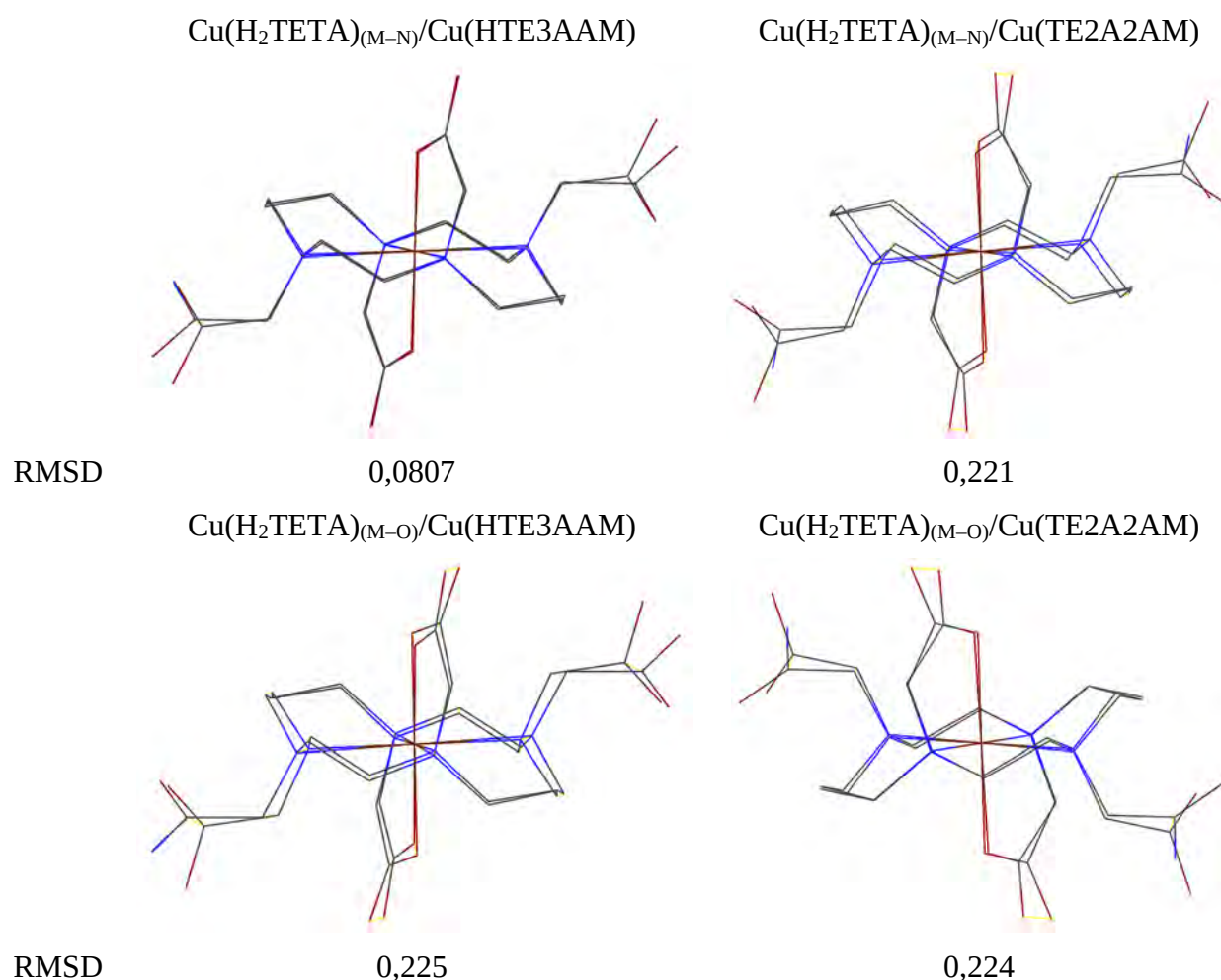


Figure 60 : Vues Mercury correspondant à la superposition optimale des structures des complexes de cuivre(II) formés avec les dérivés du cyclame.

De cette étude, nous pouvons conclure que le remplacement d'un bras acétate par une fonction acétamide n'a que peu d'influence sur la géométrie du squelette cyclamique, outre l'abaissement de symétrie dû à l'effet Jahn-Teller.

II Caractérisation thermodynamique

Nous nous sommes efforcés de déterminer la nature et la stabilité des complexes formés avec les ligands modèles (Figure 41), en particulier avec le cuivre(II), le gallium(III) et l'indium(III) ainsi que quelques cations d'intérêt biologique (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} et Zn^{2+}) dans le but d'évaluer l'impact de la substitution d'un, de deux ou de quatre bras acétate par des motifs acétamide.

II.1 Résultats thermodynamiques des ligands à chaîne ouverte

Avant toute étude thermodynamique ayant trait à la complexation d'un ion métallique, il est indispensable de connaître précisément les propriétés acido-basiques du ligand organique. En effet, une compétition a lieu lors de la complexation entre les protons et le métal au niveau des sites basiques donneurs tels que les amines et les groupes carboxylate du ligand étudié. Dans un premier temps, il a été possible de déterminer précisément à partir de titrages potentiométriques les constantes de protonation des différents ligands modèles dont les structures sont représentées à la Figure 41 ainsi que celles du DTPA⁵⁻, ligand très utilisé en imagerie médicale, de l'EDTA⁴⁻ et de l'HBED⁴⁻ (Figure 61).

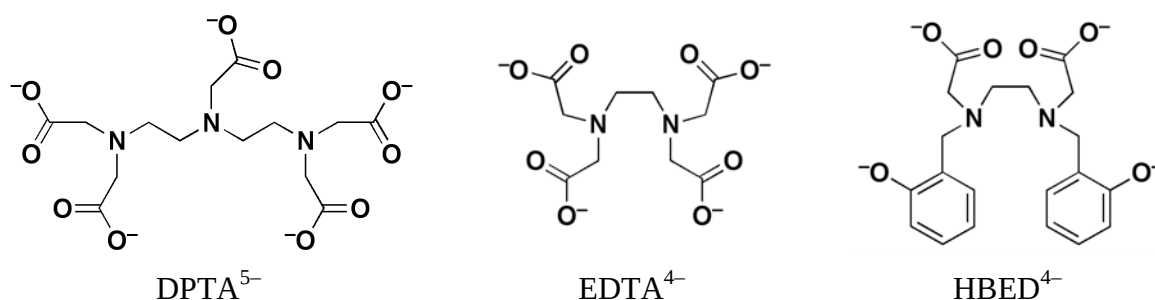


Figure 61 : Ligands polyaminocarboxyliques linéaires étudiés.

Outre leurs propriétés d'agent chélateur de cations intéressantes pour une application en imagerie médicale, leur utilisation en tant que ligand compétiteur peut être exploitée lorsque un titrage potentiométrique classique échoue du fait que l'affinité du ligand étudié pour un cation choisi est forte en milieu acide. Pour notre étude, nous avons entrepris d'utiliser le ligand HBED⁴⁻ pour les métaux incolores car ce ligand possède une bande d'absorption dans l'UV. Ainsi, nous pouvons coupler le titrage potentiométrique avec une détection spectrophotométrie. Les ligands DTPA⁵⁻ et EDTA⁴⁻ seront quant à eux utilisés comme ligands compétiteurs pour les métaux colorés.

II.1.a Détermination des constantes de protonation des ligands EDTA⁴⁻ et DTPA⁵⁻.

Ce travail a été réalisé avec l'aide d'un stagiaire de l'Ecole d'Ingénieurs et d'Architectes de Fribourg, Michael Böhlen dont j'ai assumé l'encadrement scientifique de septembre à octobre 2008. Il a d'abord fallu déterminer les constantes de protonation des ligands compétiteurs. Notre choix s'est porté sur les ligands HBED⁴⁻, EDTA⁴⁻ et DTPA⁵⁻ que

j'ai utilisés par la suite pour effectuer les titrages potentiométriques couplés ou non à la spectrophotométrie d'absorption.

Les constantes de protonation des ligands EDTA⁴⁻ et DTPA⁵⁻ ont été déterminées à partir de titrages potentiométriques. Les valeurs moyennes de $\log K_{01h}$ récapitulées dans le Tableau 27 ainsi que leurs écart-types sont représentatives de trois titrages. Parallèlement, les diagrammes de distribution des espèces bases libres et protonées ont été tracés à l'aide du logiciel Hyss.

Tableau 27 : Comparaison des données thermodynamiques disponibles dans la littérature et des résultats obtenus dans ce travail concernant la protonation de l'EDTA⁴⁻ et du DTPA⁵⁻.

Ligands	$\log K_{01h}$	Ce travail	Valeurs AEN-TDB ²⁹⁹	Valeurs NIST ¹³⁰
EDTA ⁴⁻	$\log K_{011}$	10,09(1)	10,3(2)	10,19(4)
	$\log K_{012}$	6,11(1)	6,16(5)	6,13(3)
	$\log K_{013}$	2,58(1)	2,39(5)	2,69(5)
	$\log K_{014}$	2,1(1)	2,1(1)	2,0(1)
	$\log K_{015}$	—	1,3(1)	[1,5(1)]
	$\log K_{016}$	—	0,0(2)	—
Ligands	$\log K_{01h}$	Ce travail	Valeurs IUPAC ²¹⁰	Valeurs NIST ¹³⁰
DTPA ⁵⁻	$\log K_{011}$	10,48(1)	10,54(3)	10,5(1)
	$\log K_{012}$	8,57(1)	8,56(1)	8,6(1)
	$\log K_{013}$	4,25(1)	4,30(3)	4,28(4)
	$\log K_{014}$	2,71(1)	2,77(5)	2,70(9)
	$\log K_{015}$	2,0(1)	2,0(1)	2,0(2)
	$\log K_{016}$	[1,3(1)]	—	[1,6(1)]
	$\log K_{017}$	—	—	[0,7(1)]

$I = 0,1 \text{ M (KCl/KNO}_3\text{)} ; T = 298,2(2) \text{ K.}$

A titre d'exemple, nous n'avons pu déterminer par potentiométrie que six des huit constantes de protonation du ligand octadente DTPA⁵⁻ dans les conditions expérimentales choisies ($I = 0,1 \text{ M KCl}$). Les deux premières constantes correspondent à la protonation des deux amines terminales, la troisième est attribuée à la protonation de l'amine centrale et les cinq suivantes à celles des groupes carboxylate. Les deux dernières constantes de protonation étant très faibles, il est impossible de les déterminer par potentiométrie, car elles se situent en

dehors du domaine de la linéarité de l'électrode de verre. A pH = 2, l'espèce LH_6^+ peut être considérée comme mineure puisque sa proportion ne dépasse pas 10 % selon le diagramme de distribution calculé à l'aide du logiciel Hyss et des valeurs de constantes de protonation récapitulées dans le Tableau 27. De ce fait, la valeur de $\log K_{016} = 1,28(2)$ trouvée est peu fiable et n'est donnée qu'à titre indicatif.

Les constantes thermodynamiques de l'EDTA⁴⁻ et du DTPA⁵⁻ obtenues dans ce travail sont cohérentes avec les valeurs critiques compilées dans trois bases de données différentes (IUPAC, NIST et AEN-TDB).^{130,210,299} Nos valeurs expérimentales ont ensuite été utilisées lors de l'étude de la complexation du cuivre(II) qui ont nécessité l'utilisation d'un ligand compétiteur.

II.1.b Etude des propriétés acido-basiques du ligand HBED⁴⁻.

Le ligand HBED⁴⁻ utilisé pour ces études thermodynamiques était un produit commercialisé par la société STREM, seul fournisseur connu à ce jour. La molécule apparentée à l'EDTA⁴⁻, possède six sites de protonation : les deux groupes amine, les deux groupes carboxylate et les deux groupes phénol (Figure 61).

Dans un premier temps, la séquence de protonation de l'HBED⁴⁻ a été élucidée par un titrage suivi par spectroscopie RMN ¹H et ¹³C{¹H}. Au préalable, il a fallu attribuer les signaux correspondant aux résonances des atomes de la molécule (Figure 62). Pour cela, plusieurs techniques de spectroscopie RMN 1D et 2D ont été employées : RMN ¹H et ¹³C{¹H} (Figure 66 et Figure 67), HMBC ¹H-¹³C (Figure 64), HSQC ¹H-¹³C (Figure 65). Au cours du titrage, l'attribution des signaux ¹H et ¹³C de l'HBED⁴⁻ a également été effectuée à l'aide de cartes de corrélation inverse proton-carbone HSQC ¹H-¹³C et HMBC ¹H-¹³C à certaines valeurs du p[H]. Sachant qu'une expérience HSQC ¹H-¹³C permet d'observer la corrélation de spins hétéronucléaires couplés à travers une seule liaison, il a été possible d'identifier par cette méthode les atomes d'hydrogène portés par chaque atome de carbone (couplage ¹J). L'expérience HMBC ¹H-¹³C permet d'observer la corrélation de spins hétéronucléaires couplés à travers plusieurs liaisons. Par cette technique, il a été possible d'observer la corrélation ¹H-¹³C à travers deux ou trois liaisons (couplages ²J et ³J). Ces expériences sont préférables à la méthode HETCOR car elles utilisent un mode de détection inverse du noyau ayant la plus grande sensibilité.

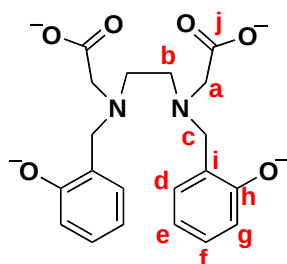


Figure 62 : Attribution des atomes utilisée lors du dépouillement des spectres RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ du ligand HBED^{4-} .

L'attribution de tous les signaux des protons a pu être réalisée à partir des données fournies par la carte de corrélation HMBC (Figure 64). Nous avons ainsi pu attribuer les trois signaux caractéristiques des protons aliphatiques de la molécule (H_a , H_b , H_c), comme suit : le signal situé à 3,632 ppm est attribué aux protons H_a , le signal situé à 3,470 ppm est attribué aux protons H_b et le signal situé à 4,281 ppm est attribué aux protons H_c . Cette attribution est justifiée par l'observation d'une corrélation entre le signal le plus déblindé en RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\delta = 170,08$ ppm) caractéristique d'un carbone $\text{C}(\text{sp}^2)$ soit l'atome de carbone C_j et les protons H_a portés par l'atome de carbone voisin. Dû à la présence d'un plan de symétrie, il n'est pas observé de corrélation ^1H - ^{13}C pour le proton H_b , tandis que le proton H_c présente plusieurs corrélations en accord avec la structure de la molécule. Dans la zone des protons aromatiques, une corrélation est observée entre le signal d'un atome de carbone, fortement déblindé spécifique à l'atome de carbone C_h ($\delta = 156,13$ ppm) et les deux signaux les plus déblindés en RMN ^1H ($\delta = 7,216$ ppm et $\delta = 7,269$ ppm). La multiplicité de ces signaux est caractéristique d'un groupe benzénique fonctionnalisé en position *ortho* (Figure 63).



Figure 63 : Multiplicité des protons du groupement hydroxybenzyle du ligand HBED^{4-} .

Ainsi, le signal à 7,269 ppm que nous visualisons comme un pseudo-triplet est attribué au proton H_f et le signal à 7,216 ppm avec une forme de doublet élargi est attribué au proton H_d . De ce fait, les deux autres signaux ($\delta = 6,875$ ppm et $\delta = 6,853$ ppm) ont été respectivement attribués aux protons H_e et H_g d'après leurs multiplicités (Figure 63).

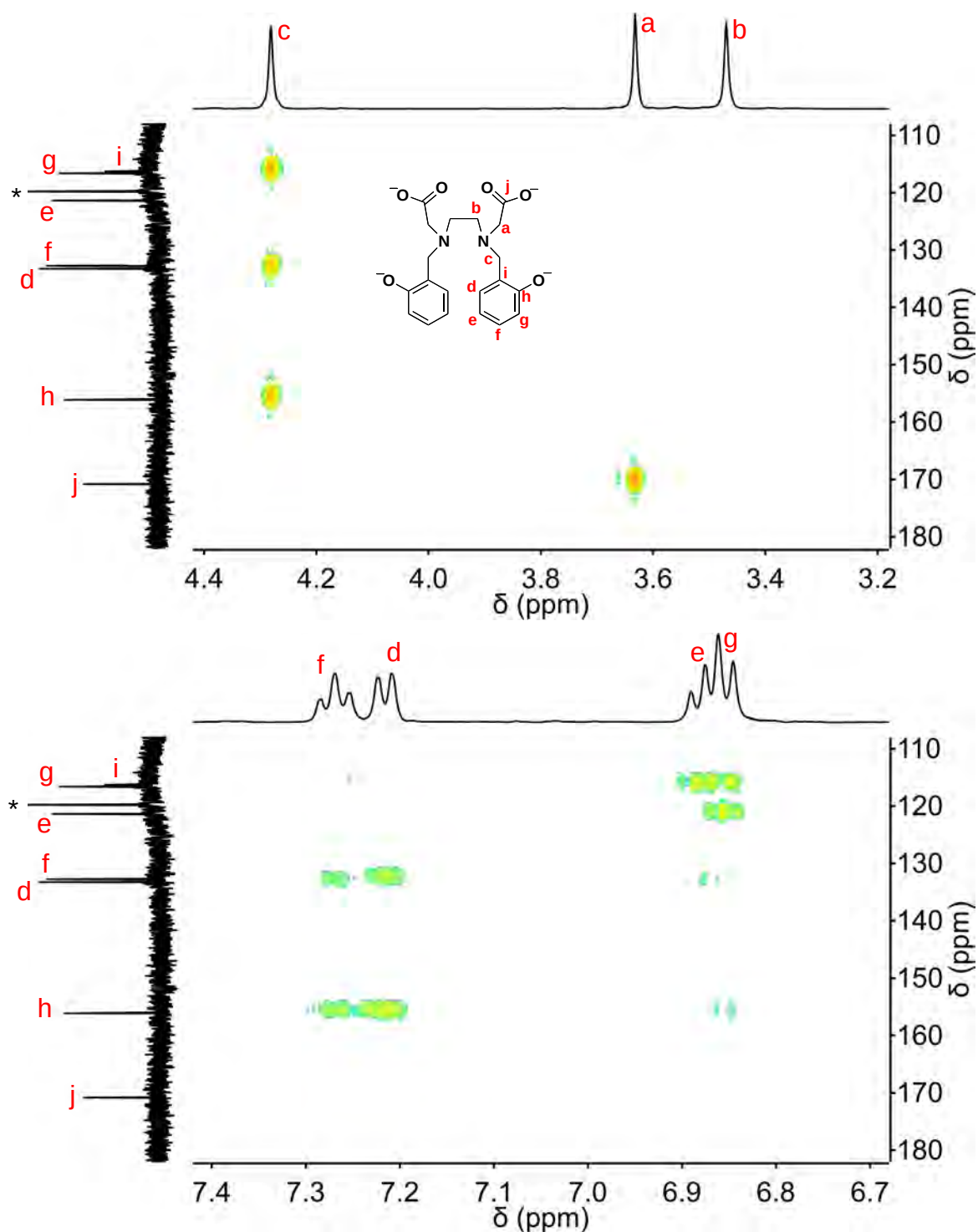


Figure 64 : Spectre RMN HMBC ^1H - ^{13}C (500 et 125 MHz ; $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 90:10 v/v ; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298 \text{ K}$) du ligand HBED^{4-} enregistré à $\text{p[H]} = 3$. Le pic marqué d'un astérisque correspond au signal de l'acétonitrile comme référence interne.

Par la suite, l'attribution de tous les signaux des atomes de carbone a été obtenue à l'aide d'une expérience HSQC ^1H - ^{13}C (Figure 65). Nous observons très distinctement les corrélations entre les signaux des protons H_a , H_b , H_c et leurs atomes de carbone

correspondant, respectivement à $\delta = 56,48$ ppm pour l'atome de carbone C_a , $\delta = 50,13$ ppm pour l'atome de carbone C_b et $\delta = 55,59$ ppm pour l'atome de carbone C_c . Par cette méthode, il est très facile de reconnaître les atomes de carbone quaternaire. Aucune corrélation n'est observée avec les signaux déblindés à 156,14 ppm et 170,82 ppm que nous avons attribué respectivement à l'atome de carbone C_h et pour le plus déblindé à l'atome de carbone C_j . De même, le signal à $\delta = 116,26$ ppm ne présente pas de corrélation que l'on attribue à l'atome de carbone C_i . Les signaux des atomes de carbone qui n'ont pas encore été attribués, corrélient bien avec les signaux des protons H_g , H_e , H_d et H_f . Pour terminer l'attribution, nous pouvons attribuer les quatre derniers signaux caractéristiques des atomes de carbone appartenant au groupement hydroxybenzyle de la molécule (C_d , C_e , C_f et C_g), comme suit : $\delta = 116,61$ ppm, $\delta = 121,36$ ppm, $\delta = 132,75$ ppm et $\delta = 133,25$ ppm respectivement attribués à l'atome de carbone C_g , C_e , C_f et C_d .

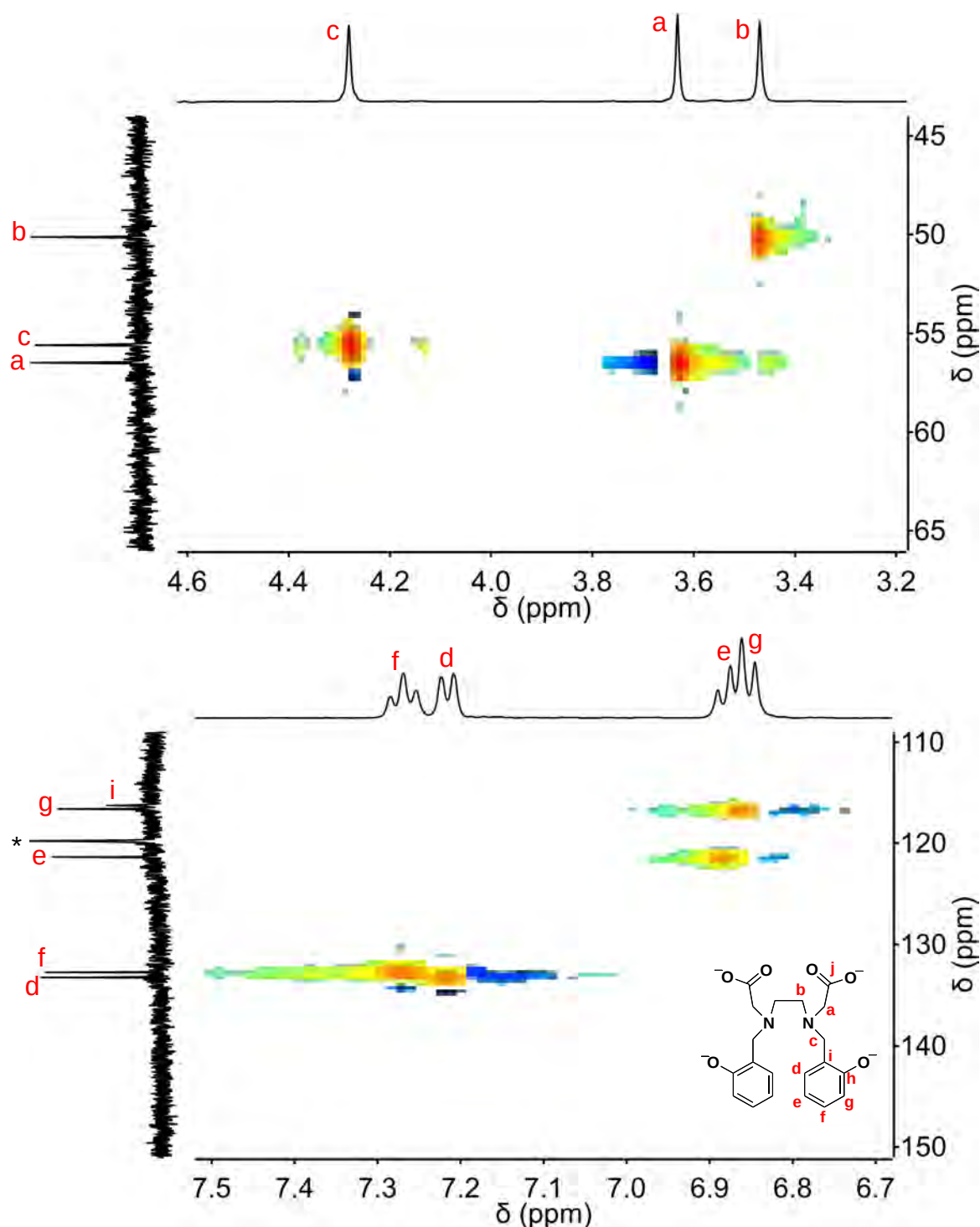


Figure 65 : Spectre RMN HSQC ^1H - ^{13}C (500 et 125 MHz ; $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 90:10 v/v ; $I = 0,1$ M KCl ; $T = 298$ K) du ligand HBED^{4-} enregistré à $\text{p}[\text{H}] = 3$. Le pic marqué d'un astérisque correspond au signal de l'acétonitrile comme référence interne.

Les spectres RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ont par la suite été enregistrés à $\text{pH} > 12$ comme en fin de titrage potentiométrique suivi par spectroscopie RMN. La Figure 66 et la Figure 67 montrent une évolution des déplacements chimiques de certains atomes d'hydrogène et de

carbone par rapport aux premières études réalisées à pH = 3. De ce fait, l'enregistrement de spectre RMN 2D hétéronucléaire a été nécessaire pour confirmer l'attribution des différents atomes de la molécule au cours du titrage.

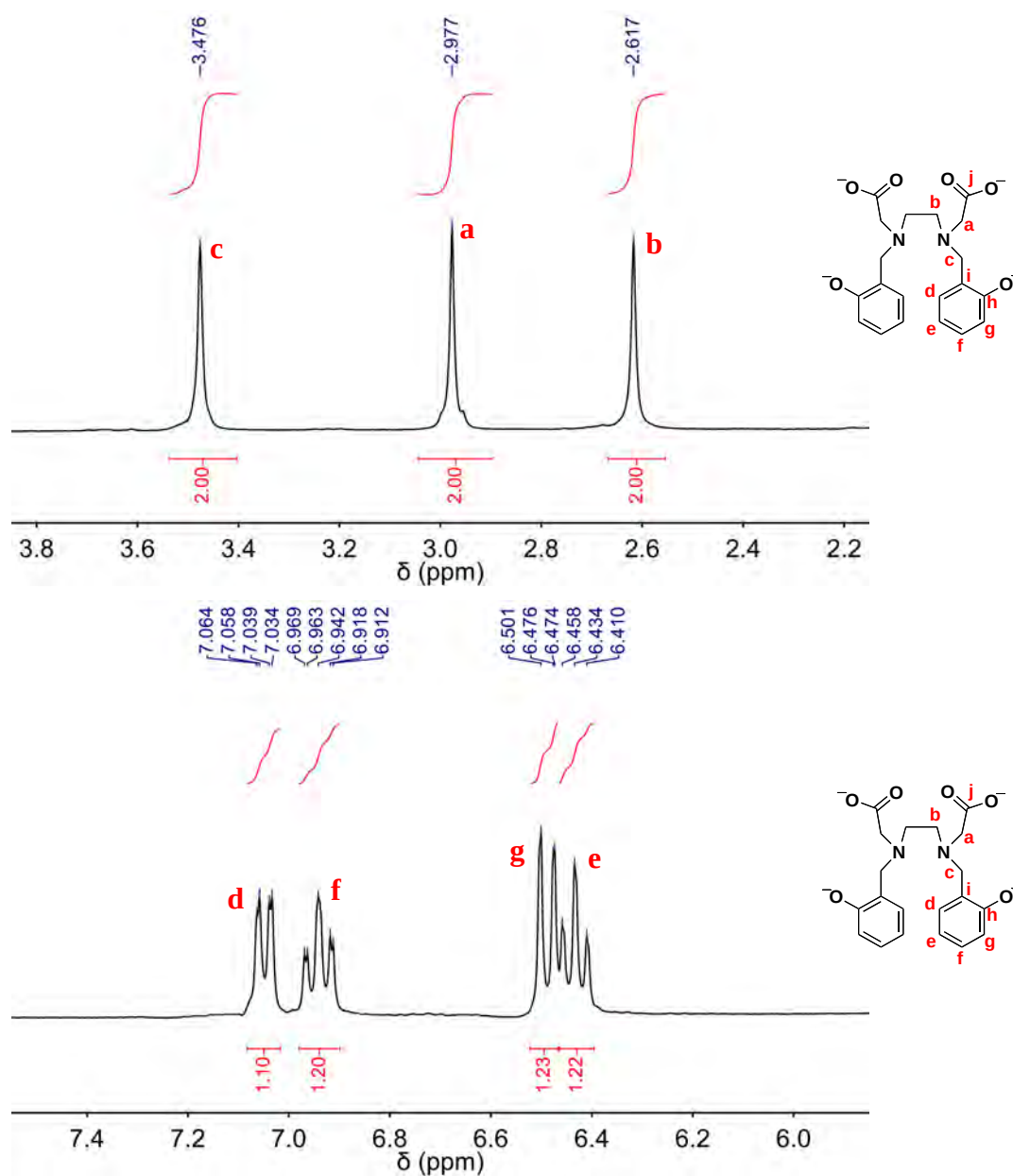


Figure 66 : Spectre RMN ^1H (500 MHz ; $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 90:10 v/v ; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298 \text{ K}$) du ligand HBED $^{4-}$ enregistré à $\text{p[H]} > 12$.

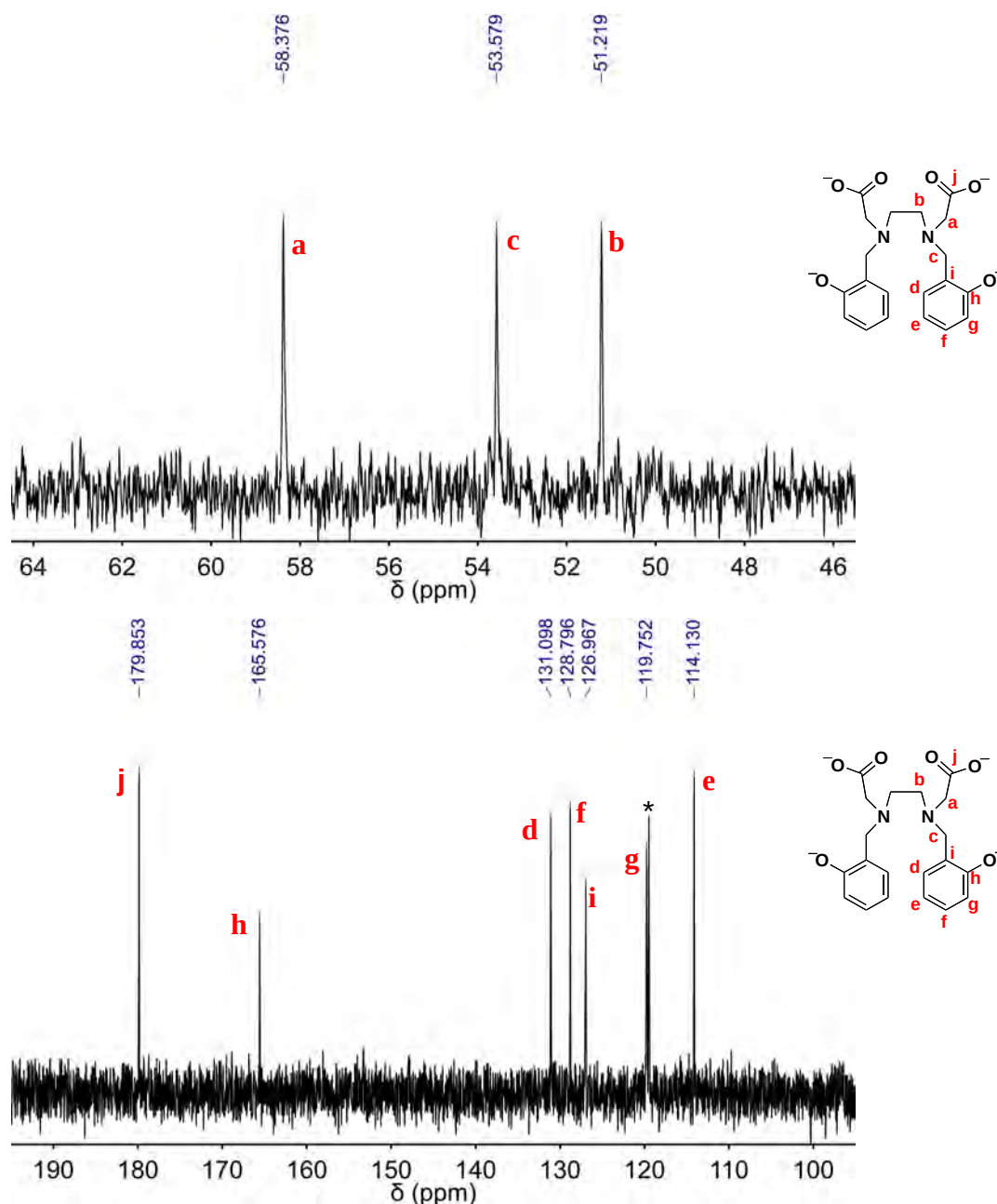


Figure 67 : Spectre RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz ; $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 90:10 v/v ; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298 \text{ K}$) du ligand HBED^{4-} enregistré à $\text{p[H]} > 12$. Le pic marqué d'un astérisque correspond au signal de l'acétonitrile comme référence interne.

L'évolution du déplacement chimique des signaux RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ du ligand HBED^{4-} en fonction du p[H] est représentée aux Figure 68 à Figure 71. L'étude présentée est l'addition de deux titrages acido-basiques réalisés en parallèle. Le premier titrage est représentatif d'une étude dans le sens de la déprotonation du ligand, tandis que le second a été réalisé pour suivre la protonation du ligand. La compilation des données expérimentales montre bien une réponse cohérente entre les deux titrages acido-basiques.

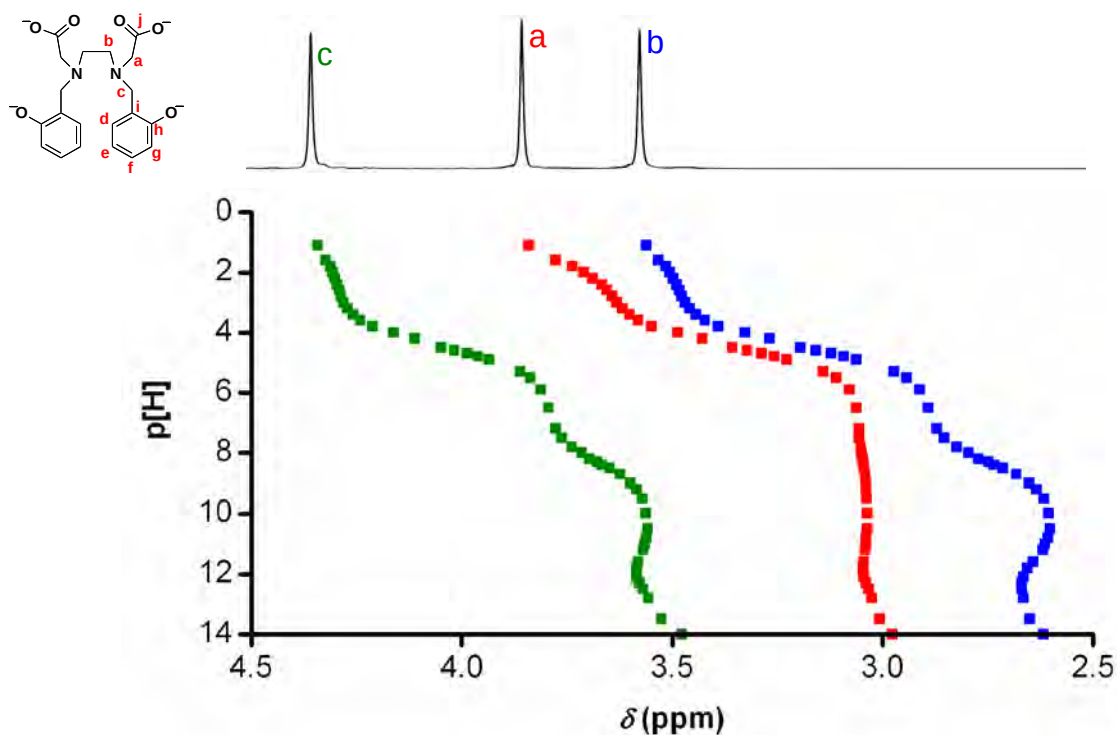


Figure 68 : Evolution du déplacement chimique des signaux RMN ^1H (500 MHz ; $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 90:10 v/v ; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298 \text{ K}$) attribués aux protons aliphatiques du ligand HBED^{4-} .

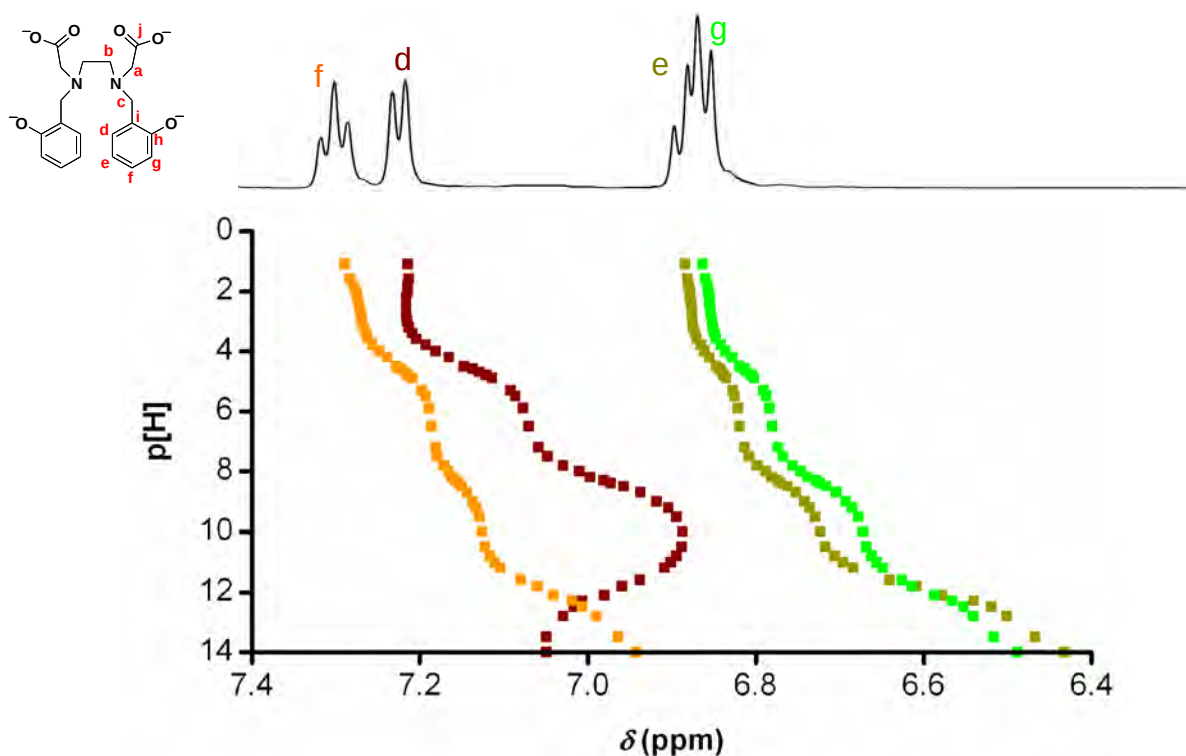


Figure 69 : Evolution du déplacement chimique des signaux RMN ^1H (500 MHz ; $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 90:10 v/v ; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298 \text{ K}$) attribués aux protons aromatiques du ligand HBED^{4-} .

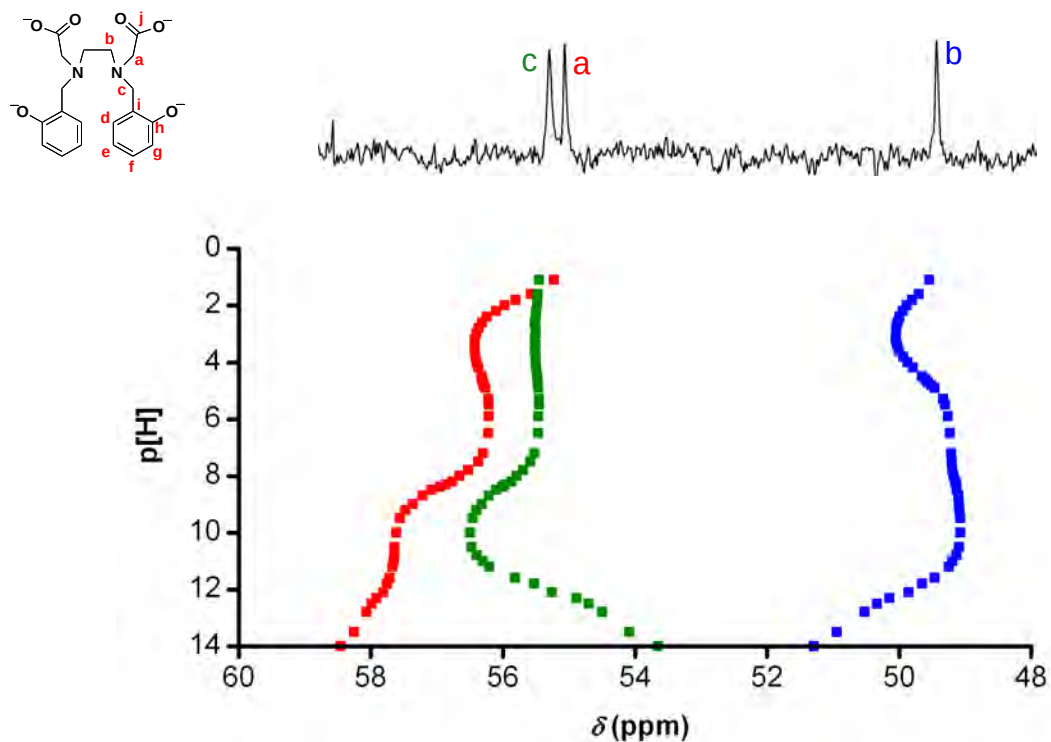


Figure 70 : Evolution du déplacement chimique des signaux RMN ^{13}C (125 MHz ; $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 90:10 v/v ; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298 \text{ K}$) attribués aux atomes de carbone du ligand HBED^{4-} .

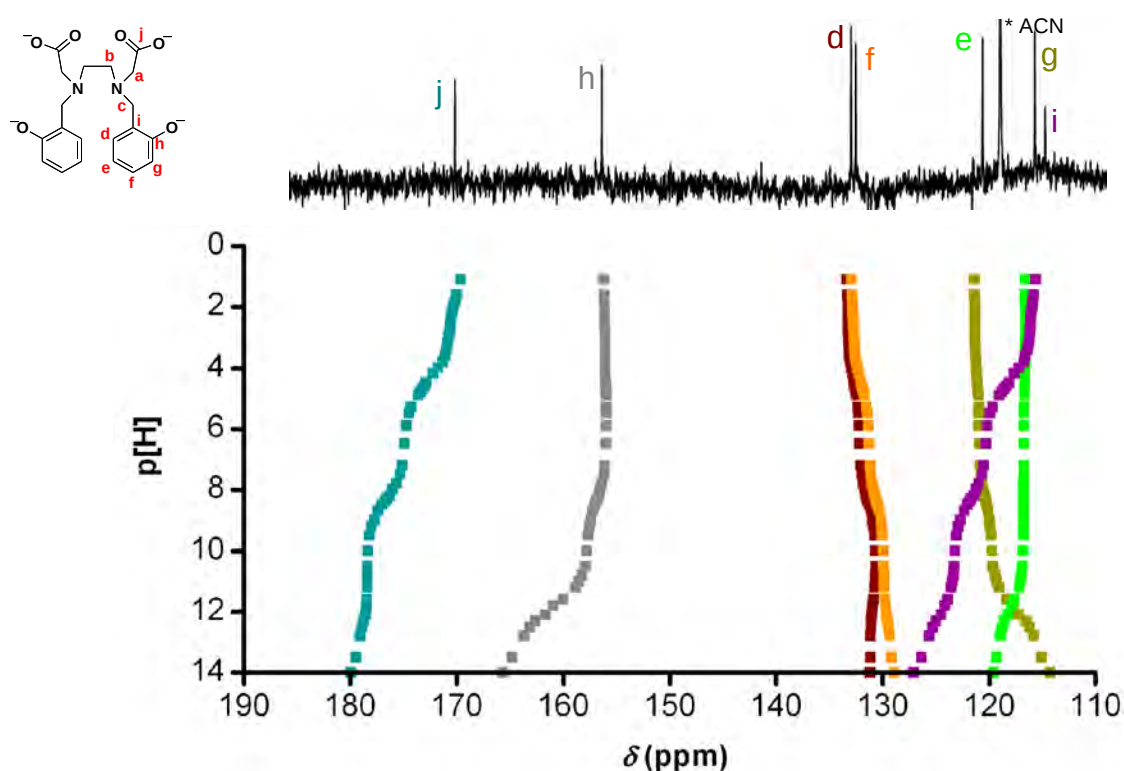


Figure 71 : Evolution du déplacement chimique des signaux RMN ^{13}C (125 MHz ; $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 90:10 v/v ; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298 \text{ K}$) attribués aux atomes de carbone du ligand HBED^{4-} .

Les valeurs des constantes de protonation K_{10h} ainsi que des déplacements chimiques intrinsèques δ_{01h}^i de chaque résonance et pour chaque état de protonation ont été ajustées par régression non linéaire selon la méthode de Gauss-Newton à l'aide de la routine « Solveur » disponible dans le tableur Excel®. La démarche du calcul est décrite à la partie expérimentale (III.2.b p.265).

Les valeurs des constantes de protonation ajustées à partir de ces courbes de titrages suivis par spectroscopie RMN sont présentées dans le Tableau 28. Les constantes thermodynamiques du ligand HBED⁴⁻ obtenues dans ce travail, sont cohérentes avec les valeurs critiques compilées dans la base de données NIST. Seule la seconde constante successive ($\log K_{012}$) obtenue n'est pas en accord avec celles de la littérature.

Tableau 28 : Comparaison des valeurs des constantes de protonation du ligand HBED⁴⁻ déterminées à partir des titrages par spectroscopie RMN et potentiométrie à celles proposées dans la compilation critique du NIST.

$\log K_{01h}$	Spectroscopie RMN	Potentiométrie	Valeurs NIST ³⁰⁰
$\log K_{011}$	12,63	12,63 ^a	12,55(9)
$\log K_{012}$	11,72	11,46(1)	11,01(2)
$\log K_{013}$	8,34	8,42(1)	8,38(6)
$\log K_{014}$	4,52	4,59(1)	4,68(4)
$\log K_{015}$	[1,60]	1,86(1)	2,3(3)

$I = 0,1$ M (KCl) ; $T = 298,2(2)$ K. ^a Valeur obtenue lors du titrage potentiométrique suivi par spectroscopie RMN, fixée pour le traitement des données potentiométriques.

Les valeurs des déplacements chimiques des différentes espèces sont données dans le Tableau 29 et le Tableau 30.

Tableau 29 : Valeurs des déplacements chimiques δ^H (ppm) des différentes espèces protonées.

δ_{mlh}	a	b	c	d	e	f	g
δ_{010}	2,998	2,643	3,513	7,054	6,458	6,957	6,508
δ_{011}	3,061	2,703	3,617	7,008	6,539	7,025	6,572
δ_{012}	3,035	2,596	3,554	6,880	6,726	7,127	6,673
δ_{013}	3,057	2,889	3,791	7,072	6,819	7,185	6,781
δ_{014}	3,636	3,479	4,290	7,218	6,875	7,270	6,854
δ_{015}	3,904	3,583	4,357	7,211	6,887	7,295	6,865

H₂O/D₂O 90:10 v/v ; $I = 0,1$ M KCl ; $T = 298$ K. Pour une raison de clarté, les charges ont été omises.

Tableau 30 : Valeurs des déplacements chimiques δ^C (ppm) des différentes espèces protonées.

δ_{mlh}	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
δ_{010}	58,31	51,07	53,98	131,14	114,86	129,04	119,36	164,93	126,54	179,59
δ_{011}	57,76	49,91	54,97	131,08	116,58	129,63	118,52	162,62	124,53	178,35
δ_{012}	57,64	49,05	56,55	130,61	119,75	129,89	116,73	157,70	123,20	178,39
δ_{013}	56,19	49,22	55,44	132,12	120,85	131,27	116,71	155,92	120,26	174,85
δ_{014}	56,46	50,09	55,51	133,17	121,28	132,68	116,50	156,03	116,09	170,68
δ_{015}	54,79	49,36	55,43	133,40	121,33	132,99	116,54	156,22	115,48	169,29

H₂O/D₂O 90:10 v/v ; $I = 0,1$ M KCl ; $T = 298$ K. Pour une raison de clarté, les charges ont été omises.

Au-delà de la détermination des constantes de protonation, l'évolution des déplacements chimiques des différents noyaux de la molécule observée lors de l'étude spectroscopique a permis d'établir la séquence de protonation de l'HBED⁴⁻.

D'après nos résultats, nous pouvons affirmer qu'entre p[H] 10,5 et 13 la première et la deuxième protonation concernent en priorité les deux groupes phénolate en accord avec les fortes variations des déplacements chimiques subies par les protons aromatiques H_d, H_e, H_f et H_g (Figure 69), ainsi que sur l'atome de carbone C_h, porteur de la fonction hydroxyle et ses plus proches voisins C_g et C_i (Figure 71). Nous pouvons également remarquer que cette protonation a une influence sur les déplacements chimiques des autres noyaux de la molécule, ceci étant probablement dû à la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires qui conduisent à la création de cycle stable à 6 atomes entre le proton phénolique et le doublet des amines (Figure 72).

Les troisième et quatrième protonations devraient ensuite avoir lieu sur les amines tertiaires (Figure 72). La Figure 68 et la Figure 71 montrent que la protonation d'une amine a une grande influence sur les résonances attribuées aux protons en positions α (H_a , H_b et H_c) et aux atomes de carbone aliphatiques en positions β (C_i et C_j) pour des valeurs de $p[H]$ comprises entre 8,5 et 4,5, bien que la quasi-totalité des signaux se déplace. Cela est probablement dû à la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires supplémentaires conduisant à des cycles à 5 atomes impliquant cette fois les protons ammonium et les bras acétate.

La cinquième et la sixième protonation qui conduit à la forme entièrement protonée de la molécule, concernent les deux groupes carboxylate en accord avec l'observation des très faibles variations des déplacements chimiques à $p[H] < 3$, subies par les protons aromatiques et leurs atomes de carbone (Figure 69 et Figure 71). Nous observons également l'influence de la protonation des groupes carboxylate par la forte variation du signal des protons H_a (Figure 68) et de l'atome de carbone C_a (Figure 70), tandis que les signaux des protons et des atomes de carbone b et c sont peu affectés.

La séquence de protonation du ligand $HBED^{4-}$ déduite de cette étude est schématisée à la Figure 72.

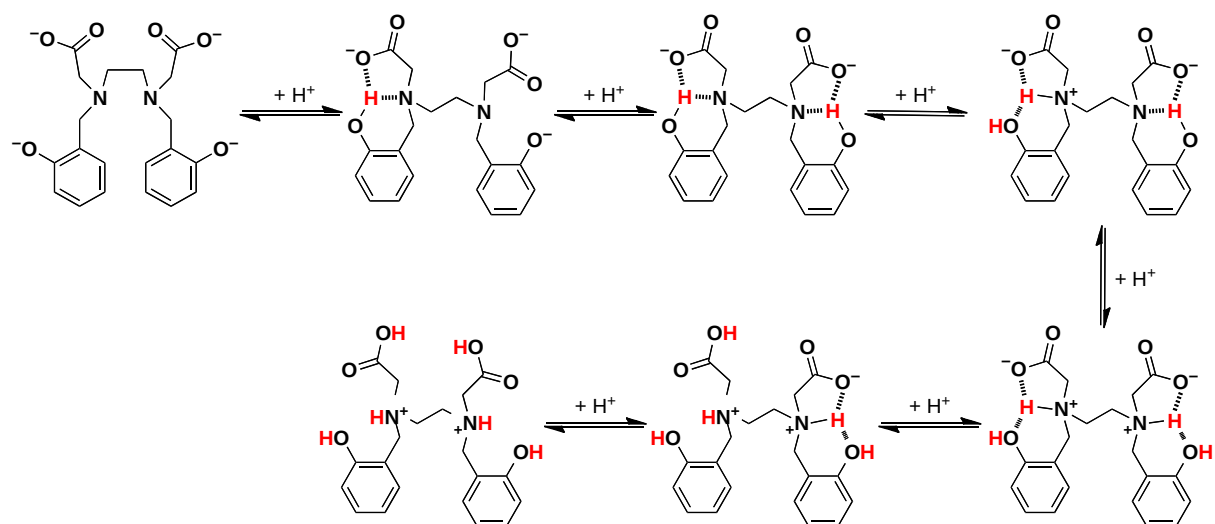


Figure 72 : Séquence de protonation du ligand $HBED^{4-}$ déduite de notre étude par spectroscopie RMN en fonction du $p[H]$.

Parallèlement, les constantes de protonation du ligand compétiteur $HBED^{4-}$ ont été déterminées par des titrages potentiométriques directs. La courbe de neutralisation correspondante (Figure 73a) montre trois zones tampon avant le saut de $p[H]$ observé après l'ajout de trois équivalents de base. Au-delà une quatrième zone tampon associée à la

neutralisation d'un proton supplémentaire par molécule s'étend entre $p[H]$ 10,5 et 11,5. La dernière constante de protonation étant très faible, il est difficile de la déterminer par potentiométrie car elle se situe en-dehors du domaine de la linéarité de l'électrode de verre. Il en est de même pour la première constante de protonation ($\log K_{011} > 12$), dont une valeur plus fiable a pu être déterminée grâce aux titrages suivis par spectroscopie RMN dans des conditions similaires (H_2O/D_2O 90:10 v/v ; $I = 0,1$ M KCl ; $T = 298$ K) bien qu'au delà de $p[H]$ 12, la force ionique ait légèrement varié en chaque point. Sa valeur a donc été fixée lors du traitement des données potentiométriques. Par cette méthode, nous avons pu déterminer quatre des six constantes de protonation du ligand $HBED^{4-}$. Les valeurs moyennes de $\log K_{01h}$ ainsi que leurs écart-types représentatifs de trois titrages sont récapitulés dans le Tableau 28. Les diagrammes de distribution de la base libre et des différentes espèces protonées ont été tracés à l'aide du logiciel Hyss (Figure 73b).

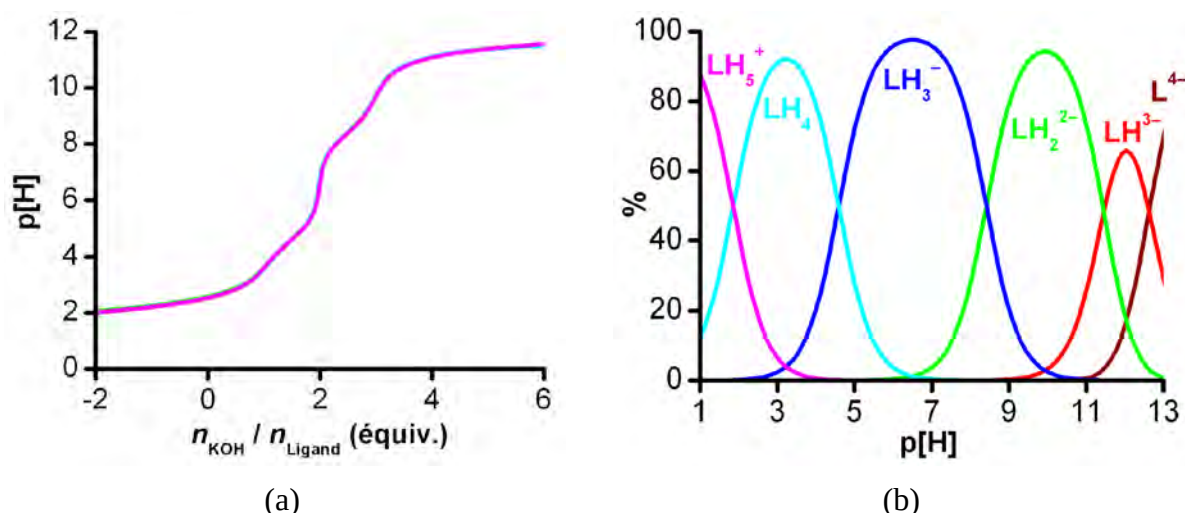


Figure 73 : Courbe de titrage potentiométrique du ligand $HBED^{4-}$ (a) et diagramme de distribution du ligand $HBED^{4-}$ et de ses formes protonées en solution aqueuse (b). $I = 0,1$ M (KCl) ; $T = 298,2(2)$ K.

Tirant profit des propriétés photo-physiques conférées par les groupes phénolate, les constantes de protonation du ligand $HBED^{4-}$ ont également été mesurées à partir de titrages spectrophotométriques. Nous avons entrepris de déterminer la première constante de protonation ($\log K_{011}$) par un titrage potentiométrique à volume constant (« batch ») suivi par spectrophotométrie. La répétabilité de l'étude ne nous a pas apporté des valeurs cohérentes. La valeur de cette constante n'a pas pu être déterminée par cette technique spectroscopique.

Parallèlement, le suivi spectrophotométrique de la protonation du ligand $HBED^{4-}$ a été réalisé (Figure 74). L'ensemble des données a été affiné à l'aide du logiciel Specfit®. Les

résultats obtenus ne concordent pas avec les valeurs des constantes de protonation déterminées par les titrages potentiométriques et celles suivies par spectroscopie RMN. Le problème rencontré est que le logiciel Specfit® n'a pu différencier les deux premières espèces L^{4-} ($\log K_{011}$) et LH^{3-} ($\log K_{012}$). De ce fait, la valeur de la première constante calculée par cette technique spectroscopique ($\log K = 11,9(1)$) est surestimée par rapport à la valeur $\log K_{012}$ proposée dans la compilation critique du NIST (Tableau 28) et/ou une moyenne des deux premières constantes de protonation.

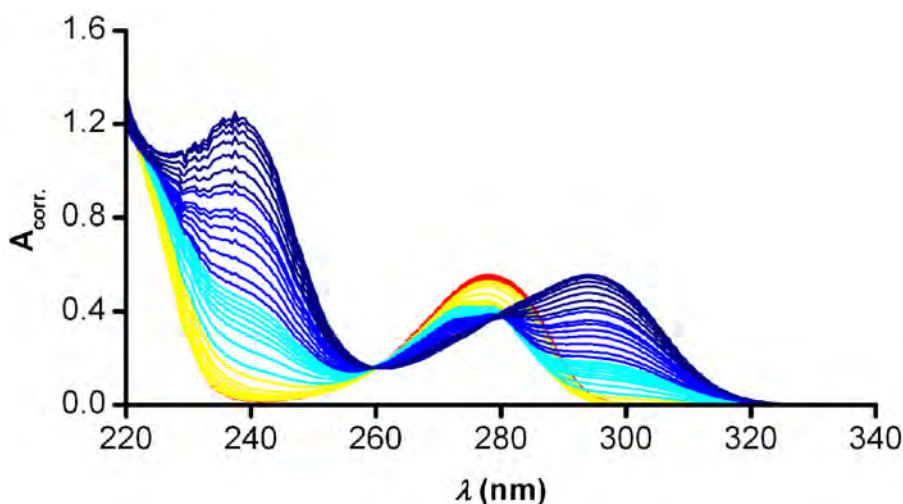


Figure 74 : Suivi spectrophotométrique de la protonation du ligand $HBED^{4-}$ de $p[H] = 12$ (—) à $p[H] = 2$ (—). $[HBED]_{tot} = 2,5 \times 10^{-3}$ M ; $V_0 = 40$ mL ; $I = 0,1$ M KCl ; $T = 298,2(2)$ K ; $l = 1$ cm.

Par la suite, des tests de chromatographie sur couche mince ont montré la présence d'une seconde espèce. Ainsi, nous en avons conclu que la pureté du produit commercial était inadaptée pour des études thermodynamiques. De plus, la substance est instable à la lumière au cours du temps. De nombreux essais de purification (filtration à chaud, recristallisation, etc.) ont été par la suite tentés sans résultats probants.

II.2 Résultats thermodynamiques des ligands macrocycliques

II.2.a Détermination des constantes de protonation des ligands modèles

Lors de la complexation, une compétition a lieu entre les protons et le métal au niveau de ce ligand. Il a donc fallu déterminer précisément, par titrage potentiométrique, les constantes de protonation des différents ligands modèles dont les structures sont représentées

à la Figure 41. Nos valeurs expérimentales (Tableau 31 et Tableau 32) ont ensuite été utilisées pour l'étude de la complexation de ces ligands modèles avec différents ions métalliques. La stabilité des complexes métalliques incorporant des ligands tétraazamacrocycliques tétrafonctionnalisés dépend de quatre facteurs : la taille de la cavité macrocyclique, la nature et la longueur des bras portés par les atomes d'azote, ainsi que le pH du milieu.

A titre d'exemple, le ligand TE3AAM³⁻ (L⁵⁴) étudié présente sept sites de protonation : les quatre groupes amine du cycle et les trois groupes carboxylate. La courbe de neutralisation correspondante (Figure 75a) montre deux zones tampons avant le saut de p[H] observé après l'ajout de cinq équivalents de base. Au-delà une troisième zone tampon associée à la neutralisation de deux protons supplémentaires par molécule s'étend entre p[H] 8 et 12. Les valeurs moyennes de $\log K_{01h}$ ainsi que leurs écart-types pour l'ensemble des macrocycles étudiés sont récapitulés dans le Tableau 31 et le Tableau 32. Les diagrammes de distribution de la base libre et des différentes espèces protonées ont été tracés à l'aide du logiciel Hyss (Figure 75b).

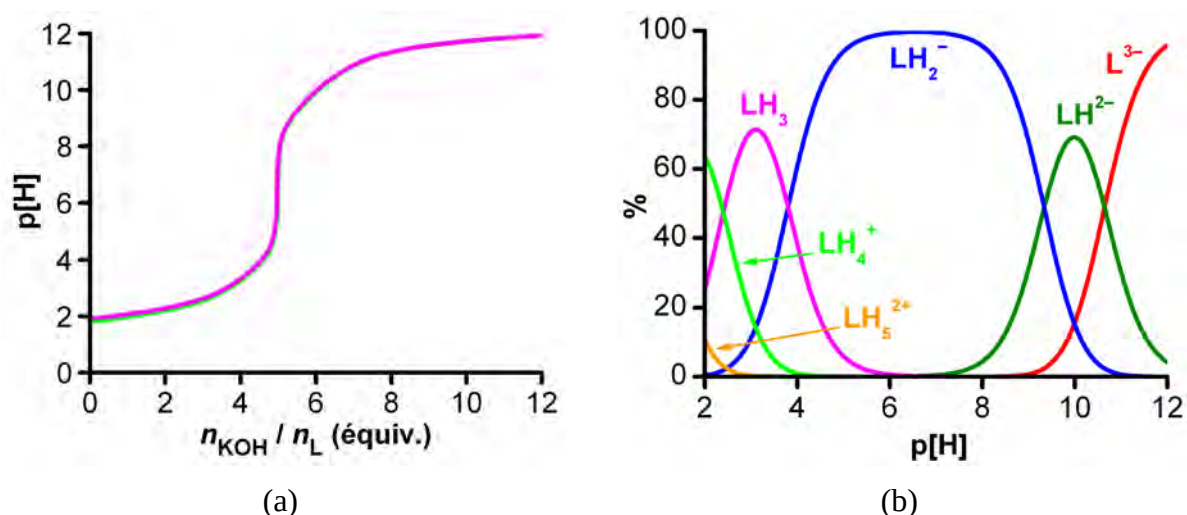


Figure 75 : Courbe de titrage potentiométrique du ligand TE3AAM³⁻ (a) et diagramme de distribution du ligand TE3AAM³⁻ et de ses formes protonées en solution aqueuse (b). $I = 0,1 \text{ M (KCl)}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

Les deux premières constantes sont attribuées à la protonation des deux groupes amine du macrocycle, et les trois dernières constantes de protonation aux trois groupes carboxylate portés par les atomes d'azote. Entre p[H] 1,8 et 12, nous n'avons pu déterminer que cinq constantes de protonation sur les sept envisagées. En effet, les deux dernières constantes de protonation sont très faibles, ce qui rend leur détermination par potentiométrie très délicate.

Ainsi, la proportion de l'espèce LH_5^{2+} n'excède pas 10 % à $\text{p[H]} \approx 2$ (Figure 75) d'où une incertitude plus importante sur la valeur $\log K_{015}$.

Tableau 31 : Valeurs des constantes de protonation des ligands modèles portant trois bras chélateurs acétate et une fonction acétamide.

	$\log K_{01h}$	DO3AAM^{3-}	TRI3AAM^{3-}	TE3AAM^{3-}
H^+	$\log K_{011}$	11,6(1)	10,97(6)	10,64(6)
	$\log K_{012}$	8,95(4)	8,59(1)	9,34(2)
	$\log K_{013}$	4,24(5)	3,60(4)	3,80(3)
	$\log K_{014}$	2,3(1)	2,08(2)	2,4(1)
	$\log K_{015}$	[1,4(2)]	[1,1(2)]	[1,2(3)]

$I = 0,1 \text{ M (KCl)} ; T = 298,2(2) \text{ K}$.

Tableau 32 : Valeurs des constantes de protonation des ligands modèles portant deux bras chélateurs acétate et deux fonction acétamide.

	$\log K_{01h}$	DO2A2AM^{2-}	TRI2A2AM^{2-}	TE2A2AM^{2-}
H^+	$\log K_{011}$	12,3(1)	10,08(1)	9,75(3)
	$\log K_{012}$	11,14(7)	8,19(1)	8,67(2)
	$\log K_{013}$	8,68(4)	2,39(6)	2,4(1)
	$\log K_{014}$	2,22(5)	[1,5(3)]	[1,6(1)]
	$\log K_{015}$	[1,9(1)]		

$I = 0,1 \text{ M (KCl)} ; T = 298,2(2) \text{ K}$.

II.2.b Détermination des constantes de métallation des ligands modèles

Les constantes de stabilité des complexes formés avec certains ligands macrocycliques modèles (Figure 41) ont été mesurées pour les isotopes naturels du cuivre(II), du gallium(III) et de l'indium(III), ainsi qu'avec les cations métalliques biologiquement importants tels que le magnésium(II), le calcium(II), le zinc(II) et le fer(III).

Dans une première approche, un suivi cinétique du potentiel E à l'aide du logiciel HRT Acide-Base Titration (« mode free ») a été effectué sur une période de deux jours, avant chaque nouvelle étude potentiométrique. Ceci nous a permis de vérifier si la formation du complexe à $\text{pH} \approx 2$ est lente ou non. A titre d'exemple, la Figure 76 illustre la variation du

potentiel E en fonction du temps pour deux tétraazamacrocycles N -fonctionnalisés, l'un dérivé du cyclène (DO3AAM^{3-}) et l'autre dérivé du cyclame (TE3AAM^{3-}) en présence d'un équivalent de chlorure d'indium. Dans le cas du ligand modèle DO3AAM^{3-} (Figure 76a), le potentiel mesuré dans le milieu réactionnel ne s'était pas stabilisé au bout des deux jours, alors que pour le macrocycle TE3AAM^{3-} (Figure 76b), la stabilité du potentiel était atteinte en moins de cinq minutes.

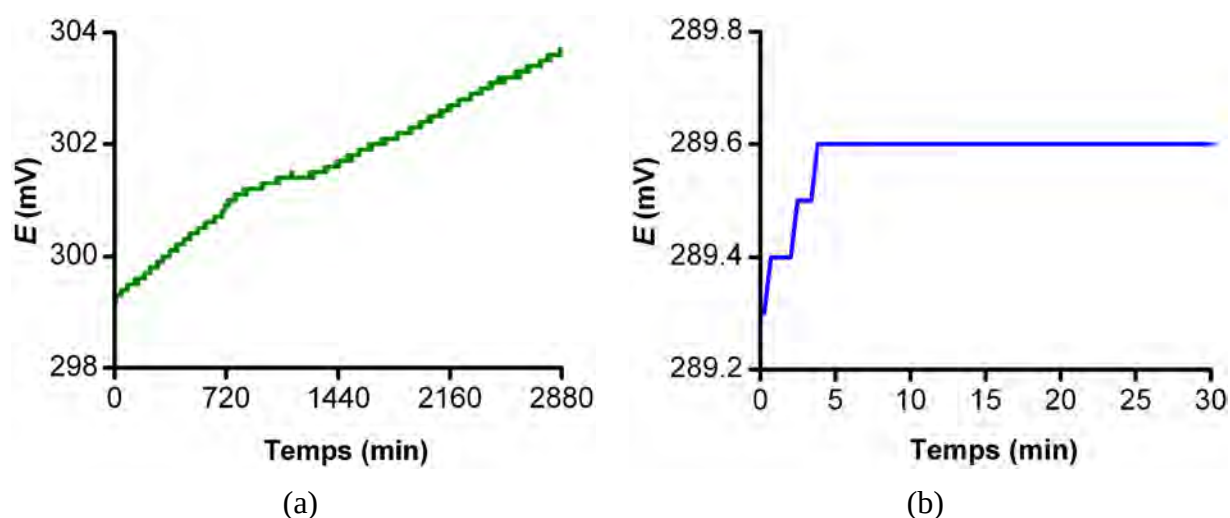


Figure 76 : Courbes de stabilisation du potentiel (mV) en fonction du temps (min) enregistrées lors du titrage par une solution d'hydroxyde de potassium d'un mélange équimolaire d'indium(III) et de macrocycle DO3AAM^{3-} (a) ou du TE3AAM^{3-} (b) vers $\text{p[H]} = 2$.

Parallèlement, le degré d'avancement de la réaction de complexation de l'indium(III) par le ligand DO3AAM^{3-} a été suivi pendant cinq jours par spectrophotométrie d'absorption en présence d'un indicateur coloré spécifique des ions Ga^{3+} et In^{3+} , l'orange de xylénol. A la fin de cette période, nous avons pu observer que les derniers spectres UV-visible ne se superposaient pas. Il peut donc en être conclu que le milieu réactionnel n'a toujours pas atteint l'équilibre.

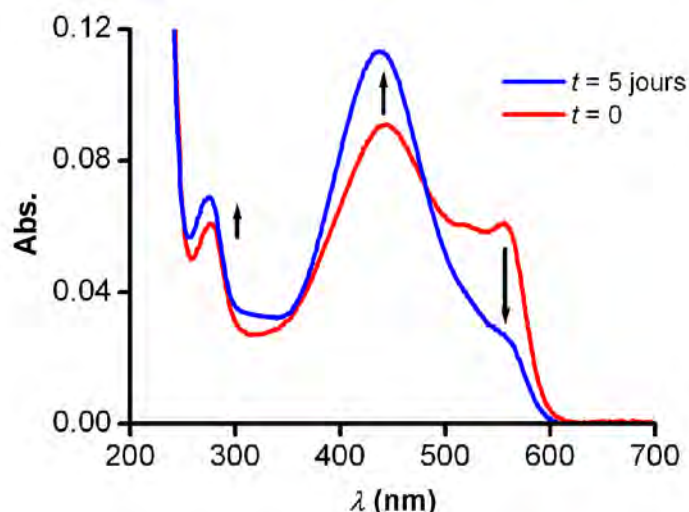


Figure 77 : Spectres d'absorption du système $\text{In}^{3+}/\text{DO3AAM}^{3-}$ en présence d'un indicateur coloré, l'orangé de xylénol, au cours du temps vers $\text{p[H]} = 2$.

Dans ces conditions, un titrage potentiométrique classique des dérivés du cyclène par ajouts consécutifs d'aliquots de base n'est pas réalisable (Figure 76). En raison de la lenteur de la réaction de neutralisation, les données qui seraient obtenues par cette méthode seraient entachées d'erreurs systématiques (dérive de l'électrode, évaporation de la solution...) prohibant toute estimation fiable des constantes thermodynamiques. La lenteur de la réaction de complexation de cations métalliques réputés labiles par des tétraamines à 12 voire à 13 atomes est bien documentée dans la littérature. Cependant, l'hydrolyse lente des fonctions amide en milieu acide contribue également dans le cas présent à la dérive du signal, prohibant la mise en œuvre de titrages en mode « batch ». En série $[13]\text{aneN}_4$ et $[14]\text{aneN}_4$, l'équilibre est atteint après chaque ajout de base en moins de 5 min quel que soit le cation métallique étudié (Figure 76).

D'après ces premiers résultats expérimentaux, il faudra mettre en œuvre une méthode Batch en présence d'un ligand compétiteur afin de déterminer les constantes de complexation de ces ligands dérivés du $[12]\text{aneN}_4$ pour les cations In^{3+} et/ou Ga^{3+} . Ces ions étant silencieux en spectroscopie d'absorption UV-visible, plusieurs agents compétiteurs ont été envisagés tels que le HBED^{4-} qui possède une bande d'absorption dans l'UV afin de coupler le titrage potentiométrique à une détection spectrophotométrique.^{160,218,223,301} Cependant, la détermination des constantes de protonation du ligand l' HBED^{4-} par trois méthodes différentes (spectroscopies RMN et UV-visible et potentiométrie) ne nous a pas permis de trouver des valeurs concordantes. De surcroît, le produit commercial s'est avéré impur tandis que toutes les tentatives de purification ont échoué. Aussi, avons nous renoncé à étudier la

spéciation du gallium et de l'indium avec les ligands dérivé du cyclène. Dans le cas du cuivre(II), nous avons privilégié l'EDTA⁴⁻.

A titre d'exemple, la Figure 78 reproduit les courbes de neutralisation par une solution d'hydroxyde de potassium de concentration 0,1 M enregistrées lors de l'étude thermodynamique du ligand [H₇(TE3AAM)]Cl₄ en présence d'une quantité équimolaire d'une solution de sel métallique sous la forme de chlorure. Nous avons observé que les ions Cu²⁺, Ga³⁺ et In³⁺ induisent une forte dépression de la courbe de titrage avant le point d'inflexion qui correspond à un ajout de sept équivalents de base par équivalent de ligand (Figure 78). Ce comportement indique sans ambiguïté la formation de complexes mononucléaires dont la stabilité croît dans l'ordre Cu²⁺ < Ga³⁺ < In³⁺, chaque cation déplaçant sept protons en entrant dans la cavité macrocyclique. Au-delà de l'équivalence ($n_{\text{KOH}}/n_{\text{L}} = 7$), les complexes de gallium(III) et d'indium(III) ont tendance à se dissocier à des valeurs faibles du p[H] (> 5) pour former un précipité d'hydroxyde métallique du type M(OH)₃, tandis que les complexes de cuivre(II) ont tendance à s'hydrolyser pour former des espèces solubles du type [ML(OH)_h]^{(z-h)+} ($h \leq 2$; K_{11-h}). Ce comportement est fréquemment rencontré à des valeurs élevées du p[H] (> 10) pour les complexes macrocycliques porteurs de chaînes latérales coordinantes. Cependant, l'interprétation des constantes d'hydrolyse des complexes (β_{11-h}), voire l'existence même de ces espèces en milieu basique, requiert une prudence particulière compte tenu des nombreuses sources d'erreur qui viennent entacher les données protométriques. Citons pour mémoire l'erreur alcaline due à l'interférence des ions K⁺ avec la membrane de verre de l'électrode de pH, des phénomènes cinétiques lents ou encore une précipitation d'hydroxyde imperceptible à l'œil nu. L'ajustement par une méthode de régression non linéaire pondérée des diverses courbes expérimentales à l'aide du logiciel HyperquadTM 2006 a permis de confirmer ces observations qualitatives et de déterminer les paramètres thermodynamiques associés aux équilibres de complexation définis par les équations ci-dessous :



Les valeurs moyennes et les écarts types associés aux constantes de stabilité des complexes (K_{mlh}) consignées dans le Tableau 34, Tableau 35 et le Tableau 36, sont représentatives d'au moins trois expériences indépendantes.

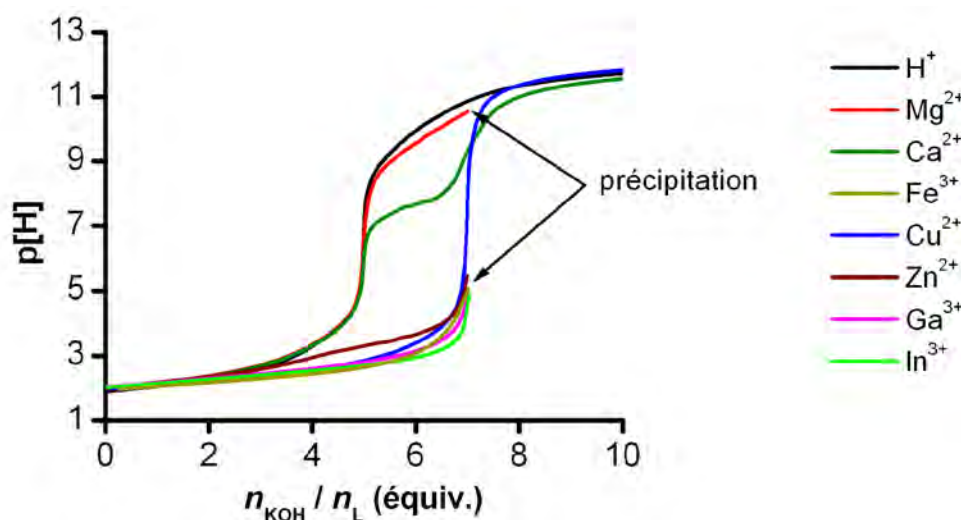


Figure 78 : Courbes de neutralisation, représentées en fonction du nombre d'équivalents d'hydroxyde de potassium ajouté, du ligand TE3AAM³⁻ seul (—) et en présence de quantités équimolaires de différents cations métalliques : Mg²⁺ (—) ; Ca²⁺ (—) ; Fe (—) ; Cu²⁺ (—) ; Zn²⁺ (—) ; Ga³⁺ (—) et In³⁺ (—). $I = 0,1 \text{ M (KCl)}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

Lorsque la cinétique de complexation est lente et/ou que l'affinité du ligand pour le cation est forte en milieu acide, un titrage potentiométrique classique n'est pas réalisable. Dans le cas du cuivre(II), nous avons choisi d'utiliser comme ligand compétiteur l'EDTA⁴⁻. Dans un premier temps, des titrages potentiométriques directs couplés à une détection spectrophotométrique en présence du ligand compétiteur introduit sous sa forme diprotonée Na₂(H₂EDTA) ont permis de déterminer la constante de formation du complexe macrocyclique (K_{110}). La valeur de cette constante ne peut pas être déterminée par un titrage potentiométrique classique. La Figure 79 présente à titre d'exemple l'évolution du spectre électronique en fonction du pH d'un mélange stœchiométrique de perchlorate de cuivre, de [H₇(TE3AAM)]Cl₄ et de Na₂(H₂EDTA) au cours du titrage par une solution standardisée d'hydroxyde de potassium 0,1 M. Les valeurs des constantes de formation des complexes macrocycliques de cuivre(II) (K_{110}) ainsi obtenues pour les ligands modèles, ont ensuite été fixées lors de l'analyse numérique des courbes de titrages spectrophotométriques et potentiométriques réalisées en l'absence de ligand compétiteur (Figure 78 et Figure 80). Il nous a ainsi été possible de déterminer les constantes de protonation des complexes ainsi que leur constante d'hydrolyse. L'ensemble des données spectrophotométriques a été affiné à

l'aide du logiciel Specfit[®] tandis que les données spectrophotométriques et potentiométriques ont été traitées simultanément à l'aide du logiciel Hyperquad[™]. Les résultats obtenus par les différentes techniques physico-chimiques sont cohérents. Il nous a été possible d'établir la spéciation de nos ligands modèles avec le cation Cu^{2+} .

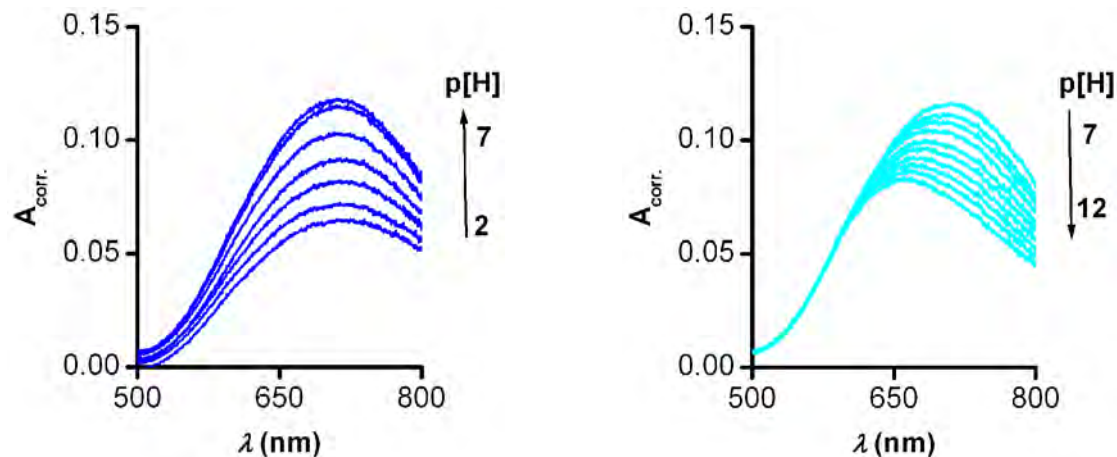


Figure 79 : Suivi spectrophotométrique de la complexation du cuivre(II) par le ligand TE3AAM^{3-} en présence de $\text{Na}_2(\text{H}_2\text{EDTA})$. $[\text{H}_7(\text{TE3AAM})\text{Cl}_4]_{\text{tot}} = [\text{CuCl}_2]_{\text{tot}} = [\text{Na}_2(\text{H}_2\text{EDTA})]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$; $V_0 = 40 \text{ mL}$; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$; $l = 1 \text{ cm}$.

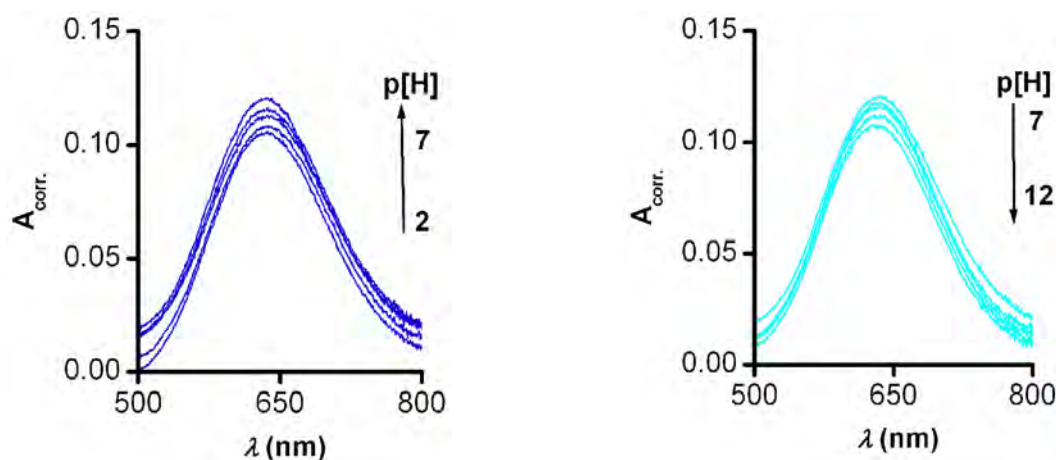


Figure 80 : Suivi spectrophotométrique de la complexation du cuivre(II) par le ligand TE3AAM^{3-} . $[\text{H}_7(\text{TE3AAM})\text{Cl}_4]_{\text{tot}} = [\text{CuCl}_2]_{\text{tot}} = 2,5 \times 10^{-3} \text{ M}$; $V_0 = 40 \text{ mL}$; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$; $l = 1 \text{ cm}$.

N'ayant été déterminées que par un seul groupe de recherche,²¹⁸ les valeurs des constantes de complexation des systèmes $\text{Ga}^{3+}/\text{TETA}^{4-}$ ($\log K_{110} = 19,67$) et $\text{In}^{3+}/\text{TETA}^{4-}$ ($\log K_{110} = 21,89$) ont également été réévaluées. Par comparaison, nos valeurs de la constante K_{110} sont environ dix fois plus élevées que celles publiées par Martell et coll. (Tableau 33) et

semblent cohérentes avec les valeurs mesurées pour les ligands TE3AAM³⁻ et TE2A2AM²⁻ compte tenu des relations empiriques discutées ci-après.

Tableau 33 : Tableau comparatif des valeurs des constantes $\log K_{110}$ pour les systèmes Ga³⁺/TETA⁴⁻ et In³⁺/TETA⁴⁻.

			$\log K_{mlh}$	Ce travail	Martell et coll. ²¹⁸
Ga ³⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	20,16(2)	19,74(1)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	3,67(3)	3,65(1)
	MLH + H	$\rightleftharpoons$ MLH ₂	$\log K_{112}$	2,05(3)	
In ³⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	20,8(2)	21,89(1)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	2,7(3)	2,71(2)

$I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

Tableau 34 : Valeurs des constantes de protonation et de stabilité des complexes formés avec les ligands modèles DO3AAM³⁻ et DO2A2AM²⁻. $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

			$\log K_{mlh}$	DO3AAM ³⁻	DO2A2AM ²⁻
H ⁺	L + H	$\rightleftharpoons$ LH	$\log K_{011}$	11,6(1)	12,3(1)
	LH + H	$\rightleftharpoons$ LH ₂	$\log K_{012}$	8,95(4)	11,14(7)
	LH ₂ + H	$\rightleftharpoons$ LH ₃	$\log K_{013}$	4,24(5)	8,68(4)
	LH ₃ + H	$\rightleftharpoons$ LH ₄	$\log K_{014}$	2,3(1)	2,22(5)
	LH ₄ + H	$\rightleftharpoons$ LH ₅	$\log K_{015}$	[1,4(2)]	[1,9(1)]
Mg ²⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	10,43(2)	8,9(1)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	5,82(3)	12,1(1)
	MLH + H	$\rightleftharpoons$ MLH ₂	$\log K_{112}$	6,31(1)	6,1(1)
	ML + OH	$\rightleftharpoons$ ML(OH)	$\log K_{11-1}$	12,2(3)	11,9(6)
Ca ²⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	15,25(5)	24,3(2)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	3,3(4)	4,4(1)
	MLH + H	$\rightleftharpoons$ MLH ₂	$\log K_{112}$		4,7(6)
	ML + OH	$\rightleftharpoons$ ML(OH)	$\log K_{11-1}$	12,1(1)	12,7(3)
Cu ²⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	20,5(1)	20,8(2)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	3,9(2)	11,0(3)
	MLH + H	$\rightleftharpoons$ MLH ₂	$\log K_{112}$		1,5(7)
	ML + OH	$\rightleftharpoons$ ML(OH)	$\log K_{11-1}$	10,4(5)	9,8(2)
Zn ²⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	21,7(2)	
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	3,2(1)	
	ML + OH	$\rightleftharpoons$ ML(OH)	$\log K_{11-1}$	4,5(2)	

Tableau 35 : Valeurs des constantes de protonation et de stabilité des complexes formés avec les ligands modèles TRI3AAM³⁻ et TRI2A2AM²⁻. $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

			$\log K_{mlh}$	TRI3AAM ³⁻	TRI2A2AM ²⁻
H ⁺	L + H	$\rightleftharpoons$ LH	$\log K_{011}$	10,97(6)	10,08(1)
	LH + H	$\rightleftharpoons$ LH ₂	$\log K_{012}$	8,59(1)	8,19(1)
	LH ₂ + H	$\rightleftharpoons$ LH ₃	$\log K_{013}$	3,60(4)	2,39(6)
	LH ₃ + H	$\rightleftharpoons$ LH ₄	$\log K_{014}$	2,08(2)	[1,5(3)]
	LH ₄ + H	$\rightleftharpoons$ LH ₅	$\log K_{015}$	[1,1(2)]	
Mg ²⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	6,25(6)	4,40(1)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	7,7(1)	8,0(1)
	ML + OH	$\rightleftharpoons$ ML(OH)	$\log K_{11-1}$	11,8(5)	12,1(8)
Ca ²⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	15,6(1)	9,2(1)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	5,84(3)	5,1(1)
	MLH + H	$\rightleftharpoons$ MLH ₂	$\log K_{112}$	3,42(2)	5,1(1)
	ML + OH	$\rightleftharpoons$ ML(OH)	$\log K_{11-1}$	6,0(1)	12,6(2)
Cu ²⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	20,3(1)	19,1
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	3,8(2)	3,2(2)
	MLH + H	$\rightleftharpoons$ MLH ₂	$\log K_{112}$	1,5(3)	
	ML + OH	$\rightleftharpoons$ ML(OH)	$\log K_{11-1}$	10,9(3)	10,4(1)
	ML(OH) + OH	$\rightleftharpoons$ ML(OH) ₂	$\log K_{11-2}$		12,3(1)
Zn ²⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	17,8(2)	16,88(6)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	3,9(2)	1,7(1)
	MLH + H	$\rightleftharpoons$ MLH ₂	$\log K_{112}$	2,0(1)	
Fe ³⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	20,8(2)	17,13(5)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	2,3(2)	2,1(3)
Ga ³⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	18,02(8)	15,45(5)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	2,56(2)	
In ³⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	21,06(3)	19,6(5)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	3,9(1)	

Tableau 36 : Valeurs des constantes de protonation et de stabilité des complexes formés avec les ligands modèles TE3AAM³⁻ et TE2A2AM²⁻. $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

			$\log K_{mlh}$	TE3AAM ³⁻	TE2A2AM ²⁻
H ⁺	L + H	$\rightleftharpoons$ LH	$\log K_{011}$	10,64(6)	9,75(3)
	LH + H	$\rightleftharpoons$ LH ₂	$\log K_{012}$	9,34(2)	8,67(2)
	LH ₂ + H	$\rightleftharpoons$ LH ₃	$\log K_{013}$	3,80(3)	2,4(1)
	LH ₃ + H	$\rightleftharpoons$ LH ₄	$\log K_{014}$	2,4(1)	[1,6(1)]
	LH ₄ + H	$\rightleftharpoons$ LH ₅	$\log K_{015}$	[1,2(3)]	
Mg ²⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	3,4(2)	2,3(5)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	9,8(1)	10,4(5)
	MLH + H	$\rightleftharpoons$ MLH ₂	$\log K_{112}$		7,6(8)
	ML + OH	$\rightleftharpoons$ ML(OH)	$\log K_{11-1}$	11,6(5)	
Ca ²⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	7,51(5)	6,08(2)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	7,41(4)	7,51(3)
	MLH + H	$\rightleftharpoons$ MLH ₂	$\log K_{112}$	7,0(1)	7,2(1)
	ML + OH	$\rightleftharpoons$ ML(OH)	$\log K_{11-1}$		12,3(1)
Cu ²⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	20,1(4)	18,3(4)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	3,4(4)	3,59(2)
	MLH + H	$\rightleftharpoons$ MLH ₂	$\log K_{112}$	2,0(1)	
	ML + OH	$\rightleftharpoons$ ML(OH)	$\log K_{11-1}$	11,2(5)	10,9(3)
Zn ²⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	17,2(3)	13,11(5)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	2,7(4)	2,9(5)
	MLH + H	$\rightleftharpoons$ MLH ₂	$\log K_{112}$	4,1(3)	
	ML + OH	$\rightleftharpoons$ ML(OH)	$\log K_{11-1}$	5,8(8)	
Fe ³⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	20,16(1)	15,6(1)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	2,38(2)	
	ML + OH	$\rightleftharpoons$ ML(OH)	$\log K_{11-1}$	5,00(4)	2,5(1)
Ga ³⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	18,9(1)	16,0(1)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	2,8(2)	
	MLH + H	$\rightleftharpoons$ MLH ₂	$\log K_{112}$	2,0(2)	
In ³⁺	M + L	$\rightleftharpoons$ ML	$\log K_{110}$	19,0(2)	15,7(2)
	ML + H	$\rightleftharpoons$ MLH	$\log K_{111}$	2,0(2)	

II.3 Discussion

A partir de nos résultats thermodynamiques, il est possible de trouver des relations linéaires entre les constantes de protonation et de complexation des ligands modèles et le nombre de fonction acétamide porté par le macrocycle.

II.3.a Protonation des ligands

Les différents ligands modèles étudiés appartiennent tous à la famille des tétraamines cycliques. A titre d'exemple, la courbe de titrage du ligand (H₇TE3AAM)Cl₄ (Figure 75) montre une neutralisation de cinq protons fixés sur les sites à caractère acide puis la neutralisation de deux protons à caractère basique. Le diagramme de spéciation des espèces libres et protonées est représenté à la Figure 75. Cependant, seules cinq des sept constantes de protonation du ligand (H₇TE3AAM)Cl₄ ont pu être déterminées (Tableau 31). Les deux premières constantes à caractère basique correspondent à la protonation des amines du cycle. Les trois suivantes correspondent à la protonation des fonctions acétate portées par le squelette du macrocycle.

Lorsque les tétraamines [12]aneN₄, [13]aneN₄ et [14]aneN₄ ne sont pas substituées, les valeurs de K_{011} augmentent lorsque la taille du cycle azoté croît. L'exaltation de basicité reflète dans ce cas le caractère inductif σ -donneur supérieur d'un groupe propylène à celui d'un groupe éthylène. Ce comportement n'est cependant plus observé pour les dérivés *N*-substitués par quatre fonctions carboxylate et/ou carbamoyle puisque la valeur de K_{011} diminue lorsque la taille du squelette macrocyclique augmente. A titre d'exemple, la première constante de protonation du DO3AAM³⁻ ($\log K_{011} = 11,6(1)$) est supérieure à celle du TRI3AAM³⁻ ($\log K_{011} = 10,97(6)$) qui est supérieure à celle du TE3AAM³⁻ ($\log K_{011} = 10,64(6)$). Cette séquence inattendue peut s'expliquer par l'existence de liaisons hydrogène entre les atomes d'azote macrocycliques et les atomes d'hydrogène carboxyliques et/ou amidiques qui entravent la protonation des amines tertiaires. Pour les ligands mixtes DO3AAM³⁻ et DO2A2AM²⁻, les structures radiocristallographiques (Figure 42) montrent que seuls deux atomes d'azote macrocycliques sont engagés dans des liaisons hydrogène. Les deux autres fonctions amine sont libres et présentent alors une basicité typique de celle d'une amine tertiaire substituée par un groupe électroattracteur. Dans le cas de TE3AAM³⁻ et TE2A2AM²⁻ (Figure 44), les quatre atomes d'azote sont engagés dans des liaisons hydrogène et présentent alors une moindre affinité vis-à-vis du proton, ce qui implique une plus faible

basicité du ligand. A taille de cycle égale, la plus grande basicité revient aux ligands *N*-fonctionnalisés par quatre fonctions acétate puis le remplacement progressif d'un, de deux et de quatre bras acétate par des bras acétamide induit une diminution de la constante K_{011} . Cette observation est en grande partie imputable à l'effet électroattracteur des fonctions amide.

La seconde protonation intervient quel que soit le ligand considéré sur l'atome d'azote diamétralement opposé au premier site protoné afin de minimiser les interactions électrostatiques. La résolution des structures radiocristallographiques du macrocycle diprotoné $H_2TE2A2AM$ libre (Figure 45) et H_2TETAM^{2+} confirme cette hypothèse.³⁰² Les valeurs suivantes des constantes de protonation des différents ligands modèles étudiés ($\log K_{01n} < 4$ avec $n \geq 3$) correspondent à des valeurs typiques de protonation de fonctions acétate.

A partir de nos résultats thermodynamiques (Tableau 34, Tableau 35 et Tableau 36), il est possible de trouver des relations linéaires entre les constantes globales de diprotonation ($\log \beta_{012}$) des tétraazamacrocycles étudiés et le nombre de fonctions acétamide (Figure 81).

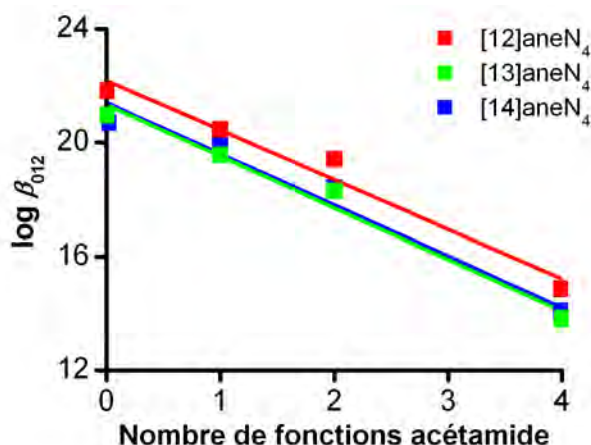


Figure 81 : Influence du nombre de bras acétamide portés par le macrocycle en série [12]aneN₄, [13]aneN₄ et [14]aneN₄ sur la constante globale de diprotonation des ligands ($\log \beta_{012}$).

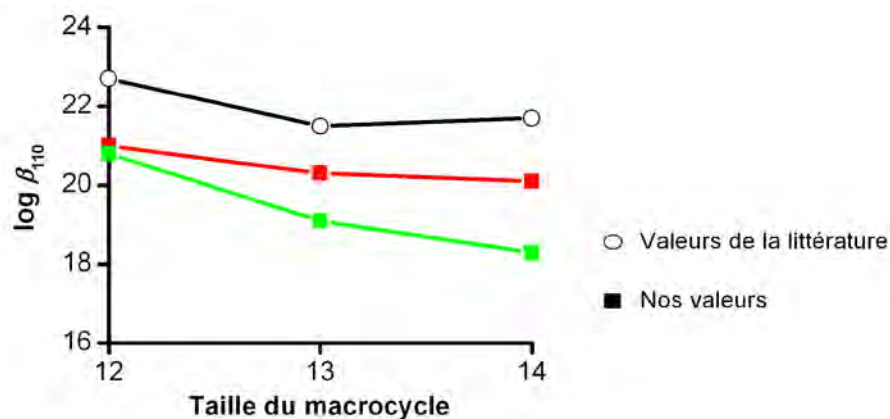
Ainsi, les valeurs des constantes de protonation des amines tertiaires varient suivant la nature du substituant. Le remplacement d'un bras acétate par un bras acétamide en série [12]aneN₄, [13]aneN₄ et [14]aneN₄ induit une diminution de 1,8 unités logarithmiques de la constante globale de stabilité de l'espèce diprotonée (protonation des deux amines tertiaires) en raison du caractère électroattractif du groupement amide.

II.3.b Stabilité des complexes métalliques

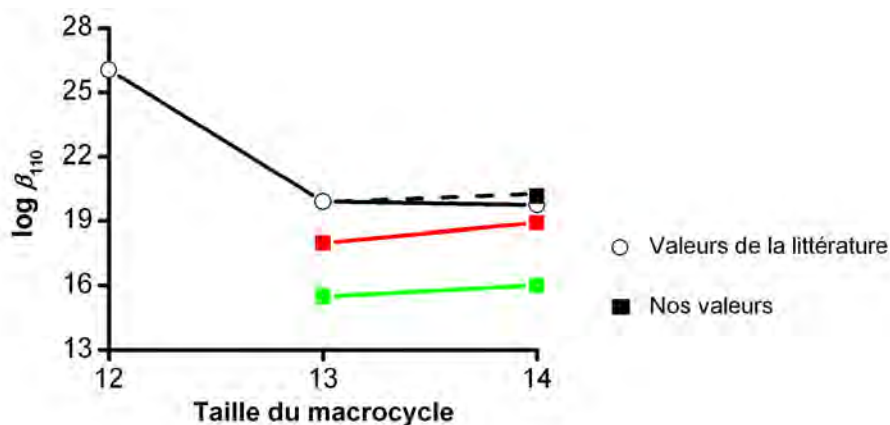
Avant d'examiner en détail l'influence sur la stabilité des complexes des paramètres structuraux intrinsèques aux ligands tels que la taille de la tétraamine cyclique, le type de substituants portés par le cycle, il paraît opportun de discuter en premier lieu l'évolution des constantes d'équilibre pour une série de ligands donnée en fonction de la nature et des propriétés des ions métalliques coordonnés. D'après les données thermodynamiques disponibles dans la littérature pour les ligands tétraazamacrocycliques tétraacétate de référence (Tableau 8), la stabilité des espèces formées croît dans l'ordre $\text{Ga}^{3+} < \text{Cu}^{2+} < \text{In}^{3+}$. Cette tendance n'est cependant pas vérifiée dans tous les cas. Les corrélations pouvant être établies entre les constantes d'équilibre et une propriété intrinsèque du métal, du ligand, voire du complexe, permettent d'identifier parmi les nombreux facteurs parfois antagonistes, celui qui gouverne la stabilité du complexe.

Outre la nature de l'ion, la taille du motif macrocyclique constitue un second paramètre déterminant. Généralement, les cations métalliques peuvent être divisés en deux groupes suivant leur rayon ionique. La stabilité des complexes formés avec des ions de petite taille ($r_i < 0,8 \text{ \AA}$) populairement hexacoordinés, tels que les ions Cu^{2+} ou Ga^{3+} est normalement peu affectée lorsque le cycle azoté passe progressivement de douze à quatorze atomes, tandis qu'une diminution peut être observée pour les cations plus volumineux tels que In^{3+} . Hancock et coll.^{230,260} attribuent cette déstabilisation à l'augmentation des contraintes stériques lorsque les cycles chélates sont constitués de six au lieu de cinq atomes. Selon ces résultats, les ions volumineux seront plus fortement liés par des motifs cycléniques que cyclamiques. Cependant, l'ion Ga^{3+} déroge à cette règle (Figure 82) contrairement aux cations Cu^{2+} et In^{3+} . Il convient néanmoins de considérer avec prudence certaines valeurs des paramètres thermodynamiques compte tenu de leur imprécision, généralement liée à des mesures effectuées hors des véritables conditions d'équilibre.¹⁶⁹

Cu^{2+} $r_i = 0,730 \text{ \AA}$



Ga^{3+} $r_i = 0,620 \text{ \AA}$



In^{3+} $r_i = 0,800 \text{ \AA}$

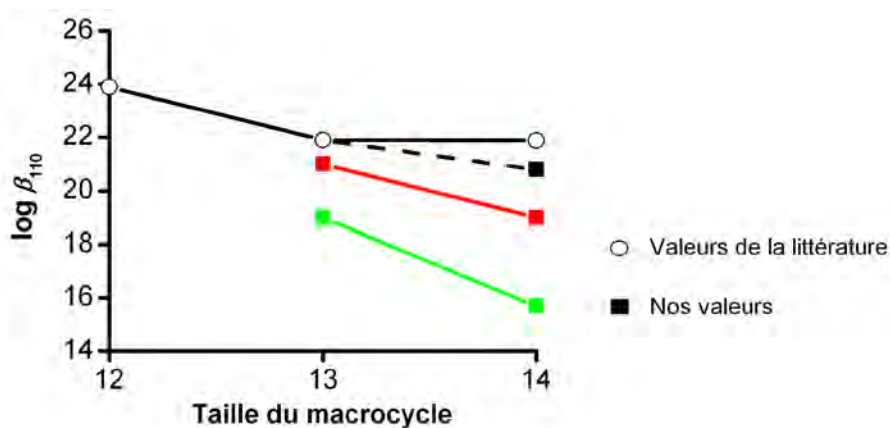


Figure 82 : Influence de la taille de la cavité macrocyclique sur la stabilité du complexe de stœchiométrie ML dérivé des ligands de référence tétraacétate (—) et des ligands mixtes triacétate/monoamide (—), diacétate/diacétamide (—), incorporant le cuivre(II), le gallium(III) et l'indium(III).

Après avoir discuté des variations de stabilité engendrées par une modification de la taille de la cavité macrocyclique, considérons à présent l'influence de la nature des substituants portés par le squelette macrocyclique. Pour ce qui est de la stabilité des complexes, le remplacement d'un bras acétate par un bras acétamide en série $[12]_{\text{aneN}_4}$,

[13]aneN₄ et [14]aneN₄ induit une diminution de 1,9 unités logarithmiques de la constante de stabilité des complexes de cuivre(II) et de gallium(III) (Figure 83). Cette diminution est accentuée pour les complexes d'indium(III) puisqu'elle atteint 2,6 unités logarithmiques,

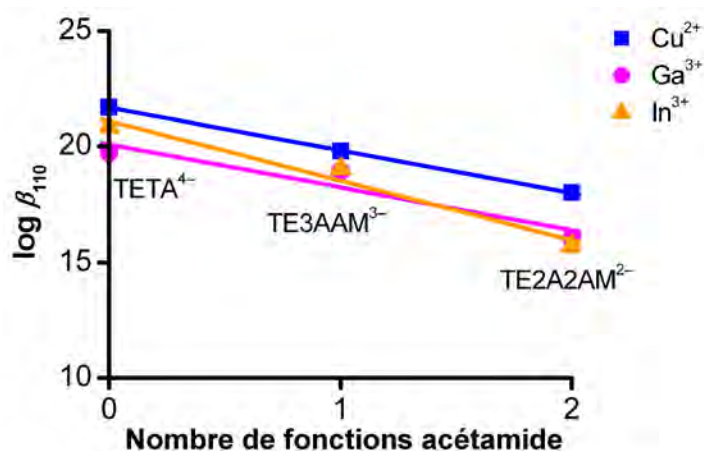


Figure 83 : Influence du nombre de bras acétamide portés par le macrocycle en série [14]aneN₄ sur la stabilité du complexe ML formé avec le cuivre(II), le gallium(III) et l'indium(III).

En plus des variations de stabilité engendrées par une modification du nombre de fonctions acétamide portées par le macrocycle, nous avons observé que la basicité des amines du macrocycle (log β₀₁₂) augmentait lorsque le nombre de fonctions acétate portées par le macrocycle croissait (Figure 84).

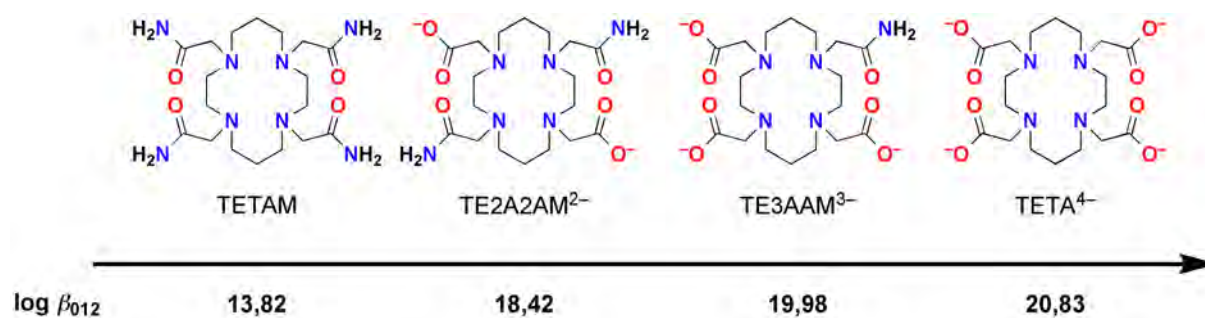


Figure 84 : Evolution de la basicité des amines suivant le nombre de bras acétamide portés par le macrocycle en série [14]aneN₄.

Pour un ion donné, nous pouvons observer que la constante de formation du complexe (log β₁₁₀) est directement proportionnelle à la basicité du ligand (log β₀₁₂). En série cyclame, le graphe représenté à la Figure 85 montre que l'augmentation de la basicité des amines du macrocycle (log β₀₁₂) se répercute intégralement par une augmentation de la stabilité des complexes et ce quel que soit l'ion considéré, en accord avec un caractère σ-donneur plus

prononcé des atomes d'azote. Les valeurs relatives au fer(III), au gallium(III) et à l'indium(III) ne peuvent être représentées pour les ligands dérivés du cyclène, car nous avons rencontré ce problème de cinétique de formation très lent discuté précédemment.

Il est également important de remarquer que la sélectivité des ligands étudiés, définie comme le rapport des constantes de stabilité des complexes formés avec deux ions, est légèrement altérée par la modification du nombre de fonctions acétamide portées par le macrocycle. En effet, les droites de régression de la Figure 85 possèdent des pentes différentes suivant le métal considéré. Ainsi, la sélectivité des macrocycles pour les métaux de transition (Cu^{2+} , Zn^{2+}) et du groupe 13 (Ga^{3+} , In^{3+}) vis-à-vis des ions alcalino-terreux augmente au fur et à mesure du remplacement des groupes acétamide par des bras acétate.

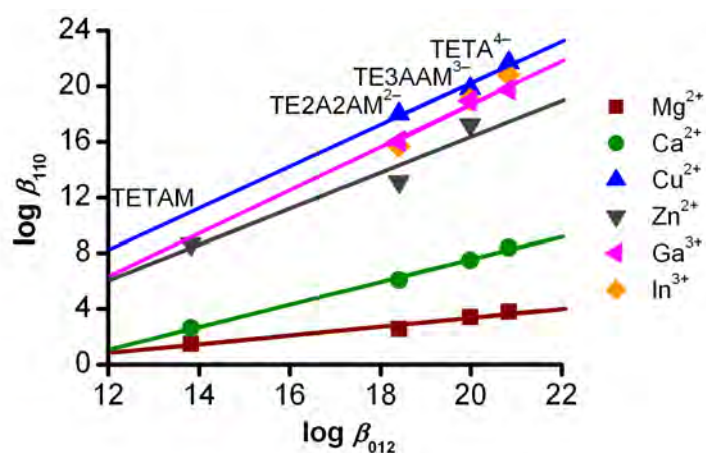


Figure 85 : Evolution des constantes de stabilité en fonction de la basicité des amines tertiaires des ligands étudiés en série [14]aneN₄.

Notons enfin, que les valeurs des constantes de formation du TETA⁴⁻, proposées par Martell et coll. et remesurées par nos soins dans le même milieu ($I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$) diffèrent significativement puisque l'écart atteint un ordre de grandeur (Tableau 33). Ce désaccord reflète probablement l'influence de la cinétique de complexation sur les équilibres en solution. Récemment, Tóth et coll.¹⁶⁹ ont réévalué la constante de stabilité du complexe de gallium formé avec le ligand DOTA⁴⁻ en portant un soin particulier à l'établissement de l'équilibre qui requiert environ quatre semaines. La nouvelle valeur ($\log K_{110} = 26,1(1)$; $I = 0,1 \text{ M (Me}_4\text{NCl)}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$) est supérieure de cinq ordres de grandeur à celle trouvée précédemment par Martell et coll.^{218,303} ($\log K_{110} = 21,3(1)$; $I = 0,1 \text{ M (KCl)}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$) à la même température et même force ionique mais dans des milieux différents. Nous en concluons donc que de nombreuses constantes de formation de complexes de gallium(III) et d'indium(III) n'ont pas été correctement estimées.

Cependant, la seule considération de la constante de formation du complexe ML ($\log \beta_{110}$) ne permet pas, à elle seule, de comparer l'affinité du ligand pour un métal. Le problème qui se pose à nous est de pouvoir comparer la stabilité de complexes incorporant différents ligands quelle que soit leur denticité, leur basicité ou la stœchiométrie des complexes formés. Un moyen de comparer cette affinité consiste à considérer l'ensemble des espèces en solution pour des valeurs données du $p[H]$ et des concentrations en métal et en ligand (Figure 86 et Figure 87).

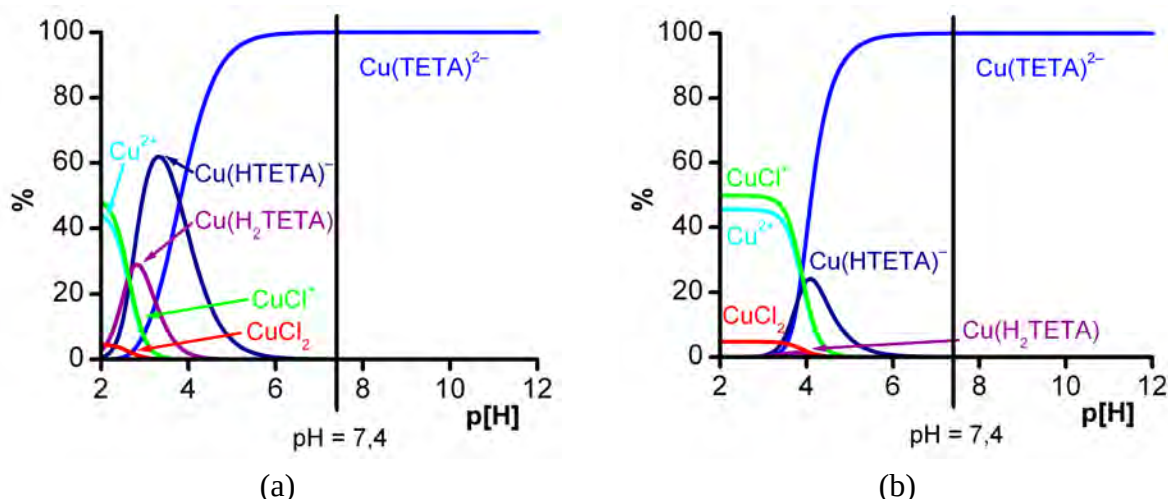


Figure 86 : Courbes de distribution du ligand $TETA^{4-}$ en présence de cuivre(II) pour différentes concentrations en métal et en ligand : (a) $[M]_{tot} = 10^{-6} M$; $[L]_{tot} = 10^{-5} M$ et (b) $[M]_{tot} = 10^{-9} M$; $[L]_{tot} = 10^{-8} M$.

A titre d'exemple, le diagramme de distribution des espèces du système $Cu^{2+}/TETA^{4-}$ pour des concentrations $10^{-6} M$ en métal et $10^{-5} M$ en ligand est représentée à la Figure 86a. D'après ce diagramme, une seule espèce existe en solution à $pH = 7,4$ (pH physiologique) : il s'agit du complexe $[Cu(TETA)]^{2-}$. Par ce calcul de spéciation, nous pouvons affirmer que dans ces conditions, la complexation de l'ion Cu^{2+} par le ligand $TETA^{4-}$ est efficace. Il en est de même pour des concentrations plus diluées ($[M]_{tot} = 10^{-9} M$; $[L]_{tot} = 10^{-8} M$) correspondant aux conditions de concentration utilisées en imagerie médicale (Figure 86b). Afin de quantifier l'affinité du ligand à un pH donné, Raymond et coll. ont introduit la notion de $p[M]$.²⁰⁹ Cette grandeur, définie par la relation (20), correspond au cologarithme de la concentration en métal libre, calculée pour des concentrations totales en métal et en ligand ainsi qu'à un pH donné. Classiquement, la valeur du $p[M]$ est donnée à $pH = 7,4$ pour $[M]_{tot} = 10^{-6} M$ et $[L]_{tot} = 10^{-5} M$. Pour les différents calculs, les valeurs des constantes d'hydrolyse des cations métalliques considérés sont compilées dans la partie expérimentale (1.5 p.259).

$$p[M] = -\log [M]_{\text{libre}} \quad (20)$$

Pour le système $\text{Cu}^{2+}/\text{TETA}^{4-}$, la quasi-totalité du métal est complexée à $\text{pH} = 7,4$ pour les concentrations définies à la Figure 86. Ceci est vérifié par la valeur élevée du $p[M]$ ($p[M] = 16,6$) qui traduit la forte affinité du ligand TETA^{4-} pour le cuivre(II). A priori, plus le $p[M]$ est élevé, plus l'affinité du ligand pour le métal visé est bonne, à condition bien sûr que le métal soit efficacement lié au ligand.

Dans la suite de l'étude, les mêmes calculs ont été réalisés afin de quantifier l'affinité des différents ligands macrocycliques étudiés pour les ions Ga^{3+} et In^{3+} . Dans le cas du système $\text{Ga}^{3+}/\text{NOTA}^{3-}$, la valeur élevée du $p[M]$ égale à 27,4, traduit la forte affinité du triazamacrocyclique pour l'ion Ga^{3+} à pH physiologique en accord avec le diagramme de spéciation (Figure 87a).

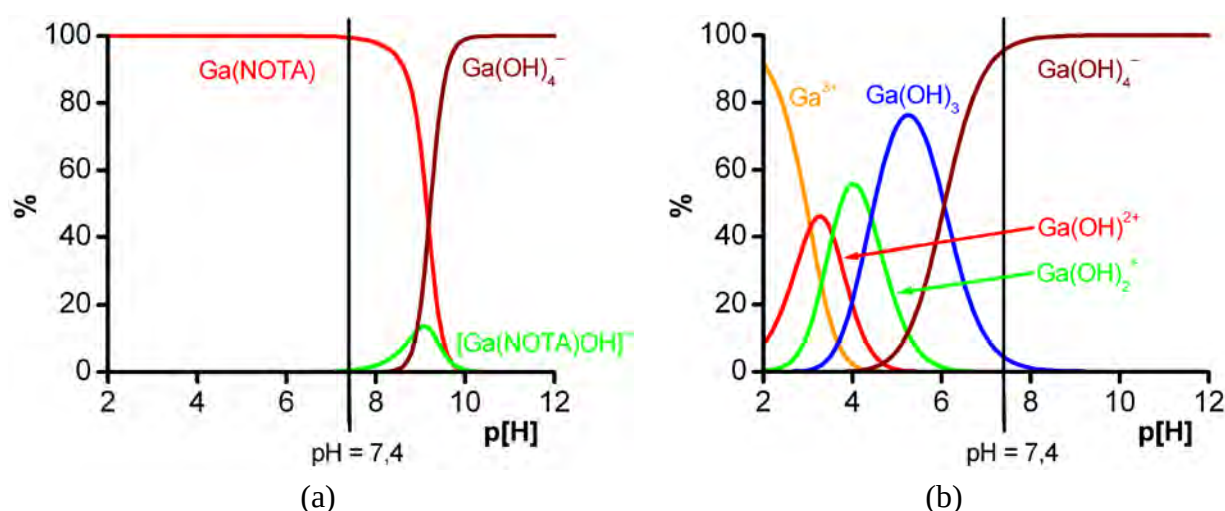


Figure 87 : Courbes de distribution des ligands (a) NOTA^{3-} et (b) TETA^{4-} en présence de gallium(III). $[M]_{\text{tot}} = 10^{-9} \text{ M}$; $[L]_{\text{tot}} = 10^{-8} \text{ M}$.

Dans les mêmes conditions, la valeur de $p[M]$ calculée pour le système $\text{Ga}^{3+}/\text{TETA}^{4-}$ reste élevée ($p[M] = 21,5$). Or, d'après nos calculs de spéciation (Figure 87b), l'espèce majoritaire est l'espèce hydroxylée $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$. Le calcul de la concentration en métal libre dans les conditions appropriées à l'enregistrement d'images SPECT et PET peut donc être trompeur, puisque dans ce cas de figure la valeur élevée du $p[M]$ ne traduit pas le fort pouvoir séquestrant du ligand TETA^{4-} vis-à-vis du gallium(III) mais l'affinité élevée vis-à-vis de l'ion hydroxyde.

Des conditions similaires peuvent être tirées pour l'ensemble des autres ligands considérés vis-à-vis de la chélation du gallium. Ainsi, la valeur de $p[\text{Ga}]$ calculée pour le système $\text{Ga}^{3+}/\text{DOTA}^{4-}$ à partir des valeurs des constantes de stabilité proposées par Martell et coll.^{218,303} ou Tóth et coll.¹⁶⁹ semblent indiquer une excellente affinité du macrocycle pour l'ion Ga^{3+} ($p[\text{Ga}] = 21,5$ pour $[\text{Ga(III)}]_{\text{tot}} = 10^{-9} \text{ M}$; $[\text{DOTA}]_{\text{tot}} = 10^{-8} \text{ M}$) à $p[\text{H}] = 7,4$ alors que l'espèce majoritaire selon le diagramme de répartition des espèces serait l'ion gallate.

Cet exemple frappant illustre les limites de la notion de $p[\text{M}]$ en tant que descripteur de l'affinité d'un ligand vis-à-vis d'un ion métallique. Pour remédier à ce problème, nous proposons d'introduire une nouvelle grandeur qui nous paraît plus appropriée que le $p[\text{M}]$. ce nouveau critère, noté $a[\text{L}/\text{M}]$ que nous avons dénommé affinité relative du ligand L pour le métal M, correspond au cologarithme de la concentration relative totale en métal non complexé par le ligand (équation 21).

$$a[\text{L}/\text{M}] = -\log\left(\frac{[\text{M}]_{\text{non lié au ligand}}}{[\text{M}]_{\text{total}}}\right) = -\log\left(\frac{[\text{M}]_{\text{total}} - \sum [\text{M}_m \text{L}_l \text{H}_h]}{[\text{M}]_{\text{total}}}\right) \quad (21)$$

Ce concept d'affinité présente trois avantages majeurs sur celui du $p[\text{M}]$. Le paramètre $a[\text{L}/\text{M}]$ tient compte de toutes les espèces métalliques non chélatées par le ligand contrairement au $p[\text{M}]$, il s'agit d'une grandeur relative homogène au cologarithme d'une fraction molaire et non pas absolue comme le $p[\text{M}]$. Ainsi, une valeur de $a[\text{L}/\text{M}] = 1$ correspond à un taux de complexation du cation métallique par le ligand de 90 %, $a[\text{L}/\text{M}] = 2$ indique une complexation efficace à 99 %, tandis que pour $a[\text{L}/\text{M}] = 3$, la complexation est quasi-totale à 99,9 %. Enfin, la valeur de $a[\text{L}/\text{M}]$ est toujours bornée à zéro lorsque le complexe est totalement dissocié, quelles que soient les concentrations totales choisies en métal, tandis que la limite inférieure du $p[\text{M}]$, égale au cologarithme de la concentration totale en métal, dépend du choix de celle-ci. A titre de comparaison, les valeurs de $a[\text{L}/\text{M}]$ et du $p[\text{M}]$ calculées à $p\text{H} = 7,4$ pour le cuivre, le gallium et l'indium avec les différents ligands macrocycliques considérés dans cette étude sont compilées dans le Tableau 37.

Tableau 37 : Affinité relative des ligands macrocycliques considérés à pH physiologique.

	p[M]	a[L/M]	p[M]	a[L/M]	p[M]	a[L/M]
	DOTA ⁴⁻		DO3AAM ³⁻		DO2A2AM ²⁻	
Cu ²⁺	17,5	5,1	14,1	4,7	15,4	4,3
Ga ³⁺	21,5 ^a	1,9 10 ^{-6 a}	—	—	—	—
	21,6 ^b	0,02 ^b	—	—	—	—
In ³⁺	19,5	0,1	—	—	—	—
	TRITA ⁴⁻		TRI3AAM ³⁻		TRI2A2AM ²⁻	
Cu ²⁺	17,2	6,9	16,5	7,1	16,5	7,1
Ga ³⁺	21,5	6,3 10 ⁻⁸	21,5	2,1 10 ⁻⁸	21,5	1,0 10 ⁻⁹
In ³⁺	19,4	9,4 10 ⁻⁴	19,4	3,4 10 ⁻⁴	19,4	5,5 10 ⁻⁴
	TETA ⁴⁻		TE3AAM ³⁻		TE2A2AM ²⁻	
Cu ²⁺	16,6	7,2	15,9	6,5	15,6	6,2
Ga ³⁺	21,5	1,5 10 ⁻⁷	21,5	7,0 10 ⁻⁸	21,5	3,0 10 ⁻⁹
In ³⁺	19,4	1,1 10 ⁻⁴	19,4	1,3 10 ⁻⁵	19,4	2,1 10 ⁻⁷

$I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$; $[M]_{\text{tot}} = 10^{-9} \text{ M}$; $[L]_{\text{tot}} = 10^{-8} \text{ M}$; $\text{pH} = 7,4$. ^a Calcul réalisé à partir des données de Martell et coll.^{218,303} ^b Calcul réalisé à partir des données de Tóth et coll.¹⁶⁹

Parmi les neuf ligands considérés, les calculs montrent que le macrocycle le plus affin du cuivre(II) est le dérivé tétraacétate du cyclame ($a[\text{TETA}^{4-}/\text{Cu}^{2+}] = 7,2$) dans des conditions typiques de l'enregistrement d'images ($[\text{Cu(II)}]_{\text{tot}} = 10^{-9} \text{ M}$; $[L]_{\text{tot}} = 10^{-8} \text{ M}$; $\text{p[H]} = 7,4$), suivi du TRITA⁴⁻ ($a[\text{TRITA}^{4-}/\text{Cu}^{2+}] = 6,9$). Il convient de noter que la considération des valeurs du p[Cu] conduit à l'ordre inverse. En ce qui concerne le gallium et l'indium, les complexes les plus stables sont obtenus avec le DOTA⁴⁻ bien que l'affinité reste modeste selon nos calculs de spéciation ($a[\text{DOTA}^{4-}/\text{In}^{3+}] = 0,1$ contre $a[\text{DOTA}^{4-}/\text{Ga}^{3+}] = 0,02$ si les valeurs de Tóth et coll. sont considérées). Ces résultats sont surprenants compte tenu de la qualité des images PET enregistrées avec le radiopharmaceutique DOTATOC[®] dont l'agent chélateur est précisément un analogue du DO3AAM³⁻ marqué au ⁶⁸Ga³⁺. Ces résultats paradoxaux, voire contradictoires, peuvent s'expliquer par l'inertie élevée des complexes vis-à-vis de la dissociation ou, plus vraisemblablement par une surestimation des constantes d'hydrolyse du gallium(III) et de l'indium(III), en particulier de la constante de formation de l'espèce $[\text{Ga(OH)}_4]^-$.

Les études thermodynamiques en solution, dont les résultats ont été présentés dans ce paragraphe, ont mis en évidence la bonne affinité des dérivés tétra-*N*-fonctionnalisés par des groupements acétate et/ou amide vis-à-vis des métaux ayant une application en imagerie médicale et une bonne sélectivité vis-à-vis de certains cations métalliques biologiquement importants. Néanmoins, cette conclusion n'est fondée que sur des résultats thermodynamiques obtenus dans un milieu non coordinant et ne peut pas être généralisée à l'action des ligands dans un environnement aussi complexe que le milieu physiologique qui nécessite la prise en compte de toutes les interférences cationiques et anioniques. Par cette première approche, le remplacement d'un ou de plusieurs groupes acétate par une fonction acétamide, qui peut être observé lors de la conjugaison du ligand au vecteur biologique via un bras de coordination, engendre une baisse de l'affinité relative du cation d'environ deux ordres de grandeur par groupe acétate substitué.

III *Caractérisation spectroscopique des complexes métalliques*

III.1 *Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)*

III.1.a *RMN ^1H et ^{13}C*

Les complexes d'indium(III) et de gallium(III) formés à partir des ligands modèles ont été caractérisés dans un premier temps en solution dans l'eau lourde par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire ^1H et ^{13}C .

A titre d'exemple, les spectres RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ du ligand libre $\text{H}_3\text{DO3AAM}\cdot 2\text{HCl}$ et du complexe $[\text{Ga}(\text{HDO3AAM})]\text{Cl}$ enregistrés à température ambiante sont représentés à la Figure 88.

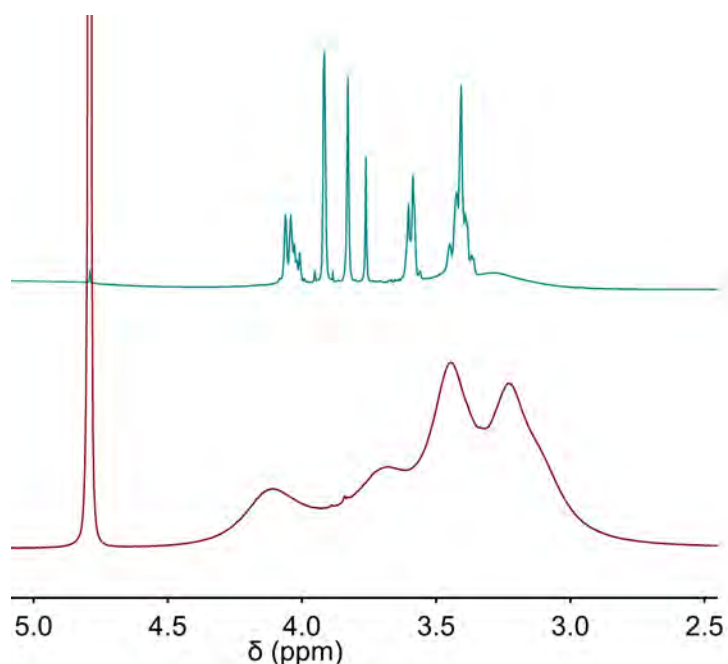


Figure 88 : Superposition des spectres RMN ^1H (600 MHz, D_2O , $T = 298\text{ K}$) du ligand libre $\text{H}_3\text{DO3AAM}\cdot 2\text{HCl}$ (—) et du complexe $[\text{Ga}(\text{HDO3AAM})]\text{Cl}$ (—).

Les larges signaux observés s'affinent en présence du cation Ga^{3+} . L'encapsulation du métal dans le macrocycle (Figure 49) a pour effet de plus ou moins figer les bras impliqués dans la chélation et les groupes éthyléniques de la cavité macrocyclique.

Une étude sur la coordination du cation métallique d'indium(III) a également été réalisée. Dans un premier temps, le spectre RMN ^1H du ligand libre $\text{H}_3\text{DO3AAM}\cdot 2\text{HCl}$ a été obtenu à 298 K. Ce spectre montre de larges signaux à température ambiante (Figure 88), en raison de la rotation entravée des groupements acétate et acétamide et de l'inversion des groupes éthyléniques qui sont relativement lents à l'échelle de temps de la spectroscopie RMN. De ce fait, il n'est pas possible d'attribuer les signaux du ligand étudié à température ambiante. Une étude à basse température a été réalisée (Figure 89). Le spectre enregistré à 223 K montre des signaux mieux définis, mais qui restent encore trop larges pour envisager une attribution détaillée des différents signaux.

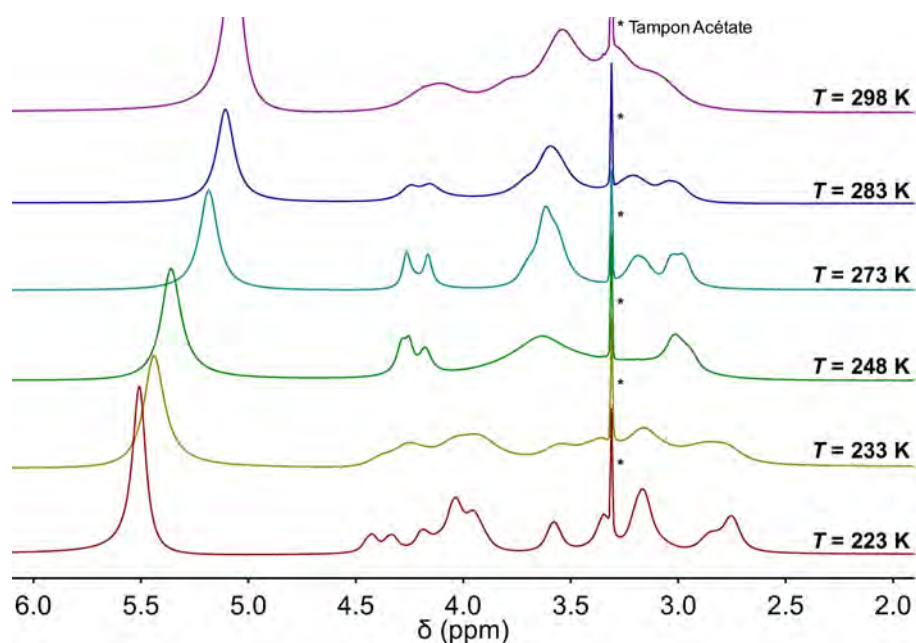


Figure 89 : Spectres RMN ^1H (600 MHz, MeOD) du $\text{H}_3\text{DO3AAM}\cdot 2\text{HCl}$ à différentes températures.

La Figure 91 reproduit quelques spectres RMN ^1H à différentes températures du complexe d'indium(III) avec le ligand modèle DO3AAM^{3-} , généré *in situ* dans un tampon acétate. D'après la littérature, ce cation métallique compte en général six ou sept coordinations.^{180,182,183,304,305} Seuls quelques complexes d'indium avec un nombre de coordinations de huit sont connus. De plus, il est reconnu que ce type de complexe peut présenter différentes coordinations en fonction du milieu dans lequel il se trouve. Récemment, Liu et coll. ont démontré pour le complexe $\text{In}(\text{DOTA-AA})$ que le cation était octacoordiné à l'état solide mais heptacoordiné en solution (Figure 90).^{183,305}



Figure 90 : Structure schématisée du complexe $\text{In}(\text{DO3AAM})$ à l'état solide (à gauche) et en solution (à droite).

La rotation des bras acétate et acétamide, ainsi que l'inversion des groupes éthyléniques du macrocycle sont relativement lentes à l'échelle de temps de la spectroscopie RMN (600 MHz). Par conséquent, les spectres RMN ^1H du complexe $\text{In}(\text{DO3AAM})$ montrent

de larges résonances à température ambiante (Figure 91). D'après l'étude de montée de température, nous observons une évolution des déplacements chimiques des différents noyaux de la molécule. Cependant, l'intégration du massif situé à 3,578 ppm du spectre RMN ^1H enregistré à 318 K ne correspond pas au nombre de protons du complexe étudié. Le problème vient du fait que la synthèse du complexe a été réalisée en milieu acétate, et qu'il est difficile d'éliminer l'excès de tampon utilisé. A température plus élevée, l'affinement des signaux montre que le complexe devient plus fluxionnel. En conséquence, les signaux dans la région aliphatique sont mieux définis. La température de coalescence pour ce complexe est inférieure à 318 K. L'attribution des signaux du spectre du complexe $\text{In}(\text{DO3AAM})$ à 358 K est la suivante : le singulet à 3,537 ppm peut être assigné aux protons méthyléniques du groupe acétamide. Les différents signaux observés entre 3,200 et 3,300 ppm peuvent être attribués aux protons méthyléniques des trois bras acétate. Les deux signaux larges à 3,056 et 2,701 ppm correspondent quant à eux aux groupes éthyléniques du macrocycle.

Le groupe méthylénique du bras acétamide résonne sous la forme d'un singulet à 3,537 ppm à $T = 358\text{ K}$, suggérant donc une libre rotation du groupe, tandis que les protons méthyléniques des trois bras acétate donnent naissance à un système AB dont le centre est situé à 3,252 ppm. Ces résultats suggèrent fortement, en accord avec les données de la littérature que l'indium est heptacoordiné par les quatre atomes d'azote et les trois fonctions acétate. En effet, la coordination du bras amide en solution, telle qu'elle est observée à l'état cristallin, devrait logiquement se traduire par la présence d'un second système AB dans le spectre RMN ^1H et non d'un singulet fin attribué aux protons géminaux.

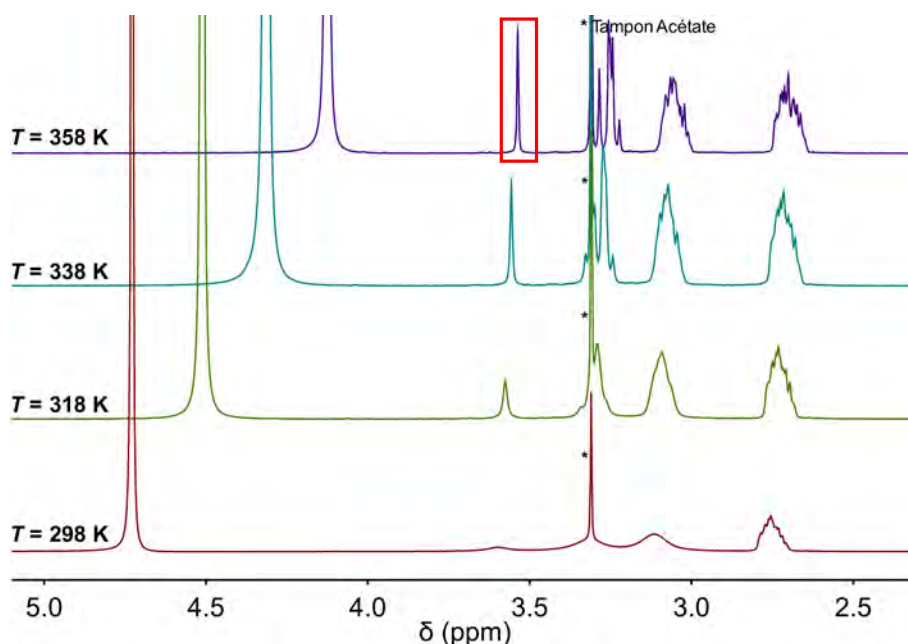


Figure 91 : Spectres RMN ^1H (600 MHz, D_2O , pH = 5,0 tampon NaAcO) du complexe $\text{In}(\text{DO3AAM})$ à différentes températures.

L'analyse du spectre RMN ^1H à 353 K du complexe $[\text{In}(\text{DO2A2AM})]^+$, synthétisé *in situ* dans un tampon acétate (pH = 5,0), montre que la formation du complexe provoque un blindage des signaux par rapport au ligand libre $\text{H}_2\text{DO2A2AM}$ (Figure 92).

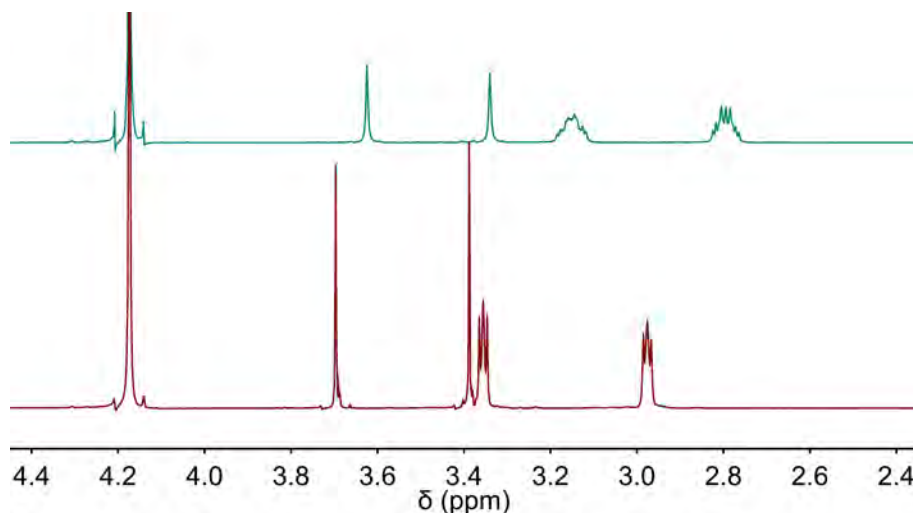


Figure 92 : Superposition des spectres RMN ^1H (600 MHz, D_2O , $T = 353\text{ K}$) du ligand libre $\text{H}_2\text{DO2A2AM}$ (—) et du complexe $[\text{In}(\text{DO2A2AM})]^+$ (—).

Les deux multiplets les plus blindés correspondent aux protons liés aux atomes de carbone du macrocycle et les deux singulets situés à $\delta = 3,350$ et $3,650$ ppm sont respectivement attribués aux protons des groupements méthyléniques des bras acétate et

acétamide. Ce complexe peut a priori exister sous la forme de deux énantiomères Λ (les fonctions acétate et acétamide sont décalées vers la droite par rapport aux atomes d'azote du macrocycle) et Δ (ces fonctions sont décalées vers la gauche) (Figure 93).³⁰⁶ Dans chacun des cas, les deux protons diastéréotopes des groupements méthylène devraient résonner sous la forme d'un système AB ce qui n'est pas le cas.

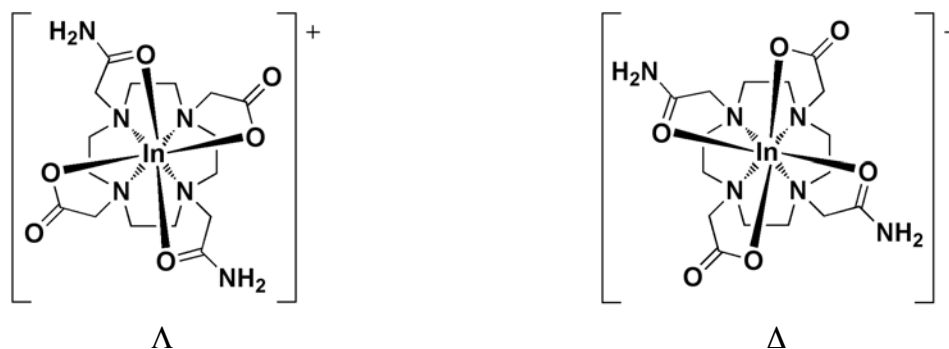


Figure 93 : Structure schématisée des énantiomères Λ et Δ du complexe $[\text{In}(\text{DO2A2AM})]^+$.

Cependant, un équilibre lent existe à température ambiante entre les deux énantiomères Λ et Δ (Figure 94). L'affinement des signaux a été observé à $T \approx 303$ K pour le complexe $[\text{In}(\text{DO2A2AM})]^+$. Ce phénomène s'apparenterait à une rotation de Bailar le long de l'axe C_2 de l'espèce $[\text{In}(\text{DO2A2AM})]^+$ qui devient rapide en chauffant. A $T = 353$ K, tous les signaux des protons aliphatiques sont mieux définis.

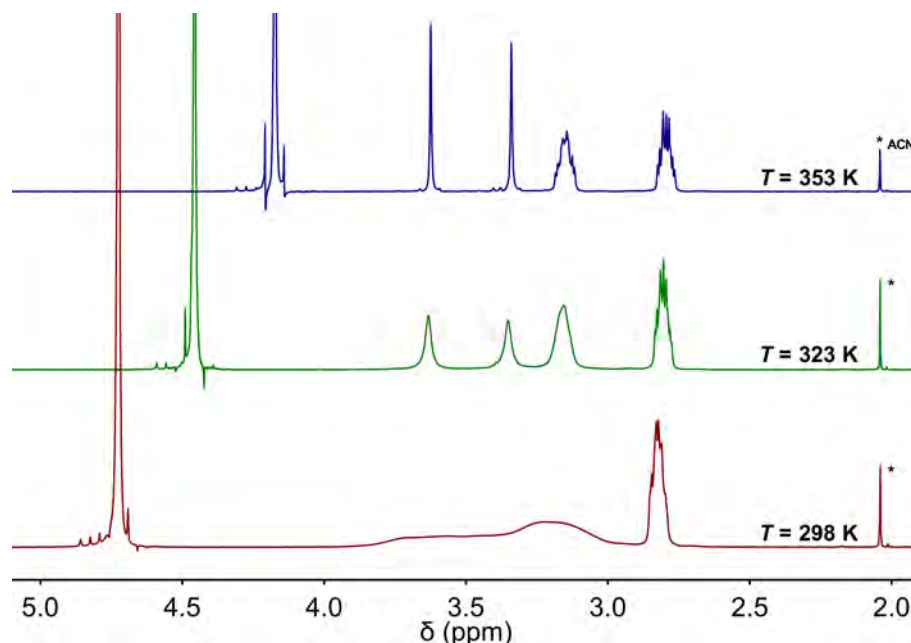


Figure 94 : Spectres RMN ^1H (600 MHz, D_2O , pH = 5,0) du complexe $[\text{In}(\text{DO2A2AM})]^+$ à différentes températures.

Selon la structure cristallographique du cation $[\text{In}(\text{HDO2A2AM})]^{2+}$, le centre métallique est octacoordiné (Figure 50). Cependant, il n'a pu être mis en évidence le changement de coordination à l'état solide et en solution observé pour le complexe $\text{In}(\text{DO3AAM})$. Dans ce cas, les données spectroscopiques semblent indiquer que le complexe conserve sa géométrie de coordination en solution, contrairement à l'homologue $\text{In}(\text{DO3AAM})$.

III.1.b RMN ^{71}Ga

Le gallium possède deux isotopes naturels actifs en spectroscopie RMN, à savoir ^{69}Ga et ^{71}Ga ($I = 3/2$). Cependant, le noyau ^{71}Ga présente une réceptivité plus élevée et les résonances sont plus étroites en comparaison avec le noyau ^{69}Ga . C'est la raison pour laquelle l'isotope ^{71}Ga est habituellement plus favorable pour des études RMN. La gamme de déplacements chimiques du noyau de gallium s'étend approximativement sur 1400 ppm (Figure 95).²⁴⁹

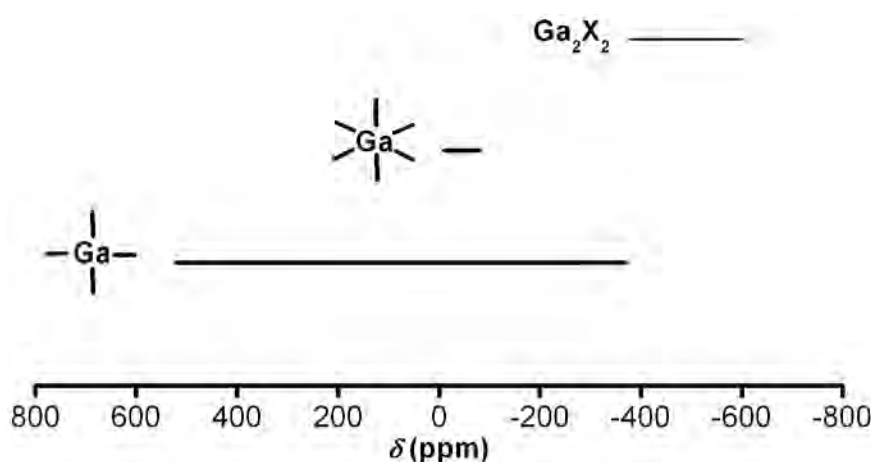


Figure 95 : Gamme des déplacements chimiques δ (ppm) du noyau ^{71}Ga en fonction de sa géométrie de coordination.

Dans un premier temps, il a fallu construire la séquence RMN pour l'étude du noyau ^{71}Ga et par la suite affiner les paramètres de celle-ci afin d'optimiser le rapport signal sur bruit. Cette étude préliminaire a été réalisée sur la référence usuellement employée en spectroscopie RMN ^{71}Ga qui correspond à une solution 0,1 M de GaCl_3 (Aldrich, 99,999 %) dans HCl 0,1 M. Le pic de référence observé correspond donc à du gallium libre ($\delta_{\text{Ga}} = 0$ ppm) sous sa forme $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$. Par la suite, nous avons décidé de vérifier si la valeur du déplacement chimique du complexe $\text{Ga}(\text{NOTA})$ synthétisé par nos soins et dont la structure cristallographique obtenue, est représentée à la Figure 96, correspondait à la valeur donnée

dans la littérature ($\delta = 170$ ppm).²⁵¹ Comme le montre la Figure 97, un signal de faible intensité situé à 170 ppm a été observé par rapport au signal de référence du cation $\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6$ contenu dans un capillaire introduit dans le tube.



Ga(NOTA)

Figure 96 : Vue ORTEP du complexe de gallium(III) obtenu avec le ligand NOTA^{3-} . Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 % et les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

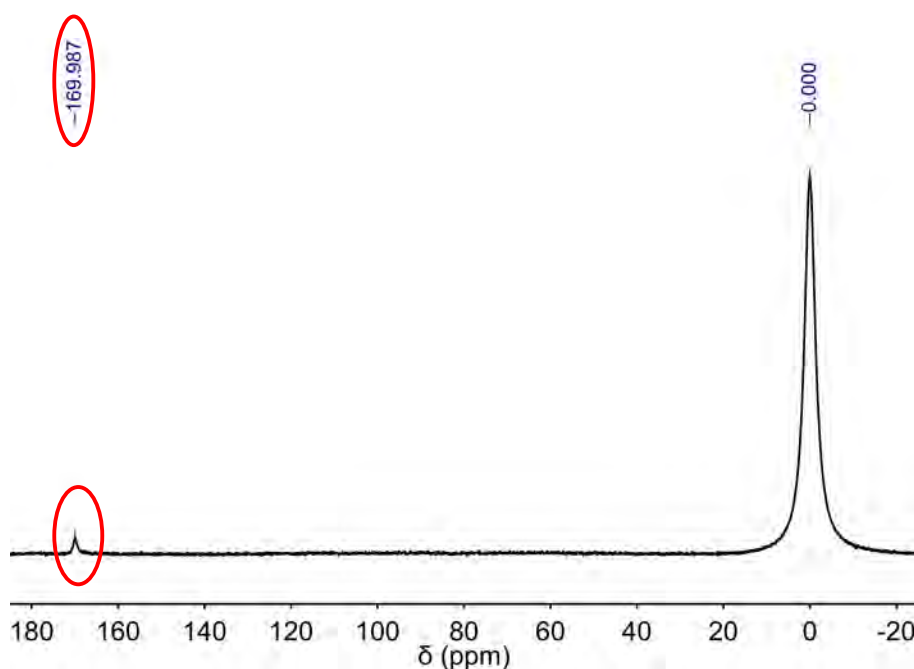


Figure 97 : Spectre RMN ^{71}Ga (183 MHz, D_2O , $\text{pD} \approx 5$, $T = 298,2$ K) du complexe Ga(NOTA).

La synthèse des complexes de gallium(III) en série cyclène a également été réalisée, nous permettant d'obtenir des cristaux de bonne qualité pour une étude cristallographique (Figure 49). Les solutions obtenues par dissolution des cristaux des complexes $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$, $[\text{Ga}(\text{HDO3AAM})]^+$ et $[\text{Ga}(\text{DO2A2AM})]^+$ ont été analysées par

spectroscopie RMN ^{71}Ga à température ambiante. A titre d'exemple, la Figure 98 reproduit le spectre obtenu pour le complexe $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$.

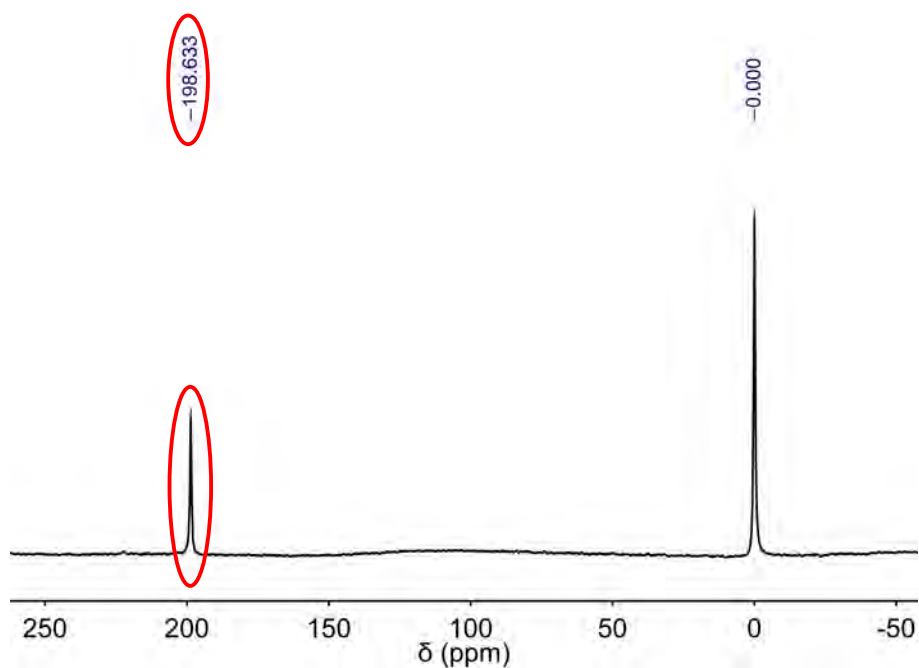
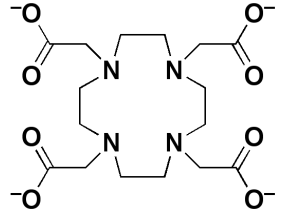
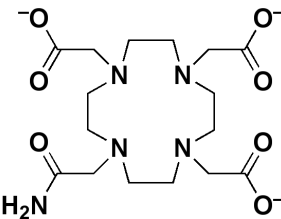
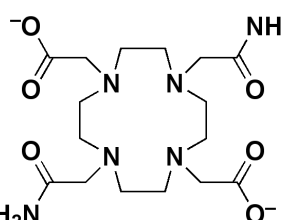


Figure 98 : Spectre RMN ^{71}Ga (183 MHz, D_2O , $\text{pD} \approx 5$, $T = 298,2$ K) du complexe $\text{Ga}(\text{DOTA})^{2-}$.

Les valeurs de déplacement chimique du centre métallique mesurées par spectroscopies RMN ^{71}Ga pour les trois complexes dérivés du cyclène étudiés (Tableau 38) sont rigoureusement identiques.

Tableau 38 : Valeurs du déplacement chimique du noyau ^{71}Ga de différents complexes macrocycliques dérivés du cyclène dans D_2O à $T = 298,2\text{ K}$ et $\text{pD} \approx 5$.

Ligands		δ (ppm)
	H_2O	0
	L^{20} DOTA $^{4-}$	+199
	L^{52} DO3AAM $^{3-}$	+198
	L^{53} DO2A2AM $^{2-}$	+198

La même observation peut être faite pour les complexes dérivés du triazacyclononane puisque les valeurs du déplacement chimique du centre métallique mesurées par spectroscopies RMN ^{71}Ga pour les complexes formés avec le NOTA $^{4-}$ (L^{13}), le NO2A $^{\text{Me}}$ AM $^{2-}$ (L^{11}) et le NO2A $^{\text{Ph}}$ AM $^{2-}$ (L^{12}) fluctuent entre +170 et +171 ppm.^{166,251,252}

III.1.c RMN ^{115}In

Tout comme le gallium, l'indium possède lui aussi deux isotopes actifs en spectroscopie RMN (^{113}In et ^{115}In , $I = 9/2$). En raison du spin nucléaire élevé, le moment quadripolaire de ces noyaux est élevé ce qui conduit à un élargissement important du signal. De plus, la largeur des raies est très sensible à la symétrie qui règne autour du cation. La basse réceptivité de l'isotope 113 explique le nombre très limité d'études RMN utilisant ce nucléide. La gamme de déplacements chimiques du noyau d'indium 115 s'étale sur approximativement 1100 ppm (Figure 99).²⁵⁰

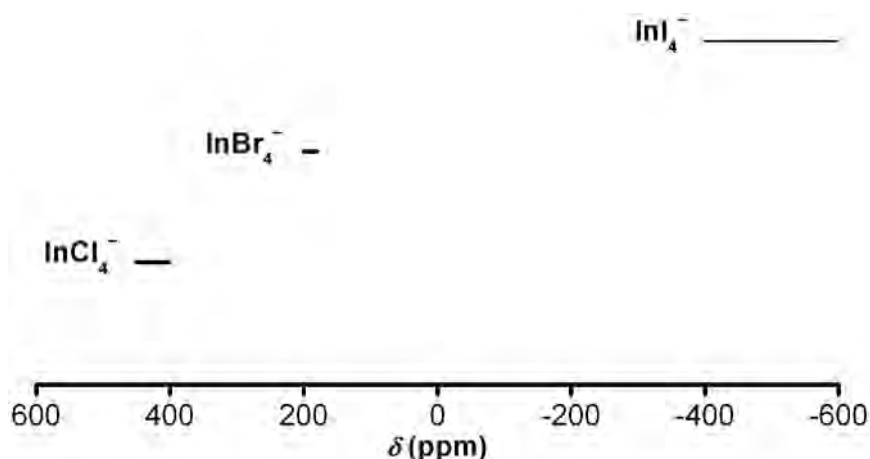


Figure 99 : Gamme des déplacements chimiques δ (ppm) du noyau ^{115}In en fonction de sa géométrie de coordination.

D'après la littérature, un article a été publié sur la caractérisation par spectroscopie RMN ^{115}In d'une espèce complexant le cation In^{3+} .²⁵⁵ Cette étude porte sur le complexe incorporant le ligand H_3ppma (Figure 100), dérivé phosphonique *N*-fonctionnalisé du tren.

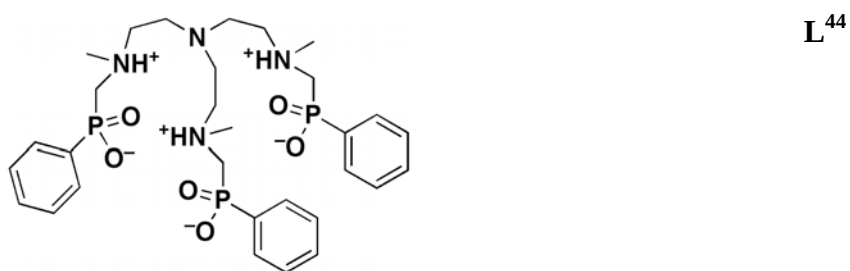


Figure 100 : Formule chimique du ligand H_3ppma .

Le spectre RMN ^{115}In de ce complexe montre un signal à $\delta = -14,7$ ppm par rapport à la référence $[\text{In}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ ($\delta_{\text{In}} = 0$ ppm).²⁵⁵ Notre référence interne a été préparée à partir de sel métallique InCl_3 anhydre (Alfa Aesar, 99,999 %) solubilisé dans HCl 0,1 M. L'enregistrement des spectres RMN ^{115}In des complexes synthétisés à partir des ligands considérés dans ce travail a été tenté. A titre d'exemple, la Figure 101 représente les spectres RMN ^{115}In obtenus pour la référence, le complexe $\text{In}(\text{NOTA})$ seul et en présence de la référence. Compte tenu de sa symétrie élevée, ce dernier s'est avéré le plus propice. Néanmoins, la largeur de la raie est telle (≈ 40 MHz à mi-hauteur) que le spectre devient difficilement exploitable. Pour cette raison, nous avons renoncé à poursuivre ces études.

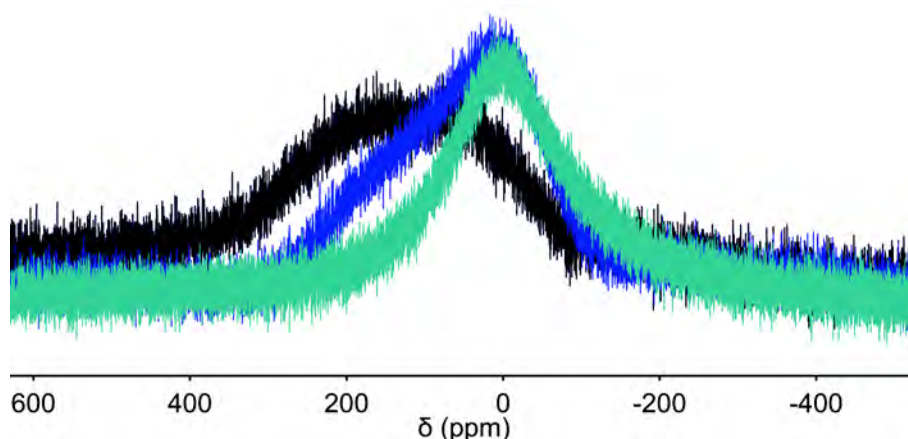


Figure 101 : Spectres RMN ^{115}In (131,5 MHz, D_2O , $T = 298\text{ K}$) de la référence InCl_3/HCl 0,1 M (—) et du complexe $\text{In}(\text{NOTA})$ en présence (—) et en absence (—) du capillaire contenant la référence interne.

III.2 Etude spectrophotométrique UV-visible des complexes de cuivre(II)

De nombreux travaux ont tenté de corréler les propriétés spectroscopiques UV-visible à la structure de complexes de cuivre(II).^{201,307-312} Les spectres électroniques d'absorption présentent la plupart du temps une ou plusieurs bandes d'adsorption plus ou moins larges entre 200 et 1000 nm lorsque l'ion métallique est tétra-, penta-, ou hexacoordiné. En solution, pour une même famille de complexes, la valeur du coefficient d'extinction molaire, la morphologie spectrale et la position relative de la ou des bandes d'absorption permettent d'obtenir des informations sur la symétrie de la sphère de coordination du métal et donc sur la structure du complexe.

Le cuivre au degré d'oxydation +II possède des orbitales d contenant 9 électrons, ce qui signifie qu'un électron célibataire se situe dans l'une de ces orbitales suivant la symétrie du complexe. L'éclatement des niveaux énergétiques des orbitales d de l'ion Cu^{2+} dans un champ de symétrie axiale est schématisé à la Figure 102 et Figure 103. D'après ce diagramme, une seule transition électronique $d-d$ est a priori observable lorsque le groupe de symétrie ponctuel du chromophore est O_h . Pour un environnement CuN_4X_2 ($\text{X} = \text{N}^-$ ou O), trois transitions sont observables pour la symétrie D_{4h} et jusqu'à quatre transitions pour une symétrie du type D_{2h} . En ce qui concerne le chromophore CuN_4O , deux transitions sont observables lorsque la symétrie est D_{3h} , trois transitions sont observables pour la symétrie C_{4v} et jusqu'à quatre transitions pour une symétrie du type C_{2v} . Cependant, leur probabilité

d'observation est régie par des règles de sélection qui traduisent les restrictions concernant les changements d'état possibles pour un atome. Toute transition qui viole une règle de sélection est dite "interdite" et dans le cas contraire est dite "autorisée". Selon la règle de spin, toute transition qui implique un changement de spin est interdite. Pour un ion cuivrique de configuration d^9 dans un environnement tétragonal ou octaédrique, l'état fondamental, comme les états excités, ont une multiplicité égale à 2 ($S = 1/2$) et par conséquent, les transitions électroniques sont toutes autorisées de spin. D'après les règles de Laporte qui ont trait à la symétrie des complexes, les seules transitions autorisées sont celles qui impliquent un changement de parité (de pair à impair ou inversement). Dans le groupe de symétrie C_{4v} , l'électron célibataire se situe dans l'orbitale $d_{x^2-y^2}$ et les orbitales possèdent des parités telles que seule une transition $d-d$ est autorisée ($d_{xz}, d_{yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$), tandis que les deux autres sont interdites ($d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ et $d_{z^2} \rightarrow d_{x^2-y^2}$). Dans le groupe de symétrie D_{3h} , l'électron célibataire se situe dans l'orbitale d_{z^2} et les orbitales possèdent des parités telles que seule une transition $d-d$ est autorisée ($d_{x^2-y^2}, d_{xy} \rightarrow d_{z^2}$), tandis que l'autre est interdite ($d_{xz}, d_{yz} \rightarrow d_{z^2}$). De même, dans le groupe de symétrie D_{2h} , les orbitales d possèdent toutes la même parité (g). De ce fait, les quatre transitions $d-d$ sont interdites selon la règle de Laporte. Néanmoins, un phénomène vibrationnel des atomes, appelé processus vibronique, impliquant des vibrations asymétriques au niveau des liaisons cuivre–azote peut temporairement annihiler l'existence du centre d'inversion et permettre ainsi de lever l'interdiction imposée par la règle de Laporte. Dans les deux groupes ponctuels de symétrie C_{4v} et D_{3h} , la transition électronique autorisée par la règle de Laporte est donc plus intense que les autres transitions autorisées uniquement vibroniquement. Pour le groupe de symétrie D_{2h} , les transitions électronique $d-d$ sont toutes autorisées vibroniquement. La géométrie C_{2v} est elle intermédiaire entre les géométries C_{4v} et D_{3h} et traduit une distorsion du complexe qui conduit à une baisse de symétrie.

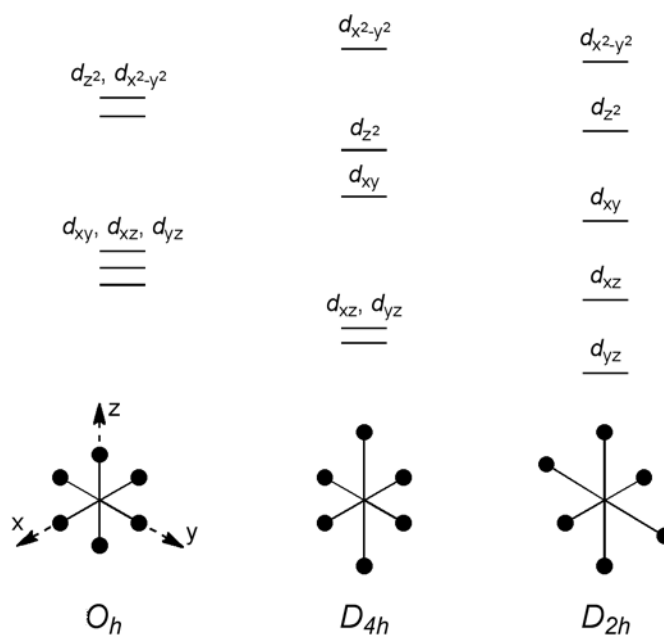


Figure 102 : Eclatement des orbitales d du cuivre selon la géométrie du complexe de type CuN_4X_2 ($\text{X} = \text{N}^-$ ou O).

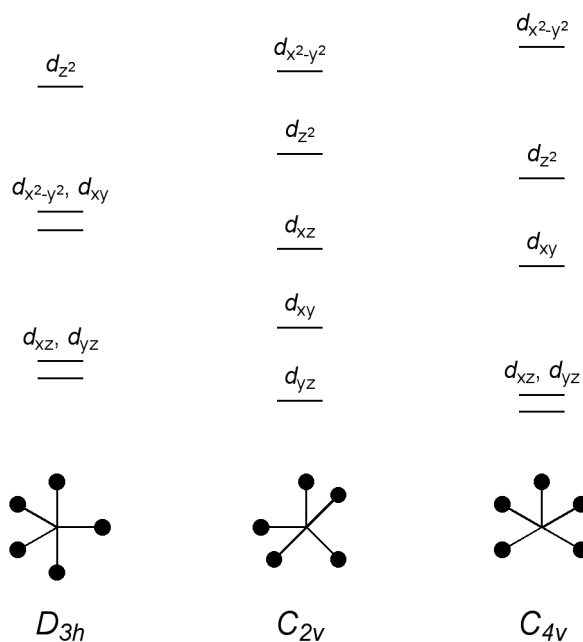


Figure 103 : Eclatement des orbitales d du cuivre selon la géométrie du complexe de type CuN_4O .

Les spectres en solution des complexes de cuivre(II) ont été enregistrés entre 200 et 1100 nm dans l'eau. Ils présentent, outre les bandes correspondant aux transitions $d-d$ situées généralement entre 450 et 1000 nm, une bande beaucoup plus intense située vers 250–400 nm qui peut être attribuée un transfert de charge des atomes d'azote vers une orbitale d du métal (Ligand to Metal Charge Transfert : LMCT).

Une étude spectrophotométrique préliminaire nous a permis de tirer les premières conclusions quant à la géométrie des complexes de cuivre considérés. Leurs spectres électroniques montrent une large bande dans la région du visible, mais à des longueurs d'onde inférieures à celles observées pour le métal libre en solution (Tableau 39). A titre d'exemple, les spectres d'absorption électronique des systèmes $\text{Cu}^{2+}/\text{DO3AAM}^{3-}$, $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI3AAM}^{3-}$ et $\text{Cu}^{2+}/\text{TE3AAM}^{3-}$ sont représentés respectivement à la Figure 104, à la Figure 105 et à la Figure 106.

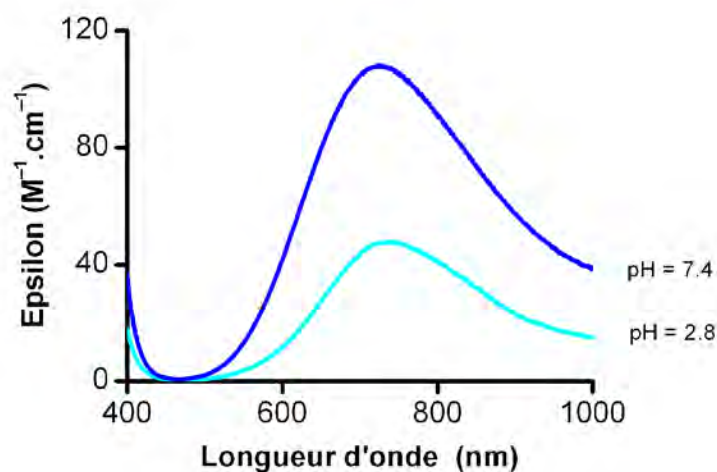


Figure 104 : Spectres d'absorption électronique du système $\text{Cu}^{2+}/\text{DO3AAM}^{3-}$ en milieu aqueux à $T = 298,2(2)$ K.

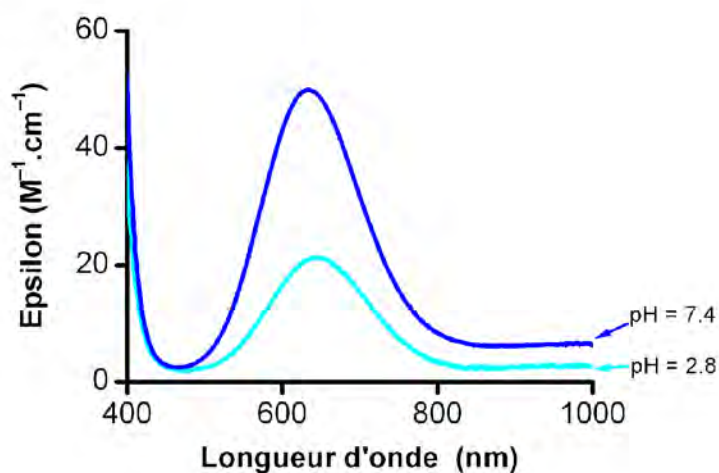


Figure 105 : Spectres d'absorption électronique du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE3AAM}^{3-}$ en milieu aqueux à $T = 298,2(2)$ K.

Le Tableau 39 regroupe les valeurs des maxima des bandes d'absorption des ligands tétraacétate et tétraacétamide complexés par Cu^{2+} avec celles de nos dérivés modèles intermédiaires triacétate/monoamide et diacétate/diacétamide, à différentes valeurs de pH.

Tableau 39 : Propriétés spectroscopiques UV-visible des complexes de cuivre étudiés en milieu aqueux à $T = 298,2(2)$ K.

	pH	Couleur	$\lambda_{\text{max}} d-d$ (nm)	ε ($\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	Réf.
$\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_5^{2+}$	7,0	turquoise	833	13	313
$\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_5^{2+}$	5,6	turquoise	815	13	
$[\text{Cu}(\text{DOTA})]^{2-}$	7,0	bleu	740	95	313
$[\text{Cu}(\text{DOTA})]^{2-}$	9,0	bleu	734	100	201
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO3AAM})]^+$	2,8	bleu	733	40	
$[\text{Cu}(\text{DO3AAM})]^-$	7,4	bleu	727	110	
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO2A2AM})]^{2+}$	2,6	bleu	727	50	
$\text{Cu}(\text{DO2A2AM})$	7,4	bleu	734	130	
$[\text{Cu}(\text{DOTAM})]^{2+}$	6,7	bleu-vert	715	80	
$[\text{Cu}(\text{DOTAM})]^{2+}$	7,4	bleu-vert	720	80	
$[\text{Cu}(\text{H}_3\text{TRITA})]^+$	2,7	bleu foncé	630	185	
$[\text{Cu}(\text{TRITA})]^{2-}$	7,4	bleu foncé	630	190	
$[\text{Cu}(\text{TRITA})]^{2-}$	9,0	bleu foncé	610	370	201
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TRI3AAM})]^+$	7,4	bleu foncé	620	220	
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TRI2A2AM})]^{2+}$	7,4	bleu foncé	626	240	
$[\text{Cu}(\text{TRITAM})]^{2+}$	6,8	bleu foncé	635	200	
$[\text{Cu}(\text{TRITAM})]^{2+}$	7,4	bleu foncé	635	220	
$\text{Cu}(\text{H}_2\text{TETA})$	9,0	bleu clair	645	70	201
$\text{Cu}(\text{HTE3AAM})$	3,0	bleu clair	644	25	
$[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$	7,4	bleu clair	634	50	
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})]^{2+}$	2,5	bleu clair	645	50	
$\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$	4,0	bleu clair	645	45	
$\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$	7,4	bleu clair	640	40	
$[\text{Cu}(\text{TETAM})]^{2+}$	7,0	bleu clair	639	35	
$[\text{Cu}(\text{TETAM})]^{2+}$	7,4	bleu clair	640	35	

Les structures cristallographiques des complexes de cuivre(II) dérivés du TETA⁴⁻ obtenues par diffraction des rayons X (Figure 55) montrent que le centre métallique est hexacoordiné par les quatre atomes d'azote du macrocycle et par deux atomes d'oxygène, les distances Cu–O, Cu–N₁ et Cu–N₂ étant toutes différentes (Tableau 24 et Tableau 25). Les complexes de cuivre(II) possèdent donc une symétrie de type D_{2h} à l'état solide et les orbitales d du cuivre possèdent toutes une énergie différente, comme le montre la Figure 102.

En série [12]aneN₄, la seule structure cristallographique mentionnée dans la littérature est celle du complexe [Cu(H₂DOTA)] qui présente un centre métallique hexacoordiné par les quatre atomes d'azote du macrocycle et par deux atomes d'oxygène avec des distances Cu–O et Cu–N identiques deux à deux (Tableau 22) donnant ainsi un complexe de géométrie octaédrique correspond à une configuration *cis*-I selon la nomenclature de Bosnich. Par rapport aux dérivés analogues du cyclame de configuration *trans*-III, la distorsion subie par le polyèdre de coordination engendre un déplacement bathochrome ainsi qu'un effet hyperchrome de la bande caractéristique de la transition $d-d$ (Figure 104). La valeur plus élevée du coefficient d'extinction molaire des complexes cycléniques à pH = 7,4, reflète une symétrie d'ordre moindre du complexe et corrèle avec la position du centre métallique au-dessus du plan moyen formé par les quatre atomes d'azote du macrocycle (Figure 52). L'intensité de la bande varie fortement en fonction du pH, en accord avec les modifications du polyèdre de coordination engendré par la protonation/déprotonation des bras acétate et la participation en milieu acide des groupes acétamide (Figure 52).

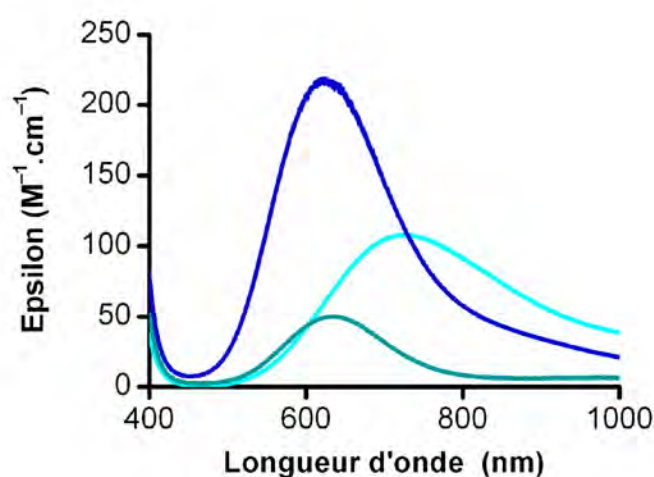


Figure 106 : Spectres d'absorption électroniques des complexes [Cu(DO3AAM)][−] (—), [Cu(TRI3AAM)][−] (—) et [Cu(TE3AAM)][−] (—), à pH = 7,4 et $T = 298,2(2)$ K.

Des effets hypsochrome et hyperchrome sont observés pour les complexes de cuivre(II) dérivés du [13]aneN₄ (Figure 106) par rapport aux deux autres séries de macrocycles. La position et l'intensité du maximum d'absorption ($\lambda_{\text{max}} = 630 \text{ nm}$; $\varepsilon = 200 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) de la bande large correspondant aux transitions $d-d$ (Tableau 39) sont caractéristiques d'une géométrie pentacoordinée de type pyramide à base carrée fortement distordue, en accord avec les données cristallographiques décrites précédemment (Figure 53 et Figure 54). Les observations spectrophotométriques ont été par la suite confortées par des études par résonance paramagnétique électronique.

III.3 Etude des complexes de cuivre(II) en solution par spectroscopie de résonance paramagnétique électronique (RPE)

Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Dr S. Brandès, ingénieur de recherche CNRS et le Dr T.-H. Vu en stage post-doctoral à l'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB).

III.3.a Principe de la spectroscopie RPE

La résonance paramagnétique électronique est une technique largement employée pour étudier des complexes de métaux de transition paramagnétiques. Elle apporte des informations sur l'environnement du métal, son mode de coordination et sa géométrie. Cette spectroscopie repose sur l'interaction entre le moment magnétique du complexe et un champ magnétique extérieur appliqué de direction fixe. L'effet de ce champ, appelé effet Zeeman électronique, sur un complexe de cuivre(II) de configuration électronique $3d^9$ et de spin électronique $S = 1/2$ est une levée de dégénérescence de l'état doublet de spin conduisant à une seule transition entre deux niveaux Zeeman ($M_s = -1/2 \rightarrow M_s = +1/2$). A la résonance, l'énergie de l'onde électromagnétique $h\nu$, s'écrit :

$$E = h\nu = g\beta H \quad (22)$$

où g représente le facteur de Landé (2,0023 pour l'électron libre), β le magnéton de Bohr ($9,274.10^{-12} \text{ J.T}^{-1}$ ou $4,66863.10^{-5} \text{ G}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et H l'intensité du champ Zeeman (également appelé champ résonant) exprimée en Gauss (G). Dans un système de symétrie axiale (*i. e.* groupe de symétrie ponctuelle D_{4h}), la réponse de la molécule n'est pas la même pour toutes

les directions du champ magnétique par rapport à celle-ci. L'hamiltonien Zeeman traduisant l'effet du champ magnétique peut alors s'écrire :

$$\mathcal{H} = [g]\beta HS = \beta[g_x H_x S_x + g_y H_y S_y + g_z H_z S_z] \quad (23)$$

avec S le spin électronique du système et $[g]$ le tenseur qui caractérisent le système étudié selon ses axes x, y, z et ses vecteurs propres. Lorsque la densité de spin est portée par un noyau dont le spin nucléaire I est non nul, ce qui est le cas du cuivre avec $I = 3/2$, il en résulte un couplage entre ce spin nucléaire et le spin électronique $1/2$ du système, appelé interaction hyperfine. Il faut donc rajouter dans l'hamiltonien de spin un terme qui tient compte de ce couplage :

$$\mathcal{H} = [g]\beta HS + S[A]\hat{I} \quad (24)$$

où $[A]$ désigne le tenseur hyperfin avec des composantes $A_x = A_y = A_{\perp}$ et $A_z = A_{\parallel}$ définies comme les constantes hyperfines qui sont homogènes à des énergies. L'hamiltonien s'écrit donc au final :

$$\mathcal{H} = g_{\parallel}\beta H_z S_z + g_{\perp}\beta(H_x S_x + H_y S_y) + A_{\parallel}I_z S_z + A_{\perp}(I_x S_x + I_y S_y) \quad (25)$$

III.3.b Caractéristiques générales des spectres RPE du cuivre(II)

Les spectres de résonance paramagnétique électronique des complexes de cuivre(II) ont été enregistrés en bande X, c'est à dire à une fréquence d'environ 9,3 GHz, dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v à 100 K. L'ajout de l'éthylène glycol permet d'améliorer l'homogénéité de la solution gelée et la qualité des spectres. Les valeurs de $p[H]^*$ mesurées dans ce milieu à l'aide d'une électrode combinée étalonnée en milieu aqueux ne tiennent pas compte de la perturbation des équilibres d'autoprotolyse de l'eau et de protonation engendrée par l'additif organique. Nous avons cependant vérifié que l'erreur induite par l'ajout de l'éthylène glycol est erreur inférieure à 0,005 unité de $p[H]$.

En solution gelée à 100 K, les spectres anisotropes de complexes cuivriques de symétrie axiale présentent une raie large associée à la composante perpendiculaire du tenseur g ($g_{\perp} \approx 2,0$) en plus de quatre raies équidistantes à des champs plus faibles, proches de 2800 G ($g_{\parallel} \approx 2,2$). La multiplicité d'ordre quatre de la composante parallèle du signal traduit le couplage de l'électron célibataire avec le spin nucléaire ($I = 3/2$) des deux isotopes naturels ^{63}Cu et ^{65}Cu . La subdivision du signal en $2I + 1$ raies correspond à l'interaction hyperfine. Ces

caractéristiques générales sont illustrées à la Figure 107 qui reproduit le spectre d'une solution gelée de perchlorate du cuivre(II).

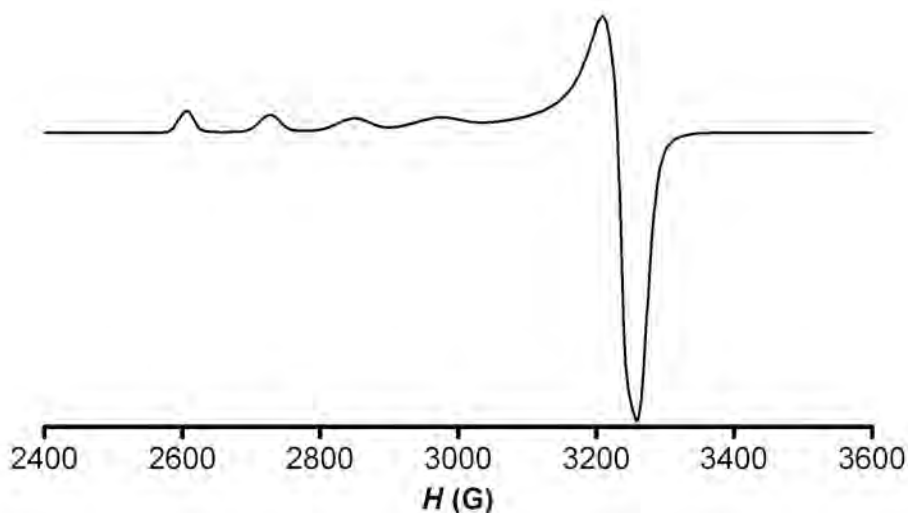


Figure 107 : Spectre RPE en bande X d'une solution gelée de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ à $p[\text{H}]^* = 5,6$ enregistré dans le mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v à $T = 100(5)$ K.

Le spectre montre une forte anisotropie, puisque les composantes parallèle ($g_{\parallel} = 2,141$) et perpendiculaire ($g_{\perp} = 2,082$) sont nettement différenciées. La bonne résolution des quatre raies associées à $g_{\parallel}$ ainsi que la largeur de la raie correspondant à $g_{\perp}$ sont dues au fait que l'interaction hyperfine dans le plan xy est beaucoup plus faible que dans la direction z.

Dans la mesure du possible, les valeurs des constantes de couplage hyperfines ($A_{\parallel}$ et $A_{\perp}$) ainsi que celles des facteurs de décomposition spectrales ($g_{\parallel}$ et $g_{\perp}$) en solution gelée des complexes de cuivre(II) présentées ci-après, ont été calculées à l'aide du logiciel de simulation spectrale Xsophe[®] développé par la société Bruker. Pour tous les complexes étudiés, les valeurs de $g_{\parallel}$ supérieures à $g_{\perp}$ indiquent que l'électron célibataire est localisé dans l'orbitale $d_{x^2-y^2}$ ($g_{\parallel} > g_{\perp} > g_e = 2,0023$) en accord avec une géométrie tétragonale du complexe de type pyramide à base carrée, pseudo-octaédrique ou plan-carrée. La morphologie spectrale nous a donc permis de confirmer la géométrie déduite des spectres UV-visible et d'explorer plus en détail l'environnement qui règne autour du centre métallique en solution gelée. Malheureusement, il ne nous a pas été possible d'enregistrer les spectres isotropes en milieu aqueux à température ambiante en raison de la trop forte absorption du rayonnement micro-onde.

Avant de discuter en détail l'ensemble des données, nous avons résumé dans le Tableau 40 les principales caractéristiques des complexes de cuivre(II) considérés dans ce travail en y ajoutant les valeurs issues de la littérature pour les trois macrocycles tétraacétate.

Tableau 40 : Données obtenues par spectroscopies d'absorption visible et RPE des complexes de cuivre étudiés et de leurs analogues.

	$p[H]^*$	$\lambda_{\max}$ (nm)	$g_{\perp}$	$g_{\parallel}$	$A_{\parallel}$ ($\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$)	Réf.
$\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_5^{2+}$	5,6	815	2,082	2,414	135	
$[\text{Cu}(\text{DOTA})]^{2-}$	9,0	734	2,062	2,300	150	201
$[\text{Cu}(\text{DOTA})]^{2-}$	7,0	740	2,061	2,300	150	313
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO3AAM})]^+$	2,8	733	2,065	2,260	145	
			2,065	2,300	137	
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO2A2AM})]^{2+}$	2,6	727	2,065	2,260	145	
			2,065	2,300	137	
$[\text{Cu}(\text{DOTAM})]^{2+}$	6,7	715	n.d.	n.d.	n.d.	
$[\text{Cu}(\text{H}_3\text{TRITA})]^+$	2,7	630	n.d.	n.d.	n.d.	
$[\text{Cu}(\text{TRITA})]^{2-}$	9,0	610	2,047	2,202	191	201
$[\text{Cu}(\text{TRITAM})]^{2+}$	6,8	635	2,050	2,205	176	
			2,050	2,247	152	
$[\text{Cu}(\text{TETA})]^{2-}$	9,0	645	2,050	2,249	168	201
$\text{Cu}(\text{HTE3AAM})$	3,0	644	2,050	2,244	153	
			2,050	2,258	132	
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})]^{2+}$	2,5	645	2,050	2,243	154	
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})]^{2+}/\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$	4,0	645	2,050	2,243	154	
			2,050	2,248	147	
			2,050	2,258	132	
$[\text{Cu}(\text{TETAM})]^{2+}$	7,0	639	2,050	2,246	156	

n. d. : non déterminé.

III.3.c Complexes dérivés du cyclène

Les spectres RPE en bande X de solutions préparées par dissolution des cristaux obtenus pour les complexes en série [12]aneN₄, à savoir $[\text{Cu}(\text{DOTAM})](\text{ClO}_4)_2$ ($p[H]^* = 6,7$), $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO2A2AM})](\text{ClO}_4)_2$ ($p[H]^* = 2,6$) et $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO3AAM})](\text{ClO}_4)$ ($p[H]^* = 2,8$) sont représentés à la Figure 108. La complexité du spectre enregistré pour l'espèce $[\text{Cu}(\text{DOTAM})](\text{ClO}_4)_2$ (Figure 108a) est due à un abaissement de la symétrie du complexe comme le montre la structure cristallographique reproduite à la Figure 52. Les six distances

Cu–O et Cu–N étant différentes (Tableau 22), trois composantes g_x , g_y et g_z peuvent être définies.

Pour les deux ligands mixtes, les spectres des systèmes $\text{Cu}^{2+}/\text{DO2A2AM}^{2-}$ (Figure 108b) et $\text{Cu}^{2+}/\text{DO3AAM}^{3-}$ (Figure 108c) traduisent la présence d'un mélange d'espèces en solution acide. L'observation d'un signal de faible intensité à mi-champ ($H = 1580$ G) correspondant à la transition interdite $\Delta M_s = 2$ associée à l'état triplet, suggère que l'une de ces espèces est de nature bimétallique, tandis que le complexe mononucléaire diprotoné est vraisemblablement la forme majoritaire. Ce résultat indique sans ambiguïté que l'espèce cristallisée n'est pas la seule forme stable en solution et que cette redistribution du cuivre est rapide (environ 2 h entre la préparation et la congélation de la solution).

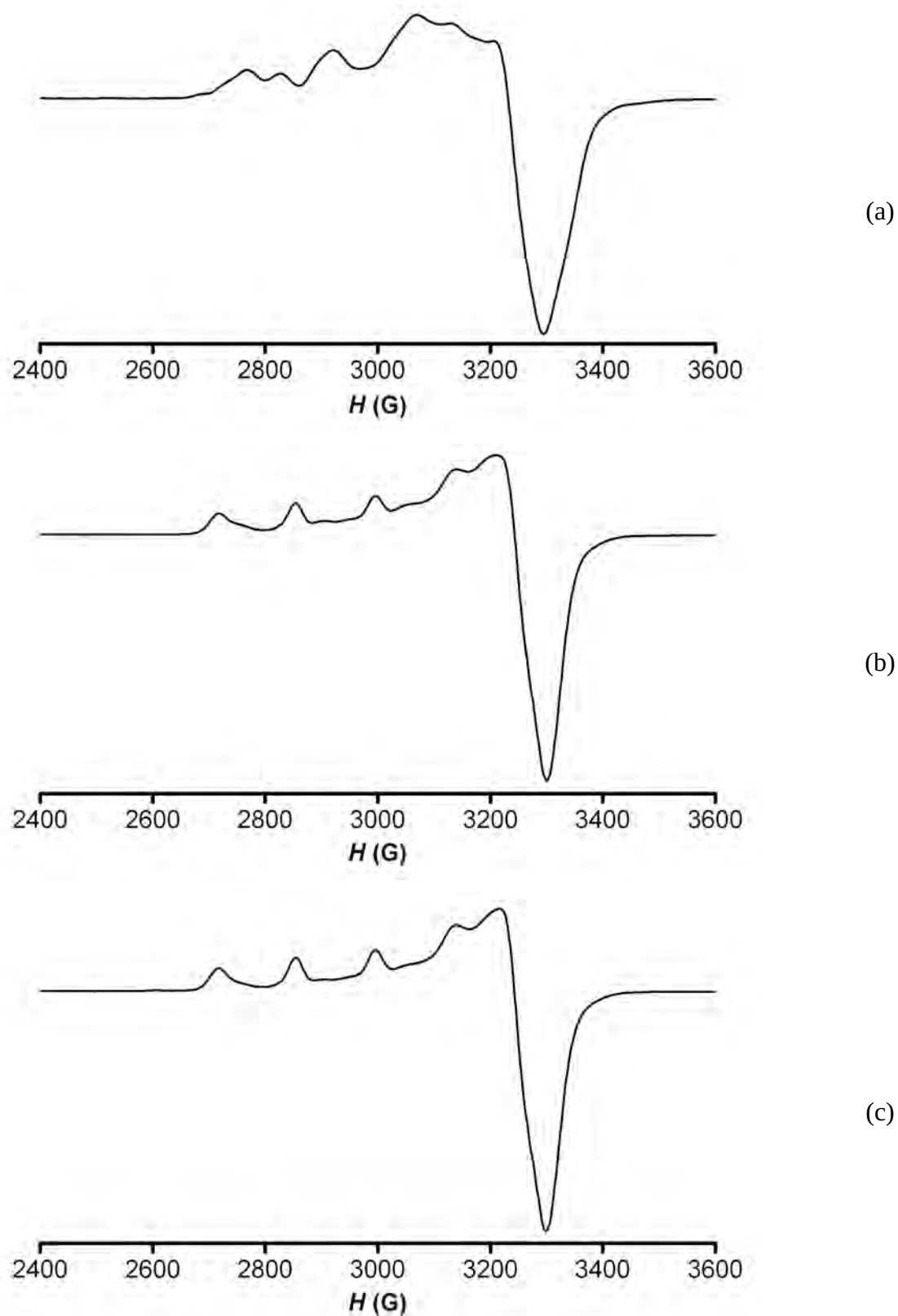


Figure 108 : Spectres RPE en bande X des complexes $[\text{Cu}(\text{DOTAM})](\text{ClO}_4)_2$ à $\text{p}[\text{H}]^* = 6,7$ (a), $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO2A2AM})](\text{ClO}_4)_2$ à $\text{p}[\text{H}]^* = 2,6$ (b) et $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO3AAM})](\text{ClO}_4)_2$ à $\text{p}[\text{H}]^* = 2,8$ (c) enregistrés en solution gelée dans le mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v à $T = 100(5)$ K.

III.3.d Complexes dérivés de la tétraamine [13]aneN₄➤ Système Cu²⁺/TRITAM

Comme pour les dérivés du cyclène, le spectre RPE en bande X du complexe [Cu(TRITAM)](ClO₄)₂ caractérisé par diffraction des rayons X (Figure 54) montre la présence en solution de deux espèces de cuivre(II) (Figure 109). Aucun signal à mi-champ n'a été observé pour ce système.

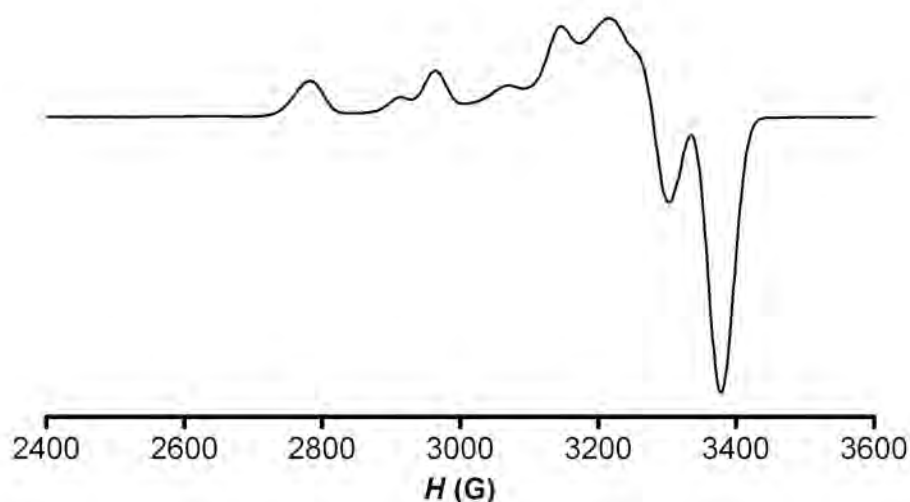


Figure 109 : Spectre RPE en bande X du complexe [Cu(TRITAM)](ClO₄)₂ à p[H]^{*} = 6,8 enregistré dans le mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v à T = 100(5) K.

Ainsi, la mise en solution de la forme cristallisée I du complexe [Cu(TRITAM)](ClO₄)₂ (Figure 110) caractérisée par diffraction des rayons X conduit à un mélange d'au moins deux espèces en solution comme le montre la Figure 109, vraisemblablement les deux isomères I et II du complexe CuL²⁺ en accord avec l'absence de signal à mi-champ.

Afin de confirmer ces premières constatations, nous avons examiné l'évolution des spectres RPE en fonction du p[H]^{*} d'une solution de complexe fraîchement préparée en mélangeant *in situ* des quantités équimolaires de Cu(ClO₄)₂ et de TRITAM (Figure 111). La morphologie spectrale et l'absence de transition interdite à mi-champ sont compatibles avec la formation exclusive de complexes mononucléaires dans toute la gamme de p[H]^{*} explorée (1,03–12,35). Le spectre enregistré à p[H]^{*} = 7,39 est en tout point similaire à celui reproduit à la Figure 109.

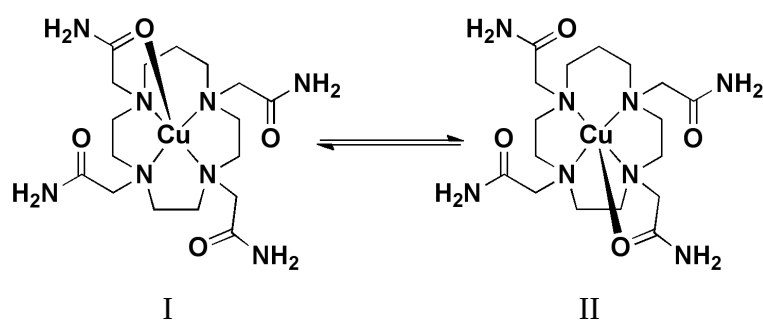


Figure 110 : Schéma de coordination probable du centre métallique pour le système Cu^{2+} /TRITAM vers $\text{pH} \approx 7$.

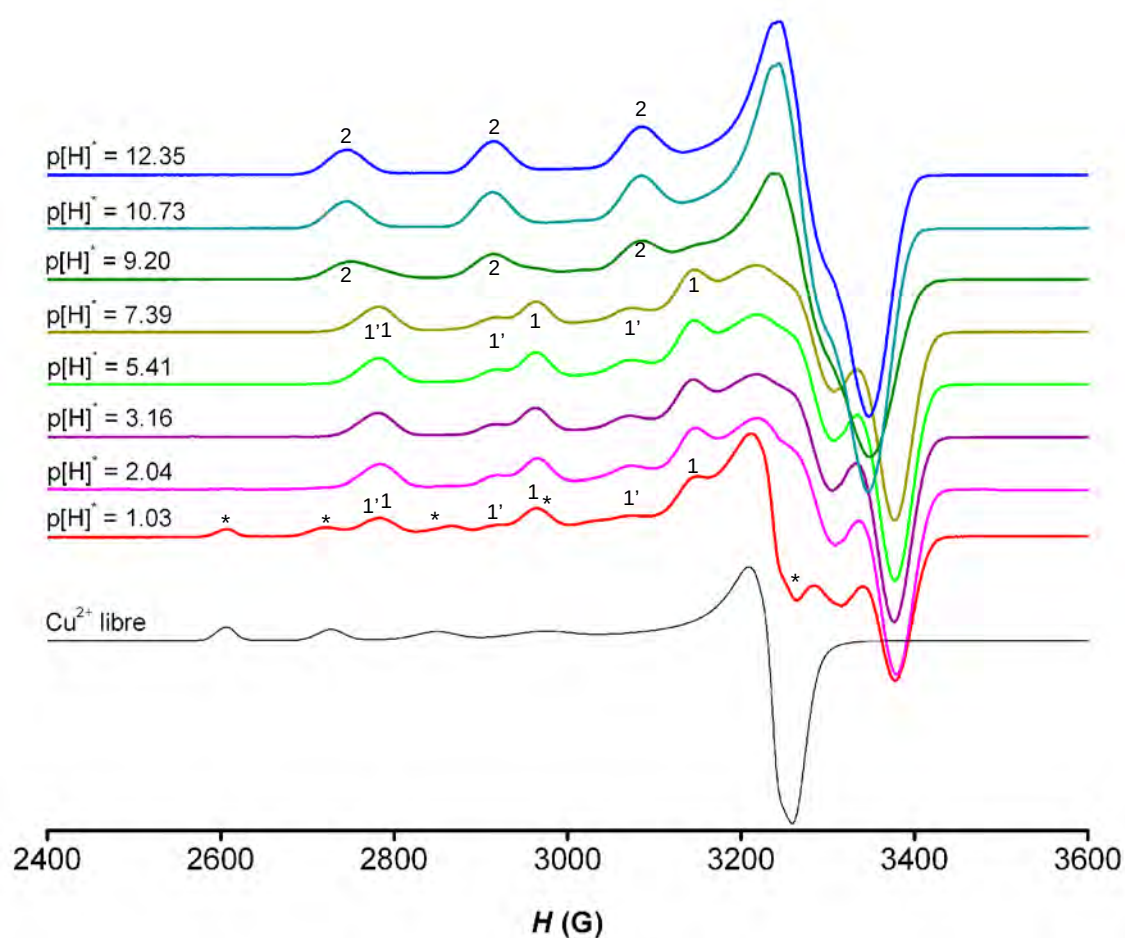


Figure 111 : Spectres RPE en bande X du système Cu^{2+} /TRITAM enregistrés en fonction du p[H]^* dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v. $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2]_{\text{tot}} = [\text{TRITAM}]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$. Les signaux marqués d'un astérisque correspondent au spectre RPE du sel métallique libre.

Les paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X des différentes espèces présentes en solution dans différentes gammes de $p[H]^*$ sont rassemblés au Tableau 41. La simplification des spectres RPE enregistrés entre $p[H]^* = 9,20$ et $12,35$ traduisant l'existence d'une espèce unique a permis de réaliser une simulation à l'aide du logiciel Xsophe[®].

Tableau 41 : Paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X du système Cu^{2+} /TRITAM en fonction du pH dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v.

N°	Espèce	$p[H]^*$	$g_{\perp} (g_x, g_y)$	$g_{//}$	$A_{//} (\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1})$
1	$[Cu(TRITAM)]^{2+}$	1,03–7,39	2,050	2,205	176
1'			2,050	2,247	152
2	$[Cu(TRITAM)OH]^+$	9,20–12,35	2,047 ; 2,064	2,245	166

$I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$.

En milieu fortement acide, au moins trois espèces coexistent à l'équilibre dont une peut être aisément attribuée à l'ion Cu^{2+} libre par analogie avec le spectre de la Figure 107. La proportion de métal non coordonné diminue fortement lorsque le $p[H]^*$ augmente et tend à disparaître dès $p[H]^* \approx 2$.

La signature spectrale des deux autres espèces présentes dans le milieu persiste entre $p[H]^* = 1,03$ et $7,39$ sans que le rapport d'intensité des raies des composantes parallèle et perpendiculaire n'évolue significativement. Ce comportement est en accord avec la proposition formulée précédemment, à savoir la coexistence en solution de deux isomères du complexe $[Cu(TRITAM)]^{2+}$ caractérisés par les valeurs $g_{//} = 2,205$ ($A_{//} = 176 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$) pour le composé majoritaire et $g_{//} = 2,247$ ($A_{//} = 152 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$) pour le minoritaire. Ainsi, le champ de ligand est plus fort dans le plan équatorial et plus faible dans la direction axiale pour la forme la plus stable, assimilée à l'isomère I (Figure 110). Au-delà de $p[H]^* = 9$, ces deux isomères ont tendance à progressivement disparaître au profit d'une nouvelle espèce qui prédomine vers $p[H]^* = 10,7$. En l'absence d'un mélange en milieu basique, le spectre a pu être entièrement simulé par le logiciel Xsophe[®] en supposant un environnement rhombique autour du cation Cu^{2+} ($g_x = 2,047$, $g_y = 2,064$, $g_z = 2,245$, $A_z = 166 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$). Le spectre d'absorption visible de cette espèce ne montre aucun déplacement de la bande $d-d$ bien qu'elle subisse un effet hypochrome important ($\lambda = 632 \text{ nm}$; $\varepsilon = 42 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) par rapport au spectre moyen des deux formes $[Cu(TRITAM)]^{2+}$ ($\varepsilon = 100 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$). La formation d'un

complexe hydrolysé de formule $[\text{Cu}(\text{TRITAM})\text{OH}]^+$ où l'anion hydroxyde occupe la position apicale à la place d'un bras acétamide peut être envisagée.

➤ Système $\text{Cu}^{2+}/\text{TRITA}^{4-}$

Le complexe cuivrique du TRITA^{4-} a été cristallisé en milieu faiblement acide sous sa forme triprotonée $[\text{Cu}(\text{H}_3\text{TRITA})](\text{ClO}_4)$ dont une vue ORTEP du cation est représentée à la Figure 53. Le centre métallique pentacoordiné selon une géométrie pyramidale à base carrée est situé hors du plan constitué par les quatre atomes d'azote, tandis qu'un atome d'oxygène du groupe carbonyle de la fonction $-\text{CO}_2\text{H}$ occupe la position apicale. La particularité de cette structure réside dans la coordination de l'un des trois bras carboxyliques protonés, alors que la fonction carboxylate adjacente ne participe pas à la chélation du cuivre.

La dissolution des cristaux dans le mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v génère une solution dont le $\text{p}[\text{H}]^*$ mesuré était de 2,7. Comme dans le cas du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TRITAM}$, le spectre RPE en solution gelée traduit la coexistence de plusieurs complexes et de ce fait n'est pas représentatif de la seule espèce cristallisée (Figure 112).

Compte tenu de la complexité du spectre entre 2700 et 3200 G (Figure 112a), au moins trois espèces différentes peuvent être dénombrées dont une correspond à un composé dinucléaire puisqu'une transition à mi-champ peut être distinguée vers 1580 G (Figure 112b). Ce résultat était inattendu dans la mesure où ce type d'espèce n'a jamais été mentionné dans la littérature pour le TRITA^{4-} ,^{217,314,315} bien que le macrocycle analogue de plus grande taille (TETA^{4-}) est connu pour former en solution des complexes binucléaires de cuivre.^{290,291,314}

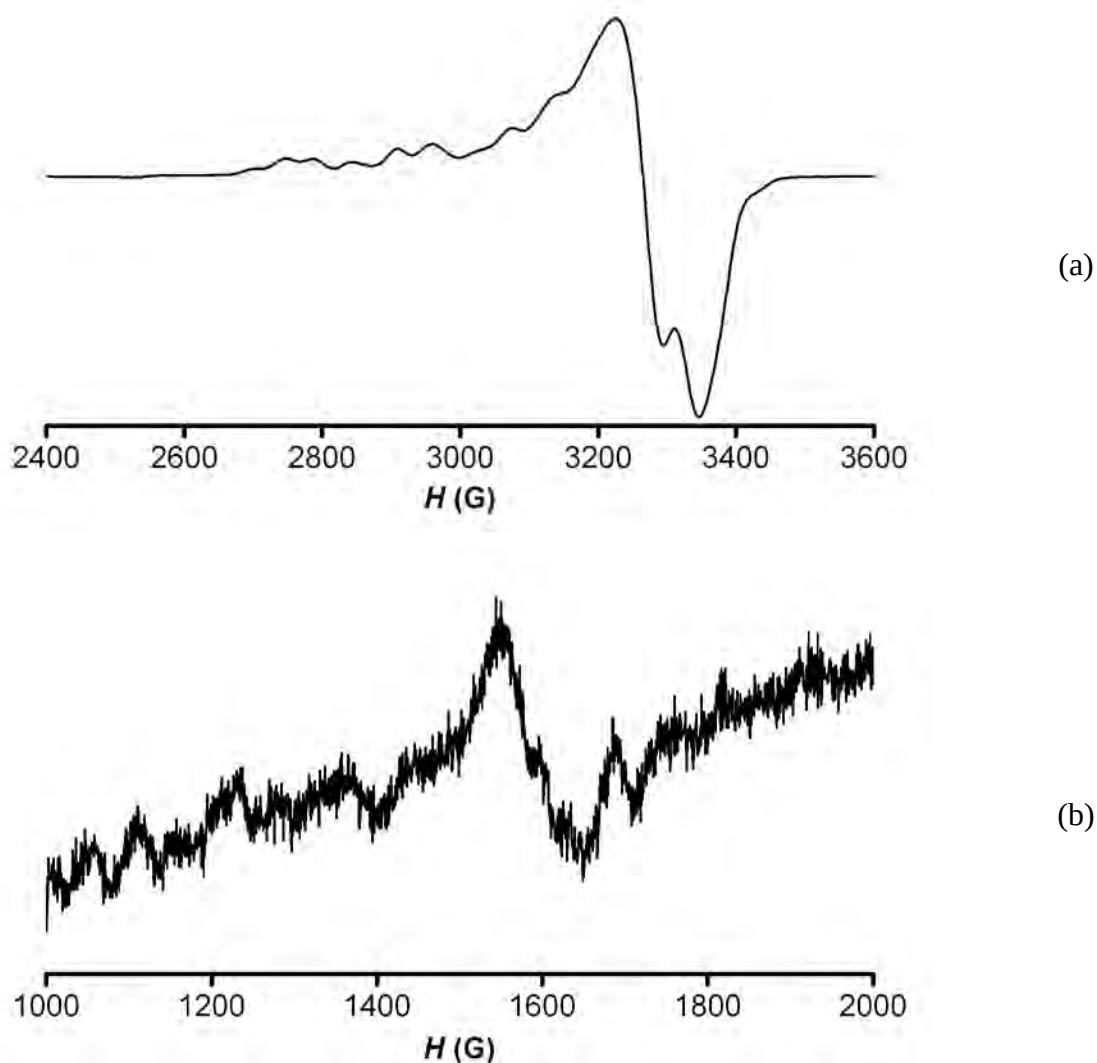


Figure 112 : Spectres RPE en bande X du complexe $[\text{Cu}(\text{H}_3\text{TRITA})](\text{ClO}_4)$ à $\text{p}[\text{H}]^* = 2,7$ enregistrés entre 2400–3600 G (a) et 1000–2000 G (b) dans le mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v à $T = 100(5)$ K.

La Figure 113 montre le diagramme de répartition des espèces mononucléaires en fonction du pH calculé à partir des valeurs des constantes de stabilité critiques préconisées par Martell et coll.¹³⁰ (Tableau 8) pour un mélange équimolaire de ligand et de cation, dont les concentrations totales sont représentatives de celles utilisées lors du titrage suivi par spectroscopie RPE (Figure 114).

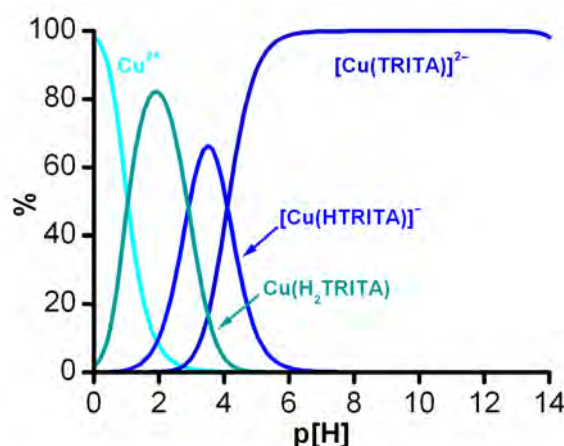


Figure 113 : Diagramme de distribution du cuivre(II) en présence d'une quantité équimolaire de ligand TRITA^{4-} calculé à partir des données thermodynamiques préconisées par Martell et coll.¹³⁰ $[\text{Cu}(\text{II})]_{\text{tot}} = [\text{TRITA}]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

En accord avec le diagramme de distribution de la Figure 113, la quasi-totalité du métal est complexée à partir de $\text{p[H]}^* = 1,3$, seules des traces de cuivre libre sont perceptibles par spectroscopie RPE. Dans ces conditions, deux espèces distinctes caractérisées par des valeurs $g_{\parallel}$ et $A_{\parallel}$ proches ($g_{\parallel} = 2,202$ et $A_{\parallel} = 175 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ pour la forme majoritaire, $g_{\parallel} = 2,250$ et $A_{\parallel} = 160 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ pour la forme minoritaire) peuvent être identifiées et assimilées aux deux isomères possibles du composé de stœchiométrie $\text{Cu}(\text{H}_2\text{TRITA})$ selon le diagramme de spéciation. Cette attribution est confortée par le rapport d'intensités constant des quatre raies de la composante parallèle jusque vers $\text{p[H]}^* = 2,6$. La morphologie spectrale se complexifie entre $\text{p[H]}^* = 1,94$ et $4,44$. En effet, trois jeux de signaux apparaissent au détriment de ceux observés en milieu fortement acide, l'intensité des raies parallèles de chaque composante étant approximativement égale vers $\text{p[H]}^* = 3$. Il convient de noter que le spectre enregistré à cette valeur du p[H]^* est très ressemblant à celui tracé directement après avoir dissous le produit isolé par cristallisation ($[\text{Cu}(\text{H}_3\text{TRITA})](\text{ClO}_4)$). L'apparition progressive des différentes espèces se traduit généralement par des déplacements du maximum des enveloppes larges recouvrant plusieurs transitions. Ainsi, les bandes situées à 2955 G ($m_s = +1/2$) et 3128 G ($m_s = -1/2$) se déplacent vers les champs forts lorsque le p[H]^* passe de $2,62$ à $2,98$. C'est précisément dans cette zone qu'apparaît l'espèce binucléaire comme en témoigne sa signature caractéristique vers 1600 G .

Les paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X des différentes espèces présentes en solution à différentes gammes de p[H]^* sont rassemblés au Tableau 42.

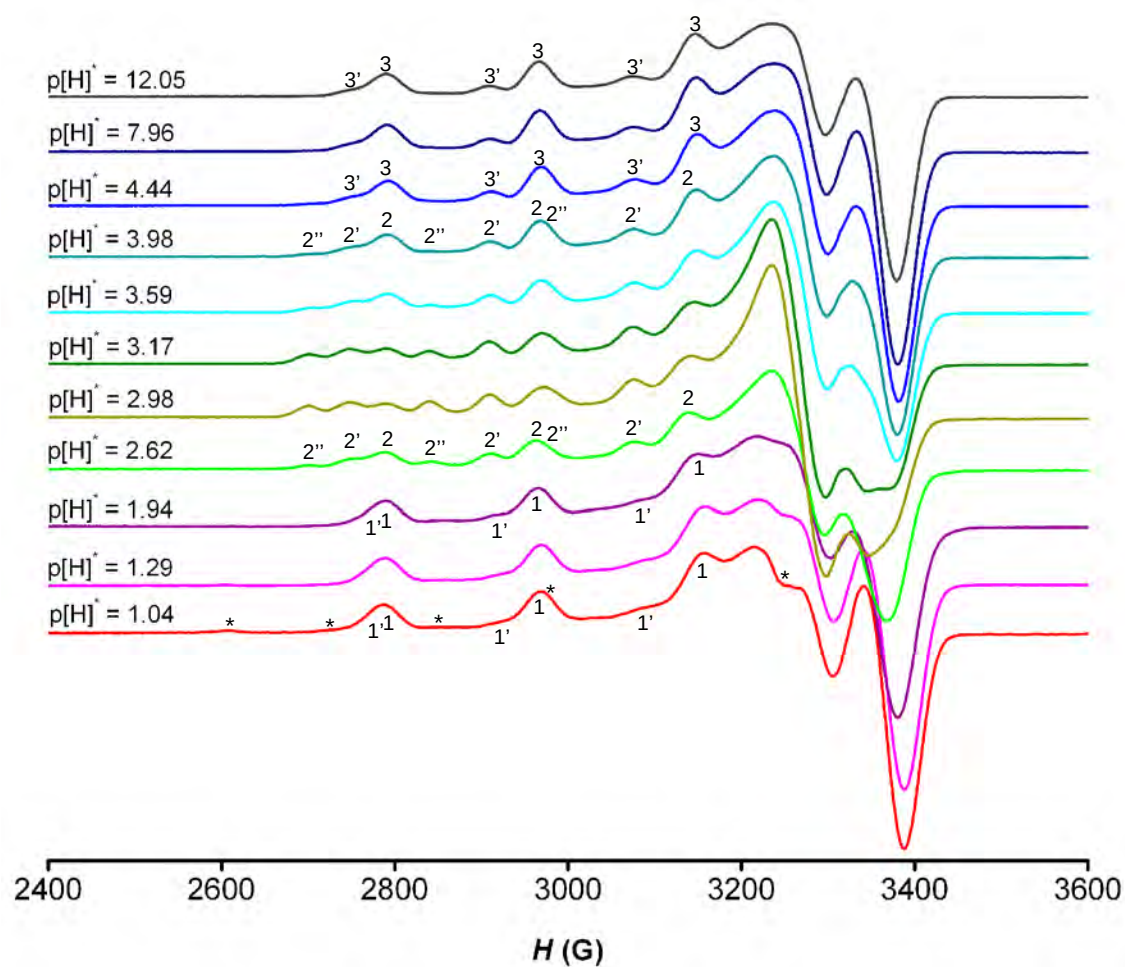


Figure 114 : Spectres RPE en bande X du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TRITA}^{4-}$ enregistrés en fonction du $p[\text{H}]^*$ dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v. $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2]_{\text{tot}} = [\text{TRITA}]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$. Les signaux marqués d'un astérisque correspondent au spectre RPE du sel métallique libre.

Tableau 42 : Paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TRITA}^{4-}$ en fonction du pH dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v.

N°	Espèce	$\text{p}[\text{H}]^*$	$g_{\perp}$	$g_{\parallel}$	$A_{\parallel} (\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1})$
1	$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TRITA})]$	1,04–2,62	2,050	2,202	175
1'			2,050	2,250	160
2	$[\text{Cu}(\text{HTRITA})]^-$	1,94–4,44	2,050	2,243	162
2'			2,050	2,315	137
3	$[\text{Cu}(\text{TRITA})]^{2-}$	3,98–12,05	2,050	2,204	174
3'			2,050	2,251	159

$I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$.

Entre $\text{p}[\text{H}]^* = 3,59$ et $4,44$ le pic correspondant aux signaux $m_s = -1/2$ poursuit son déplacement vers les champs élevés tandis que la transition interdite $\Delta M_s = 2$ subit également des perturbations, ce qui suggère l'apparition d'une nouvelle espèce dinucléaire. Globalement, cinq voire six espèces différentes peuvent coexister dans cette étroite gamme de $\text{p}[\text{H}]^*$ où les groupes carboxyliques se déprotonent. En effet, selon le diagramme de répartition, nous observons un mélange des espèces $\text{Cu}(\text{H}_2\text{TRITA})$, $[\text{Cu}(\text{HTRITA})]^-$ et $[\text{Cu}(\text{TRITA})]^{2-}$ en faible proportion. Sachant que chacune d'elles peut exister sous la forme de deux isomères pentacoordinés suivant le point d'ancrage du bras lié au cation Cu^{2+} (amine d'un enchaînement $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ou $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2)_2$), la complexité des spectres RPE s'explique aisément. En revanche, la formation de complexes dinucléaire était imprévisible. Au-delà de $\text{p}[\text{H}]^* = 4$, la situation se simplifie, puisque seuls les deux isomères du composé $[\text{Cu}(\text{TRITA})]^{2-}$ sont détectés, en accord avec les données thermodynamiques et spectrophotométriques ($\lambda = 612 \text{ nm}$; $\varepsilon = 80 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et n'évolue plus jusqu'à $\text{p}[\text{H}]^* = 12$, excluant la formation d'un complexe hydrolysé $[\text{Cu}(\text{TRITA})\text{OH}]^{3-}$ comme suggéré par Clarke et coll.²¹⁷

Les facteurs de décomposition spectrale pour la forme majoritaire de l'espèce $[\text{Cu}(\text{TRITA})]^{2-}$ ($g_{\parallel} = 2,204$ et $A_{\parallel} = 174 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$) indiquent un champ de ligand dans le plan équatorial plus fort que celui créé par l'isomère mineur ($g_{\parallel} = 2,251$ et $A_{\parallel} = 159 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$) comme observé précédemment pour $\text{Cu}(\text{H}_2\text{TRITA})$ et $[\text{Cu}(\text{TRITAM})]^{2+}$, suggérant une protonation des bras non coordonnés. Ainsi, le schéma de protonation du complexe $[\text{Cu}(\text{H}_3\text{TRITA})]^+$ tel qu'il a été caractérisé par radiocristallographie n'existe

vraisemblablement pas en solution et serait stabilisé à l'état solide par un réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires.

➤ Système $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI2A2AM}^{2-}$

Aucun cristal de qualité suffisante pour une caractérisation par diffraction des rayons X n'a pu être obtenu pour les complexes de cuivre(II) dérivés des ligands mixtes acétate/acétamide. Néanmoins, nous avons démontré précédemment par différentes caractérisations spectroscopiques (DRX, UV-visible) que les espèces de références tétraacétate et tétraacétamide incorporant une tétraamine à 13 atomes présentent une coordination de cinq avec l'ion métallique Cu^{2+} . La spectroscopie par RPE quant à elle nous a permis de mettre en évidence la coexistence de plusieurs isomères en solution suivant le point d'ancrage du bras lié au cation Cu^{2+} .

Le ligand modèle TRI2A2AM^{2-} est celui qui peut présenter le plus grand nombre de coordinations différentes. La Figure 115 illustre les quatre conformations possibles du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI2AAM}^{2-}$.

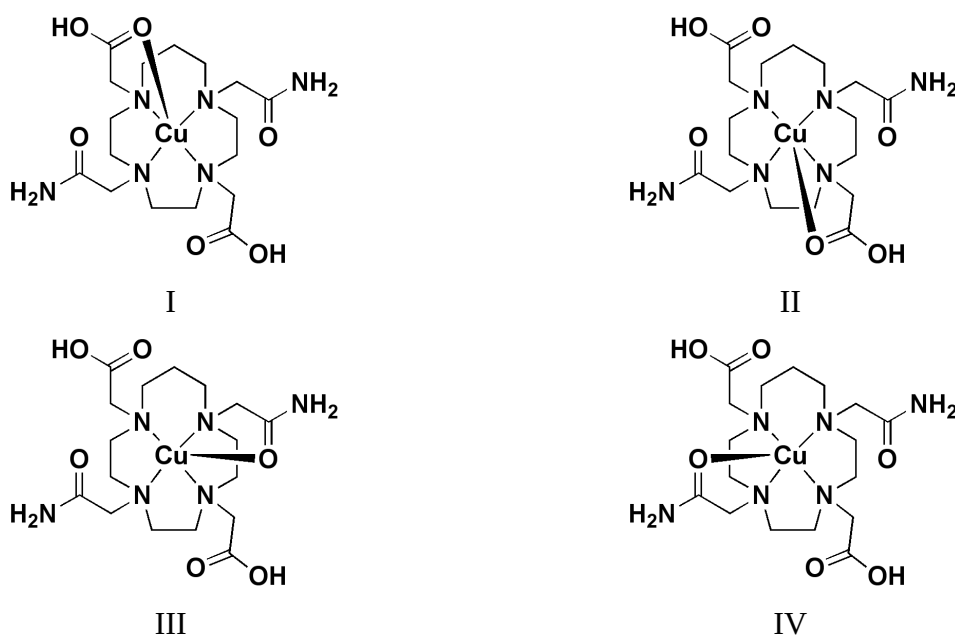


Figure 115 : Schéma de coordination probable du centre métallique pour le système $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI2AAM}^{2-}$.

De ce fait, la caractérisation des différentes espèces en solution devient très difficile. Ce grand nombre de possibilités de coordination explique en partie l'observation de plusieurs multiplicités d'ordre quatre lors du titrage par RPE (Figure 116). L'absence de transition à mi-

champ dans toute la gamme de $p[H]^*$ explorée (1,03–12,37) est significative de la formation exclusive de complexes de cuivre(II) mononucléaires.

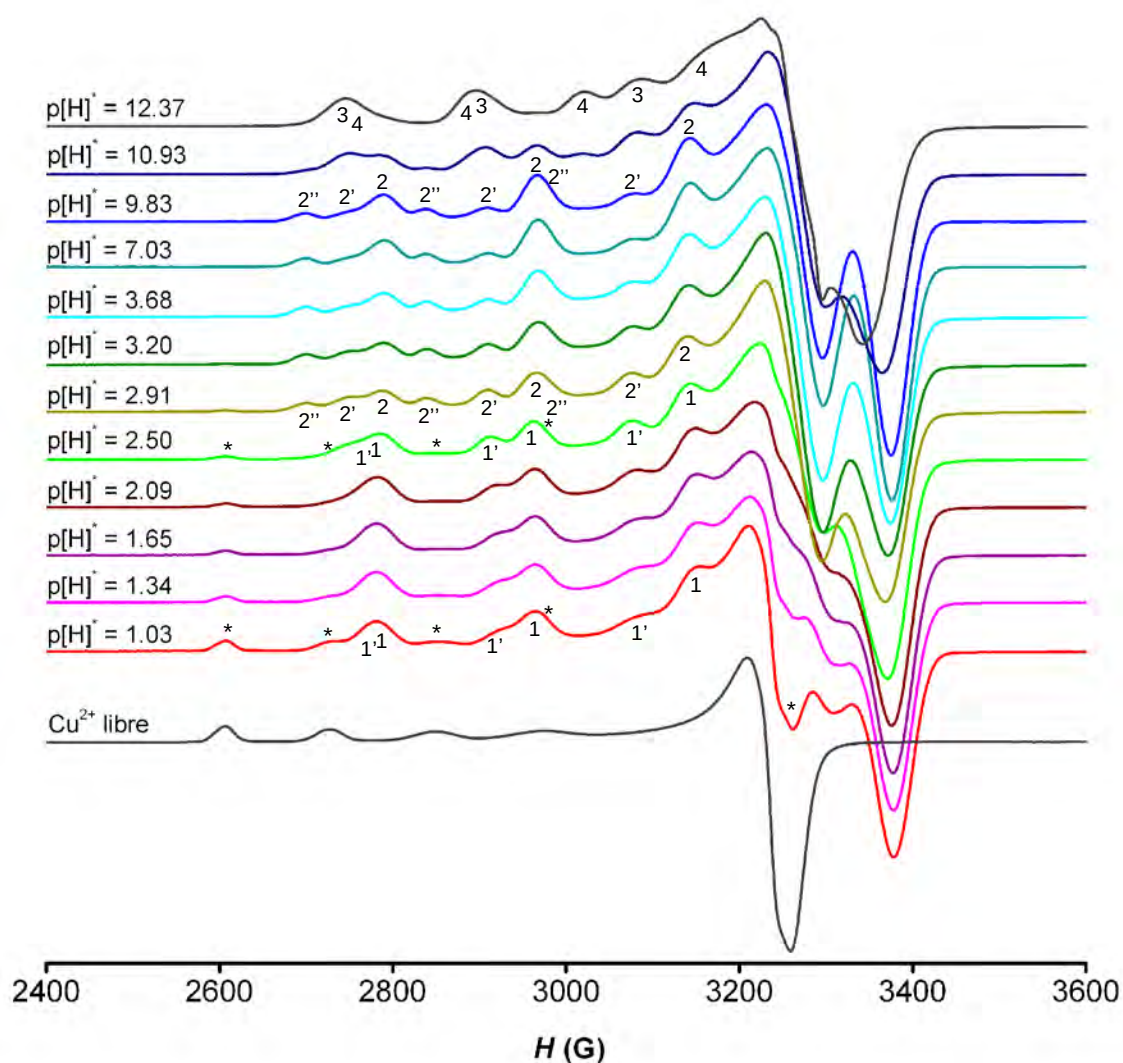


Figure 116 : Spectres RPE en bande X du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI2A2AM}^{2-}$ enregistrés en fonction du $p[H]^*$ dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v. $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2]_{\text{tot}} = [\text{TRI2A2AM}]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$. Les signaux marqués d'un astérisque correspondent au spectre RPE du sel métallique libre.

La Figure 117 montre le diagramme de répartition des espèces mononucléaires en fonction du pH calculé à partir des valeurs des constantes de stabilité déterminées dans ce travail (Tableau 35).

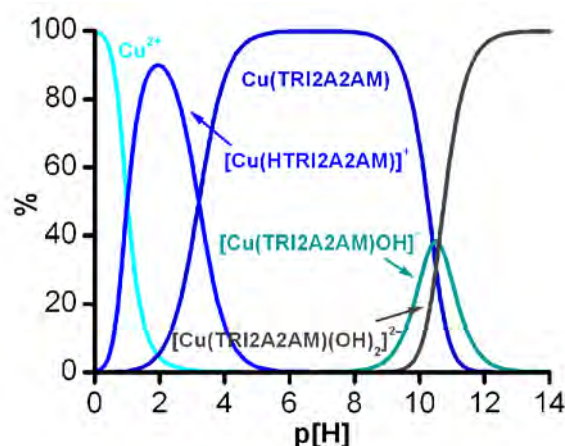


Figure 117 : Diagramme de distribution du cuivre(II) en présence d'une quantité équimolaire de ligand TRI2A2AM^{2-} . $[\text{Cu(II)}]_{\text{tot}} = [\text{TRI2A2AM}]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

En accord avec le diagramme de distribution de la Figure 117, la signature spectrale attribuée à l'ion Cu^{2+} (*) libre par analogie avec le spectre de la Figure 107 présente une grande intensité en milieu fortement acide et tend à disparaître lentement, vers $\text{p[H]}^* \approx 3$. D'après cette étude par spectroscopie RPE, deux espèces distinctes caractérisées par des valeurs $g_{\parallel}$ et $A_{\parallel}$ proches ($g_{\parallel} = 2,204$ et $A_{\parallel} = 170 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ pour la forme majoritaire, $g_{\parallel} = 2,250$ et $A_{\parallel} = 160 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ pour la forme minoritaire) peuvent être identifiées et assimilées aux deux isomères possibles du composé de stœchiométrie $[\text{Cu(HTRI2A2AM)}]^+$ selon le diagramme de distribution des espèces. Dans la suite du titrage, la morphologie spectrale se complexifie entre $\text{p[H]}^* = 2,91$ et $9,83$. L'attribution des signaux fait apparaître plusieurs isomères des différents composés de stœchiométrie $[\text{Cu(HTRI2A2AM)}]^+$ et Cu(TRI2A2AM) , en accord avec les données thermodynamiques. Les données spectrophotométriques ne montrent pas d'évolution de la bande $d-d$ sur cette gamme de p[H]^* ($\lambda = 620 \text{ nm}$; $\varepsilon = 100 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$). Néanmoins, la signature spectrale des deux isomères de l'espèce $[\text{Cu(HTRI2A2AM)}]^+$ persiste jusqu'à $\text{p[H]}^* = 3,68$. Puis entre $\text{p[H]}^* = 3,68$ et $9,83$ où les groupes carboxylate sont déprotonés, l'espèce majoritaire, selon le diagramme de spéciation, est le complexe Cu(TRI2A2AM) sachant qu'elle peut exister sous la forme de quatre isomères pentacoordinés suivant le point d'ancrage du bras lié au cation Cu^{2+} . Ainsi, la complexité des spectres RPE s'explique aisément. Seuls trois isomères du composé Cu(TRI2A2AM) sont détectés et les rapports d'intensités sont constants. L'apparition progressive des différentes espèces se traduit également par des déplacements du maximum des enveloppes larges recouvrant plusieurs transitions. Ainsi, les bandes situés à 2950 G ($m_s = +1/2$) et 3123 G ($m_s =$

$-1/2$) se déplacent vers les champs forts lorsque le $p[H]^*$ passe de 2,50 à 2,91. C'est dans cette zone qu'apparaît l'espèce $Cu(TRI2A2AM)$ en accord avec les données thermodynamiques.

Au delà de $p[H]^* = 10$, les trois, voire quatre isomères possibles ont tendance à progressivement disparaître au profit de deux nouvelles espèces qui prédominent en milieu fortement basique ($p[H]^* = 12,37$). Le spectre d'absorption visible de cette combinaison d'espèces montre un déplacement de la bande $d-d$ et subit un effet hypochrome important ($\lambda = 645 \text{ nm}$; $\varepsilon = 45 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) par rapport au spectre moyen des formes $Cu(TRI2A2AM)$ ($\lambda = 612 \text{ nm}$; $\varepsilon = 105 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$; $p[H]^* = 7,03$). D'après nos données thermodynamiques (Figure 117), la formation de complexes hydrolysés de formule $[Cu(TRI2A2AM)OH]^-$ et $[Cu(TRI2A2AM)(OH)_2]^{2-}$ peut être envisagée. Ce comportement est en accord avec la coexistence en solution de deux espèces hydrolysées caractérisées par les valeurs $g_{//} = 2,244$ ($A_{//} = 157 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$) pour le composé majoritaire et $g_{//} = 2,277$ ($A_{//} = 136 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$) pour le minoritaire. En présence d'un mélange d'espèces dans toute la gamme de $p[H]^*$ explorée (1,03–12,37), aucun spectre n'a pu être entièrement simulé par le logiciel Xsophe® et permettre de différencier les tenseurs g_x et g_y . Seules les valeurs de décomposition spectrale $g_{\perp}$, $g_{//}$ et $A_{//}$ en solution gelée sont présentées au Tableau 43.

Tableau 43 : Paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X du système $Cu^{2+}/TRI2A2AM^{2-}$ en fonction du pH dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v.

N°	Espèce	$p[H]^*$	$g_{\perp}$	$g_{//}$	$A_{//} (\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1})$
1	$[Cu(HTRI2A2AM)]^+$	1,03–3,68	2,050	2,204	170
1'			2,050	2,250	160
2	$[Cu(TRI2A2AM)]$	2,50–10,93	2,050	2,203	173
2'			2,050	2,251	160
2''			2,050	2,316	136
3	$[Cu(TRI2A2AM)OH]^-$	10,93–12,37	2,050	2,242	157
4	$[Cu(TRI2A2AM)(OH)_2]^{2-}$	10,93–12,37	2,050	2,281	136

$I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$.

➤ Système $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI3AAM}^{3-}$

Le mode de coordination observé pour les autres systèmes, s'applique également pour l'espèce mixte triacétate/monoamide. Les ligands de référence TRITA^{4-} et TRITAM qui présentent une plus grande symétrie que nos ligands modèles, peuvent prétendre former deux conformations structurales différentes, alors que pour le TRI3AAM^{3-} et le TRI2A2AM^{2-} , le nombre sera respectivement porté à trois et quatre. Il est à rappeler que pour le système $\text{Cu}^{2+}/\text{TRITA}^{4-}$, un nombre supérieur d'espèces en milieu acide ayant été attribuées à la formation d'espèces binucléaires a été observé (Figure 112 et Figure 114).

La Figure 118 montre le diagramme de répartition des espèces mononucléaires en fonction du pH calculé à partir des valeurs des constantes de stabilité déterminées dans ce travail (Tableau 35). L'absence de transition à mi-champ dans toute la gamme de p[H]^* explorée (1,20–12,41) est significative de la formation exclusive de complexes de cuivre(II) mononucléaires, en accord avec nos données thermodynamiques.

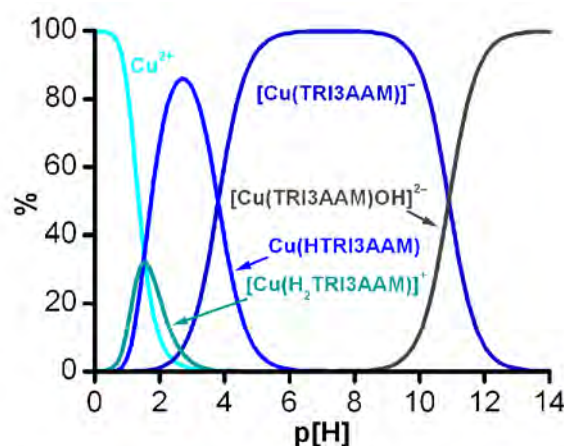


Figure 118 : Diagramme de distribution du cuivre(II) en présence d'une quantité équimolaire de ligand TRI3AAM^{3-} . $[\text{Cu(II)}]_{\text{tot}} = [\text{TRI3AAM}]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

Afin de confirmer nos constatations pour la famille de ligands $[\text{13}]_{\text{aneN}_4}$ incorporant l'ion Cu^{2+} , l'évolution des spectres RPE en fonction du p[H]^* d'une solution de complexe fraîchement préparée en mélangeant *in situ* des quantités équimolaires de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ et de TRI3AAM^{3-} a été interprétée (Figure 119). Les paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X des différentes espèces présentes en solution à différentes gammes de p[H]^* sont rassemblés au Tableau 44.

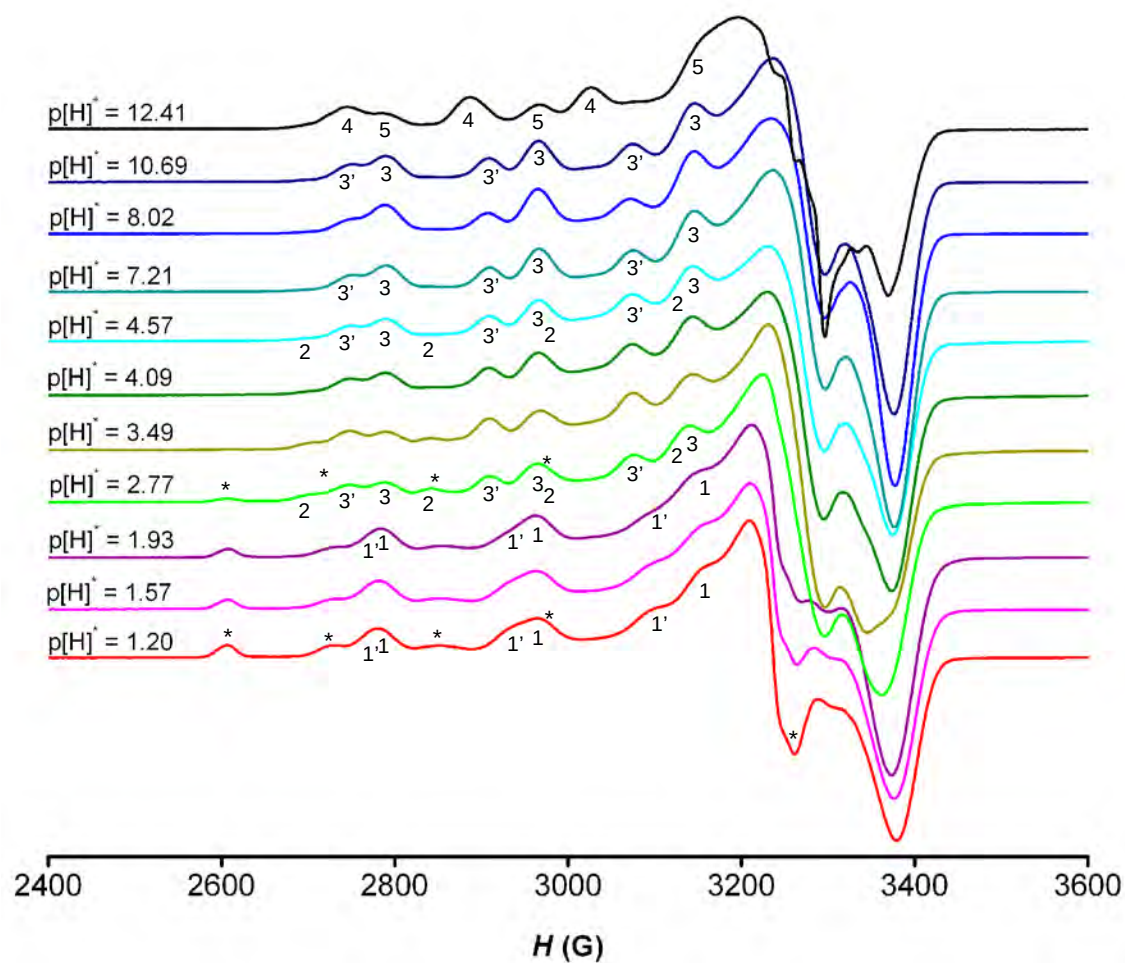


Figure 119 : Spectres RPE en bande X du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI3AAM}^{3-}$ enregistrés en fonction du $\text{p}[\text{H}]^*$ dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v. $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2]_{\text{tot}} = [\text{TRI3AAM}]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$ $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$. Les signaux marqués d'un astérisque correspondent au spectre RPE du sel métallique libre.

Tableau 44 : Paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI3AAM}^{3-}$ en fonction du pH dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v.

N°	Espèce	p[H]^*	$g_{\perp}$	$g_{\parallel}$	$A_{\parallel} (\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1})$
1	$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TRI3AAM})]^+$	1,20–2,77	2,050	2,207	175
1'			2,050	2,232	162
2	$[\text{Cu}(\text{HTRI3AAM})]$	1,93–4,57	2,050	2,203	175
3	$[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]^-$	2,77–10,69	2,050	2,251	160
3'			2,050	2,313	136
4	$[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})\text{OH}]^{2-}$	12,41	2,050	2,203	175
5	$[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})(\text{OH})_2]^{3-}$		2,050	2,277	136

$I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$.

En milieu fortement acide, au moins trois espèces coexistent en équilibre dont une peut être aisément attribuée à l'ion Cu^{2+} libre (*) par analogie avec le spectre de la Figure 107. La signature spectrale des deux autres espèces présentes dans le milieu n'est pas perturbée et tend à disparaître dès $\text{p[H]}^* \approx 2$. Par la suite, la morphologie spectrale se modifie pour se complexifier à $\text{p[H]}^* = 2,77$. L'apparition de différentes espèces se traduit par un éclatement des composantes spectrales. En effet, trois jeux de signaux apparaissent en supplément de celui attribué à l'ion Cu^{2+} libre (*), et le rapport d'intensité des raies des composantes parallèle et perpendiculaire de ces complexes de cuivre évolue significativement. Ainsi, l'intensité des bandes situées à 2700 G ($m_s = +3/2$) et 2830 G ($m_s = -1/2$) de l'espèce 2 diminue progressivement avec l'augmentation du p[H]^* pour tendre à disparaître vers $\text{p[H]}^* = 4,57$. Le rapport d'intensité entre la bande située à 2740 G ($m_s = +3/2$) de l'espèce 3' et la bande de l'espèce 3 située à 2780 G ($m_s = +3/2$) fluctue en fonction du p[H]^* . Ce rapport est supérieur à 1 entre $\text{p[H]}^* = 2,77$ et 3,49 pour devenir inférieur à 1 de $\text{p[H]}^* = 4,10$ à 10,69. Globalement, deux espèces $\text{Cu}(\text{HTRI3AAM})$ et $[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]^-$ avec des stœchiométries différentes peuvent coexister dans cette étroite gamme de p[H]^* (2,77–4,57) en accord avec les données thermodynamiques. Au delà de $\text{p[H]}^* = 4,57$ où les groupes carboxyliques sont déprotonés, l'espèce majoritaire $[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]^-$ peut exister sous la forme de trois isomères pentacoordinés suivant le point d'ancrage du bras lié au cation Cu^{2+} . Les facteurs de décomposition spectrale pour la forme majoritaire de l'espèce avec une stœchiométrie ML ($g_{\parallel} = 2,207$ et $A_{\parallel} = 175 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$) indiquent un champ de ligand dans le plan équatorial plus

fort que celui créé par l'isomère mineur ($g_{\parallel} = 2,251$ et $A_{\parallel} = 160 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$), comme observé précédemment pour les complexes $[\text{Cu}(\text{TRITAM})]^{2+}$, $\text{Cu}(\text{H}_2\text{TRITA})$ et $[\text{Cu}(\text{TRITA})]^{2-}$.

A $\text{p}[\text{H}]^* = 12,41$, le spectre d'absorption visible du milieu réactionnel montre un déplacement de la bande $d-d$ et subit un effet hypochrome non négligeable ($\lambda = 630 \text{ nm}$; $\varepsilon = 75 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) par rapport au spectre moyen des formes $[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]^-$ ($\lambda = 620 \text{ nm}$; $\varepsilon = 105 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$; $\text{p}[\text{H}]^* = 7,21$). La formation de complexes hydrolysés de formule $[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})\text{OH}]^{2-}$ et $[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})(\text{OH})_2]^{3-}$ est envisagée.

III.3.e Complexes dérivés du cyclame

Les spectres RPE en bande X de solutions préparées par dissolution des cristaux isolés pour les complexes en série [14]aneN₄, à savoir $\text{Cu}(\text{HTE3AAM})$, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})]^{2+}$, $\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$ et $[\text{Cu}(\text{TETAM})]^{2+}$ ont été enregistrés. Parallèlement, les spectres RPE en bande X de solutions de complexes fraîchement préparées en mélangeant *in situ* des quantités équimolaires de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ et de ligands modèles TE3AAM^{3-} , TE2A2AM^{2-} ou ceux de référence TETA^{4-} , TETAM ont été enregistrés en fonction du $\text{p}[\text{H}]^*$ pour tenter de visualiser les changements de coordination observés avec le ligand mixte TE2A2AM incorporant le cuivre(II). Les titrages suivis par spectroscopie RPE ont été réalisés dans les conditions d'un titrage potentiométrique classique ($I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$). Le spectre UV-visible de chaque solution en fonction du $\text{p}[\text{H}]^*$ a également été enregistré. Pour chaque système, une seule bande de transition $d-d$ large et dissymétrique a systématiquement été observée. Les valeurs des maxima des bandes d'absorption varient légèrement au cours du titrage tandis que les coefficients d'extinction molaire présentent une forte décroissance en milieu fortement basique. Les déplacements mineurs des maxima d'absorption traduisent de faibles modifications du champ de ligand des complexes au cours du titrage tandis que les très faibles valeurs des coefficients d'extinction molaire ($\varepsilon = 15\text{--}40 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) sont compatibles avec des structures centro symétriques caractéristiques de géométries octaédriques distordues par élongation selon l'axe N–Cu–N ou O–Cu–O.

➤ Système Cu^{2+} /TETAM

Le spectre RPE en bande X du complexe $[\text{Cu}(\text{TETAM})](\text{ClO}_4)_2$ caractérisé par diffraction des rayons X est illustré à la Figure 120. Le spectre anisotrope observé en solution gelée est typique d'un complexe cuivrique de symétrie axiale.

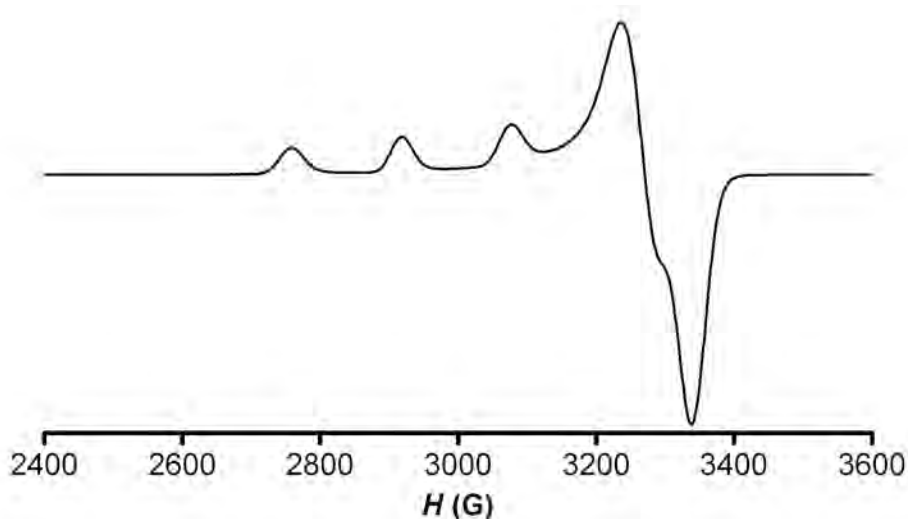


Figure 120 : Spectre RPE en bande X du complexe $[\text{Cu}(\text{TETAM})](\text{ClO}_4)_2$ à $\text{p}[\text{H}]^* = 7,0$ enregistré dans le mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v à $T = 100(5)$ K.

Par la suite, l'enregistrement des spectres RPE en bande X du système de référence Cu^{2+} /TETAM (Figure 121) en fonction du $\text{p}[\text{H}]^*$ dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v a été réalisé dans les mêmes conditions. La morphologie spectrale correspond à la formation de complexes mononucléaires. De plus, l'absence de la bande à mi-champ vers 1600 G permet de confirmer l'absence de complexe binucléaire dans les conditions étudiées.

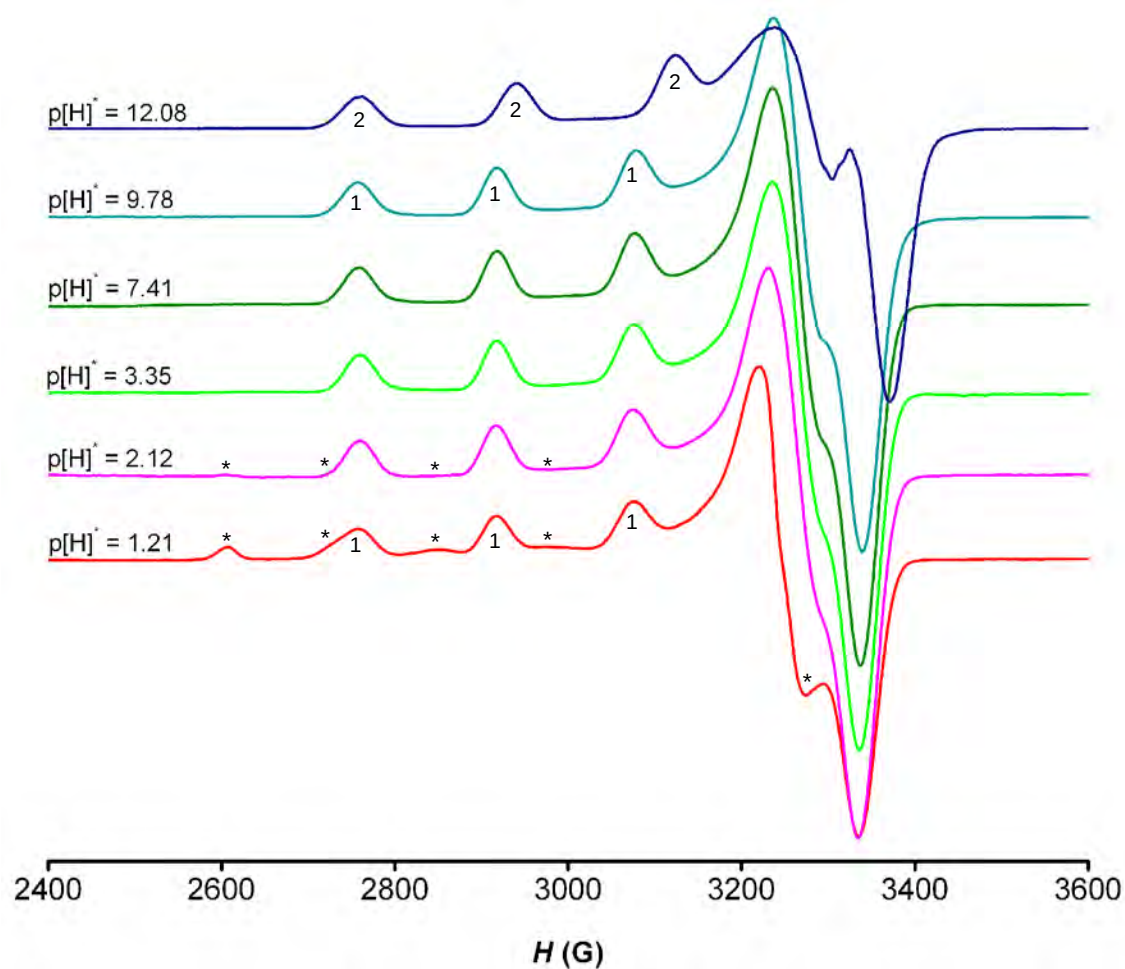


Figure 121 : Spectres RPE en bande X du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TETAM}$ enregistrés en fonction du $\text{p}[\text{H}]^*$ dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v. $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2]_{\text{tot}} = [\text{TETAM}]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$. Les signaux marqués d'un astérisque correspondent au spectre RPE du sel métallique libre.

L'étude montre une évolution des spectres RPE en bande X en fonction du $\text{p}[\text{H}]^*$ relativement simple. En première approche, nous observons la présence de sels métalliques libres (*) pour une valeur de $\text{p}[\text{H}]^*$ inférieure à 3,35. L'évolution de la stabilité des complexes de cuivre(II) croît dans l'ordre $\text{TETA}^{4-} > \text{TETAM}$ (Tableau 8). Ce résultat est cohérent avec les valeurs des constantes β_{110} et l'observation de cuivre(II) libre en solution aux valeurs de $\text{p}[\text{H}]^*$ acide pour le système $\text{Cu}^{2+}/\text{TETAM}$ présentant une valeur $\log \beta_{110}$ inférieure au système $\text{Cu}^{2+}/\text{TETA}^{4-}$ (Figure 122).

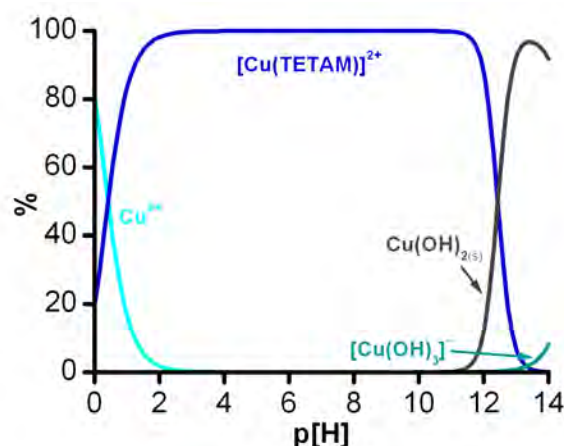


Figure 122 : Diagramme de distribution du cuivre(II) en présence d'une quantité équimolaire de ligand TETAM. $[\text{Cu(II)}]_{\text{tot}} = [\text{TETAM}]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

Au cours du titrage, il n'est observé qu'une seule espèce prédomine entre $\text{p[H]}^* = 2,12$ et $9,78$ (Figure 121) en accord avec les données thermodynamiques (Figure 122). Cette espèce n'est autre que le complexe $[\text{Cu(TETAM)}]^{2+}$ que l'on a pu confirmer par l'obtention de cristaux bleu et vert (Tableau 21) dont le spectre enregistré à $\text{p[H]}^* = 7,0$ (Figure 120) est en tout point similaire à ceux enregistrés entre $\text{p[H]}^* = 2,12$ et $9,78$. La résolution des structures cristallographiques a révélé des conformations similaires à celle de la littérature obtenue en milieu sulfate.¹⁸⁴ De même, les valeurs des tenseurs $g_{\parallel} > g_{\perp} > 2,0$ pour les différentes espèces, confirment la localisation de l'électron célibataire dans l'orbitale $d_{x^2-y^2}$ et une géométrie tétragonale de type pyramidale à base carrée plus ou moins distordue.

Une grande particularité a été observée en milieu fortement basique (Figure 121). Le spectre RPE enregistré à $\text{p[H]}^* = 12,08$ présente une toute autre allure. Sa constante de couplage $A_{\parallel}$ augmente et son tenseur $g_{\parallel}$ diminue ce qui indique une augmentation du champ de ligand équatorial et un basculement des axes (Tableau 45). De même, des couplages hyperfins sont observés dans la région de la composante perpendiculaire. L'enregistrement du spectre d'absorption visible montre un fort déplacement de la bande $d-d$ ainsi qu'un effet hypochrome important ($\lambda = 565 \text{ nm}$; $\varepsilon = 15 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) par rapport au spectre de la forme $[\text{Cu(TETAM)}]^{2+}$ ($\lambda = 650 \text{ nm}$; $\varepsilon = 35 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$; $\text{p[H]}^* = 7,41$). Une caractérisation structurale à pH basique a alors été entreprise. De ce travail, des cristaux violet, d'une bonne qualité pour une étude structurale par diffraction des rayons X, ont été obtenus après évaporation rapide dans l'eau, dans le but d'éviter toute hydrolyse des amides du macrocycle. La résolution de la structure cristallographique a confirmé notre attente. L'espèce présente à pH basique montre la coordination de deux fonctions amidate et non pas une espèce

hydrolysée du complexe. Une vue ORTEP du complexe $\text{Cu}(\text{TETAMH}_2)$ est représentée à la Figure 123.

Une acquisition par spectroscopie RPE des cristaux obtenus, préalablement dissous dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v, a donné un spectre superposable au spectre RPE obtenu au cours du titrage à pH basique. La conformation obtenue à l'état solide demeure donc la même en solution.

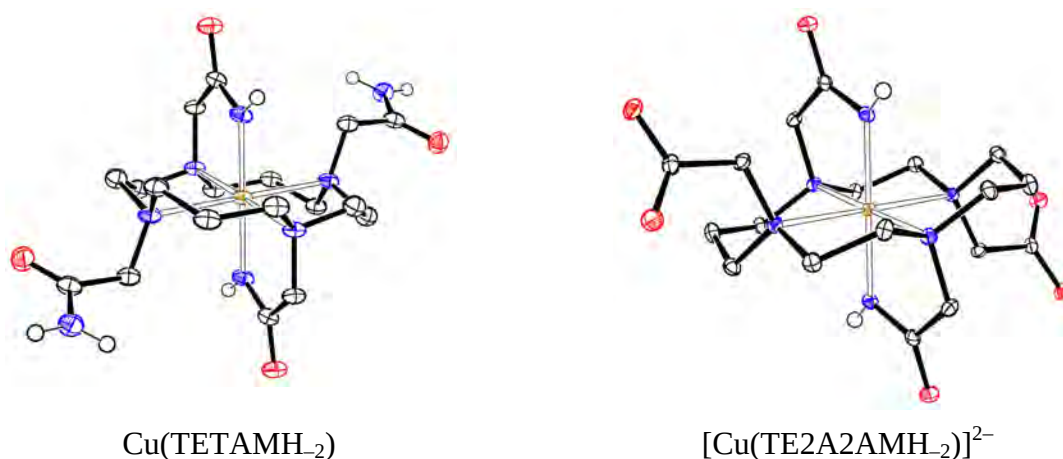


Figure 123 : Vues ORTEP des complexes de cuivre(II) obtenus avec les ligands modèles dérivés du $[14]\text{aneN}_4$ à pH = 12,5. Les ellipsoïdes de vibration atomique sont représentés au seuil de probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène méthyléniques ont été omis pour plus de clarté.

Les paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X des différentes espèces présentes en solution à différentes gammes de $\text{p}[\text{H}]^*$ sont représentés au Tableau 45. La simplicité des spectres RPE enregistrés en fonction du $\text{p}[\text{H}]^*$ a permis de réaliser leur simulation à l'aide du logiciel Xsophe[®].

Tableau 45 : Paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TETAM}$ en fonction du pH dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v.

N°	Espèce	$\text{p}[\text{H}]^*$	$g_{\perp} (g_x, g_y)$	$g_{\parallel} (g_z)$	$A_{\parallel} (\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1})$
1	$[\text{Cu}(\text{TETAM})]^{2+}$	1,21–9,78	2,046 ; 2,068	2,246	156
2	$\text{Cu}(\text{TETAMH}_2)$	9,78–12,08	2,049 ; 2,052	2,221	178

$I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$.

Les facteurs de décomposition spectrale pour la forme $\text{Cu}(\text{TETAMH}_2)$ présente en milieu basique (Tableau 45) indiquent un champ de ligand dans le plan équatorial plus fort

que celui créé par la forme $[\text{Cu}(\text{TETAM})]^{2+}$. Cette constatation est justifiée par une inversion des positions apicales et équatoriales, du fait du fort pouvoir électrodonneur des fonctions amidate par rapport aux fonctions acétamide.

➤ Système $\text{Cu}^{2+}/\text{TETA}^{4-}$

Les spectres RPE en bande X du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TETA}^{4-}$ enregistrés en fonction du $\text{p}[\text{H}]^*$ dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v sont représentés à la Figure 124. La morphologie spectrale correspond à la formation de complexes mononucléaires de symétries axiales. De plus, l'absence d'une transition interdite $\Delta M_s = 2$ permet de confirmer l'absence de complexe binucléaire dans les conditions expérimentales employées.

Selon la Figure 124, aucune trace de cations Cu^{2+} libres ne peut être décelée même en milieu fortement acide ($\text{p}[\text{H}]^* = 1,42$), leurs présences éventuelles se traduisant par l'apparition de signaux à des champs plus faibles ($g_{\parallel} = 2,414$). Cette observation est en désaccord avec le diagramme de spéciation du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TETA}^{4-}$ tracé à partir des données de la littérature qui indique la présence non négligeable de cuivre(II) libre en solution vers $\text{pH} = 1,5$ (Figure 125).¹³⁰

Les paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X des différentes espèces présentes en solution à différentes valeurs du $\text{p}[\text{H}]^*$ sont indiqués dans le Tableau 46.

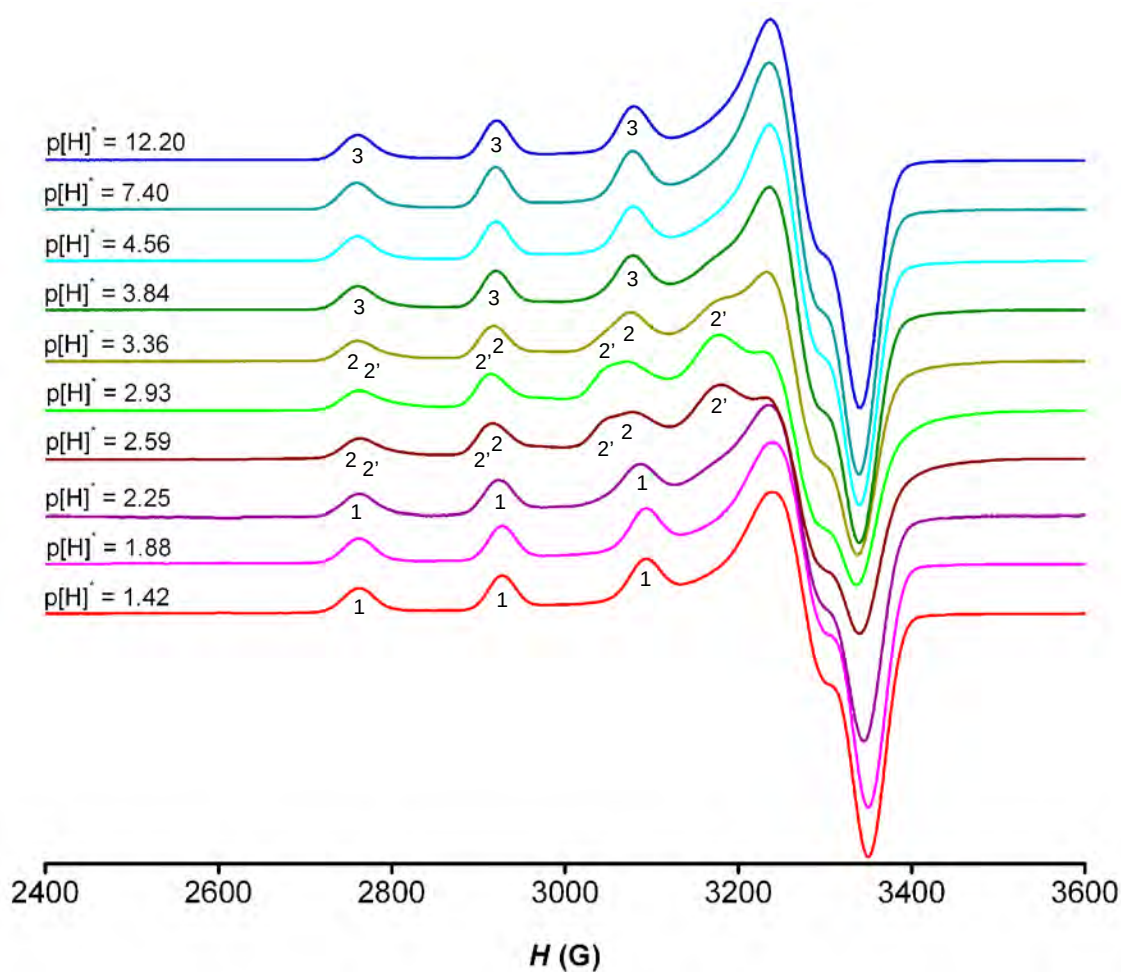


Figure 124 : Spectres RPE en bande X du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TETA}^{4-}$ enregistrés en fonction du $\text{p}[\text{H}]^*$ dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v. $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2]_{\text{tot}} = [\text{TETA}]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$.

Tableau 46 : Paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TETA}^{4-}$ en fonction du $\text{p}[\text{H}]^*$ dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v.

N°	Espèce	$\text{p}[\text{H}]^*$	$g_{\perp} (g_x, g_y)$	$g_{\parallel} (g_z)$	$A_{\parallel} (\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1})$
1	$\text{Cu}(\text{H}_2\text{TETA})$	1,42–2,59	2,044 ; 2,067	2,236	169
2	$[\text{Cu}(\text{HTETA})]^-$	2,25–3,84	2,050	2,240	163
2'	$[\text{Cu}(\text{HTETA})]^-$	2,25–3,84	2,050	2,257	130
3	$[\text{Cu}(\text{TETA})]^{2-}$	3,36–12,20	2,053 ; 2,067	2,244	156

$I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$.

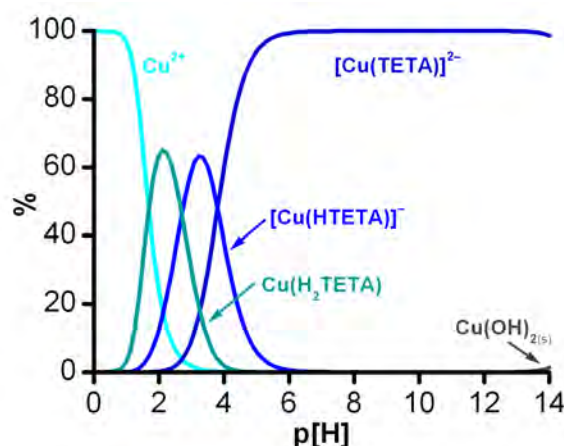


Figure 125 : Diagramme de distribution du cuivre(II) en présence d'une quantité équimolaire de ligand TETA^{4-} calculé à partir des données thermodynamiques préconisées par Martell et coll.¹³⁰ $[\text{Cu(II)}]_{\text{tot}} = [\text{TETA}]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

La signature spectrale prépondérante dès $\text{p[H]}^* = 1,42$, a quasiment disparu vers $\text{p[H]}^* = 2,59$. Ce spectre RPE peut être donc assimilé au complexe du type $\text{Cu}(\text{H}_2\text{TETA})$ selon le diagramme de spéciation. La formation simultanée de deux autres espèces est observée dès $\text{p[H]}^* = 2,25$. Elles coexistent jusqu'à une valeur de p[H]^* de 3,84. Selon le diagramme de spéciation, ce mélange d'espèces peut être attribué à des formes monoprotonées du complexe. Dans la suite du titrage, une dernière espèce apparaît à $\text{p[H]}^* = 3,36$ et devient prépondérante entre $\text{p[H]}^* 4,56$ et 12,20. En l'absence d'un mélange, l'espèce majoritaire à $\text{p[H]}^* = 7,40$, correspond bien au complexe de stœchiométrie $[\text{Cu}(\text{TETA})]^{2-}$ d'après les données thermodynamiques disponibles dans la littérature.

L'ordre $g_{\parallel} > g_{\perp} > 2,0023$ pour les différentes espèces confirme la localisation de l'électron célibataire dans l'orbitale $d_{x^2-y^2}$ et une géométrie tétragonale de type octaèdre plus ou moins distordue. Une particularité est observée pour l'espèce 2' qui présente une constante $A_{\parallel}$ plus faible et une valeur du tenseur $g_{\parallel}$ plus grande traduisant un champ de ligand équatorial plus faible en comparaison de l'espèce 2 (Tableau 45). Une définition différente du plan équatorial dans les deux complexes pourrait expliquer ce phénomène. Pour l'une des espèces, l'élongation axiale aurait lieu dans le plan du macrocycle selon l'axe Cu–N, tandis que pour l'autre cas les positions axiales seraient occupées par les atomes d'oxygène.

Les caractéristiques UV-visible ($\lambda = 645 \text{ nm}$; $\varepsilon = 30 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et les spectres RPE similaires à pH basique comme à pH neutre indiquent un complexe identique. Ce résultat exclut la formation d'un complexe hydrolysé $[\text{Cu}(\text{TETA})\text{OH}]^{3-}$ comme suggéré par Clarke et coll.²¹⁷

➤ Système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE2A2AM}^{2-}$

L'espèce $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})](\text{ClO}_4)_2$ isolée sous la forme de cristaux verts dont la résolution structurale a révélé la coordination des fonctions acétamide à $\text{pH} < 3$ (Figure 55), présente un spectre RPE (Figure 126a) très similaire à celui de l'espèce tétraacétamide $[\text{Cu}(\text{TETAM})](\text{ClO}_4)_2$ (Figure 120), typique d'un complexe cuivrique de symétrie axiale et de la coordination de l'ion Cu^{2+} par les bras carbamoyle (Tableau 40). Parallèlement, le spectre RPE des cristaux bleus isolés, renfermant dans la maille les espèces $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})](\text{ClO}_4)_2$ et $\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$ (Figure 55), est compatible avec la présence des deux espèces en solution gelée (Figure 126b).

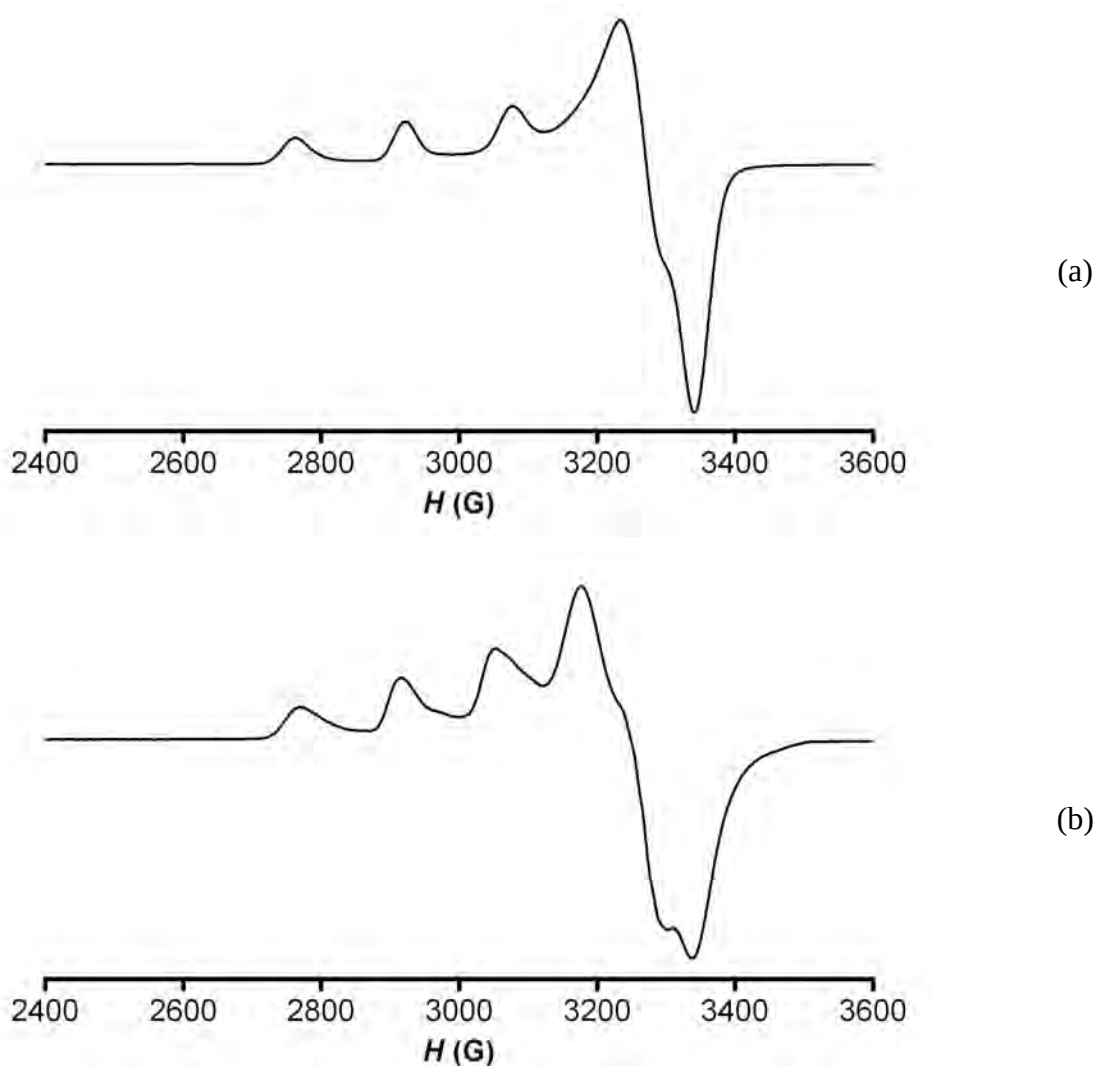


Figure 126 : Spectres RPE en bande X des complexes $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})](\text{ClO}_4)_2$ à $\text{p}[\text{H}]^* = 2,5$ (a) et $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})](\text{ClO}_4)_2/\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$ à $\text{p}[\text{H}]^* = 4,0$ (b), enregistrés dans le mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v à $T = 100(5)$ K.

Nous retrouvons dans ce second spectre un même jeu de valeurs des facteurs de décomposition spectrale ($g_{\parallel} = 2,243$ et $A_{\parallel} = 154 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$) que celui mesuré pour l'espèce $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})](\text{ClO}_4)_2$ seule (Tableau 40). Par ce biais, nous pouvons également attribuer les constantes $g_{\parallel}$ et $A_{\parallel}$ pour les deux isomères présents en solution $\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$ ($g_{\parallel} = 2,240$ et $A_{\parallel} = 163 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$; $g_{\parallel} = 2,258$ et $A_{\parallel} = 134 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$). Une valeur élevée de la constante $A_{\parallel}$ correspond à un champ de ligand fort, typiquement induit par la coordination des bras acétate, tandis qu'une valeur de $A_{\parallel}$ plus faible, traduit une diminution de l'intensité du champ de ligand consécutive à la chélation du cuivre(II) par les fonctions acétamide.

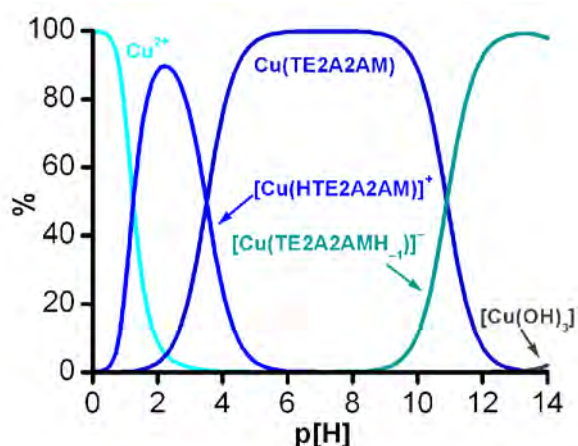


Figure 127 : Diagramme de distribution du cuivre(II) en présence d'une quantité équimolaire de ligand TE2A2AM^{2-} . $[\text{Cu(II)}]_{\text{tot}} = [\text{TE2A2AM}]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

Afin de confirmer ces premières constatations, nous avons examiné l'évolution des spectres RPE en fonction du p[H]^* du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE2A2AM}^{2-}$ enregistrés dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v (Figure 128). Pour rappel, l'additif organique permet d'améliorer la qualité des spectres en raison d'une meilleure homogénéité de la solution gelée formée à 100(5) K. La morphologie spectrale et l'absence de transition interdite à mi-champ sont compatibles avec la formation exclusive de complexes mononucléaires dans toute la gamme de p[H]^* explorée (1,05–12,27).

Le spectre RPE en bande X enregistré pour l'espèce $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})]^{2+}$ (Figure 126a), isolée par cristallisation (Figure 55), est superposable aux spectres RPE enregistrés à des valeurs de p[H]^* comprises entre 1,047 et 2,187. D'après le diagramme de répartition des espèces en fonction du p[H] pour un mélange équimolaire de ligand et de cation (Figure 127), l'espèce majoritaire à $\text{p[H]} = 2$ est l'espèce avec une stœchiométrie MLH. Par analogie, nous pouvons donc supposer que l'espèce qui présente une constante de couplage $A_{\parallel}$ plus petite, et

un tenseur $g_{//}$ plus grand (Tableau 47), est significatif d'une diminution du champ de ligand équatorial correspondant à la participation des bras acétamide dans le schéma de coordination du centre métallique. Précédemment, nous avons remarqué une grande similitude des paramètres $g_{//}$ et $A_{//}$ trouvés pour des stœchiométries différentes, suggérant une protonation des bras non coordonnés. Ainsi, le schéma de protonation du complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})]^{2+}$ tel qu'il a été caractérisé par radiocristallographie n'existe vraisemblablement pas en solution. D'après le diagramme de répartition des espèces, l'espèce stabilisée en solution est donc $[\text{Cu}(\text{HTE2A2AM})]^+$.

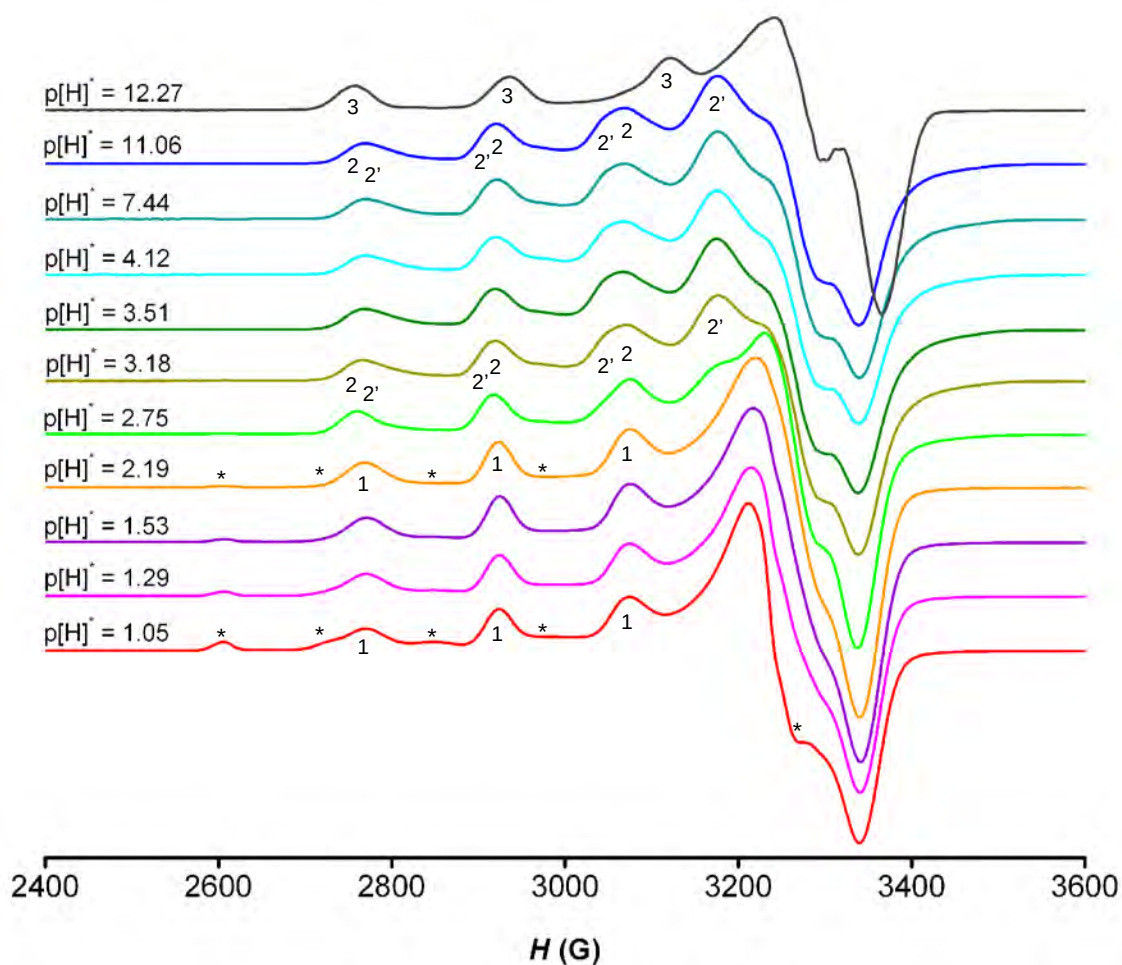


Figure 128 : Spectres RPE en bande X du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE2A2AM}^{2-}$ enregistrés en fonction du $p[\text{H}]^*$ dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v. $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2]_{\text{tot}} = [\text{TE2A2AM}]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$. Les signaux marqués d'un astérisque correspondent au spectre RPE du sel métallique libre.

Pour le système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE2A2AM}^{2-}$, les paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X des différentes espèces présentes en solution à différentes valeurs du p[H]^* sont représentés au Tableau 47.

Tableau 47 : Paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE2A2AM}^{2-}$ en fonction du p[H]^* dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v.

N°	Espèce	p[H]^*	$g_{\perp} (g_x, g_y)$	$g_{\parallel} (g_z)$	$A_{\parallel} (\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1})$
1	$[\text{Cu}(\text{HTE2A2AM})]^+$	1,05–3,18	2,047 ; 2,075	2,245	150
2	$\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$	2,75–11,06	2,050	2,240	163
2'		2,75–11,06	2,050	2,258	132
3	$[\text{Cu}(\text{TE2A2AMH}_2)]^{2-}$	12,27	2,053 ; 2,054	2,224	177

$I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$.

Au delà de $\text{p[H]}^* = 3,18$, la formation simultanée de deux isomères est observée. Leur évolution simultanée avec le p[H]^* variant de 2,75 à 11,06 semble bien refléter deux conformations structurales, correspondant au complexe de stœchiométrie ML d'après les données thermodynamiques. Le ligand TE2A2AM^{2-} peut proposer différents types de coordination. Ce phénomène a pu être mis en évidence par la résolution de structure cristallographique (Figure 55). Ainsi, nous pouvons schématiser les probables coordinations du centre métallique par les fonctions acétate ou acétamide vers $\text{pH} \approx 7$ (Figure 129).



Figure 129 : Schéma de coordination probable du centre métallique pour le système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE2A2AM}^{2-}$ vers $\text{pH} \approx 7$.

Ainsi, il est possible d'expliquer la présence de deux isomères entre $\text{p[H]}^* = 2,75$ et 11,06 pour le complexe mixte diacétate/diacétamide. Le rapport d'intensité des spectres sur cette gamme de p[H]^* montre un mélange 50:50 des deux espèces. L'espèce avec une constante $A_{\parallel}$ plus grande et un tenseur $g_{\parallel}$ plus faible, traduisant un champ de ligand plus fort dans le plan équatorial et plus faible dans la direction axiale (Tableau 47), peut être assimilée

à l'isomère I (coordination de deux bras acétate), alors que l'autre espèce est représentative de l'isomère II où deux fonctions acétamide coordinent le centre métallique. Par comparaison, le spectre RPE en bande X enregistré pour le mélange d'espèce $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})]^{2+}/\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$ (Figure 126b), isolé par cristallisation (Figure 55), est en tout point superposable aux spectres RPE enregistrés lors du titrage à des valeurs de $\text{p}[\text{H}]^*$ entre 3,18 et 11,06, ce qui confirmerait la présence en équilibre des deux isomères I et II (Figure 129).

A $\text{p}[\text{H}]^* = 12,27$, le spectre a pu être entièrement simulé par le logiciel Xsophe[®] en l'absence d'un mélange d'espèces ($g_x = 2,053$, $g_y = 2,054$, $g_z = 2,224$, $A_{\parallel} = 177 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$). Le spectre d'absorption visible de cette espèce montre un fort déplacement de la bande $d-d$ ainsi qu'un effet hypochrome important ($\lambda = 595 \text{ nm}$; $\varepsilon = 10 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) par rapport au spectre de la forme $\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$ ($\lambda = 650 \text{ nm}$; $\varepsilon = 20 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$; $\text{p}[\text{H}]^* = 7,44$). Les spectres RPE obtenus en milieu fortement basique pour le système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE2A2AM}^{2-}$ (Figure 128) présentent de fortes similitudes avec celui enregistré pour le système $\text{Cu}^{2+}/\text{TETAM}$ (Figure 123). De même, une caractérisation structurale à pH basique a alors été entreprise. De ce travail, des cristaux violet pour le système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE2A2AM}^{2-}$, d'une bonne qualité pour une étude structurale par diffraction des rayons X, ont été obtenus après évaporation rapide dans l'eau. La résolution de la structure cristallographique a confirmé la formation de fonction amidate qui coordine le centre métallique. Une vue ORTEP du complexe $[\text{Cu}(\text{TE2A2AMH}_2)]^{2-}$ est représentée à la Figure 123.

➤ Système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE3AAM}^{3-}$

Le spectre RPE en bande X de l'espèce $\text{Cu}(\text{HTE3AAM})$ (Figure 130) caractérisée par diffraction des rayons X (Figure 55) montre la présence en solution de deux espèces en équilibre. La dissolution des cristaux dans le mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v génère une solution dont le $\text{p}[\text{H}]^*$ mesuré était de 3,0. L'allure du spectre RPE en solution gelée n'est pas représentative de la seule espèce cristallisée. L'absence de transition à mi-champ indique qu'il s'agit clairement d'espèces mononucléaires hexacoordinées. Il en résulte donc la présence d'un équilibre en solution que l'on peut expliquer par un changement de coordination tel qu'il est décrit à la Figure 131.

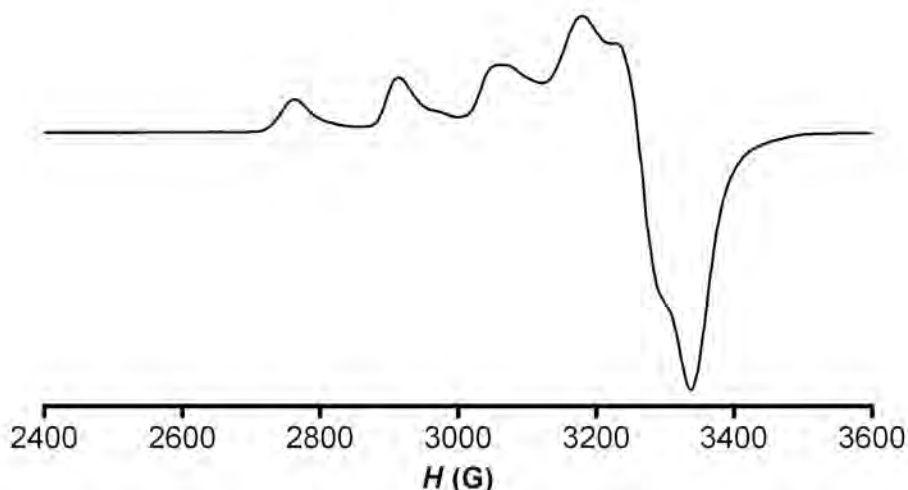


Figure 130 : Spectre RPE en bande X du complexe Cu(HTE3AAM) à $p[H]^* = 3,0$ enregistré dans le mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v à $T = 100(5)$ K.

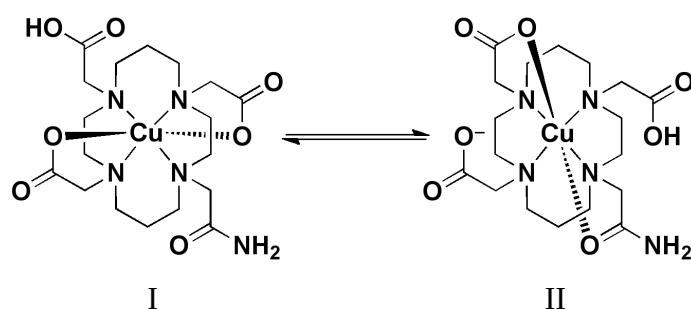


Figure 131 : Schéma de coordination probable du centre métallique pour le système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE3AAM}^{3-}$ vers $\text{pH} \approx 3$.

Ces changements structuraux se répercutent sur le champ de ligand donc sur la morphologie du spectre RPE enregistré. Cet effet s'expliquerait du fait qu'une fonction acétate est plus électroattracteur qu'une fonction acétamide. Ainsi, l'interaction électrostatique entre l'ion Cu^{2+} et CO^- est plus forte qu'avec C=O . Ce phénomène a pour effet de diminuer le champ de ligand qui se traduit par l'observation de la diminution de la composante parallèle $A_{//}$ et induit une augmentation de la composante parallèle $g_{//}$ (Tableau 40).

Parallèlement, l'interprétation de l'évolution des spectres RPE en fonction du $p[H]^*$ du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE3AAM}^{3-}$ enregistrés dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v a été entreprise (Figure 132). Les paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X des différentes espèces présentes en solution à différentes valeurs du $p[H]^*$ sont représentés au Tableau 48.

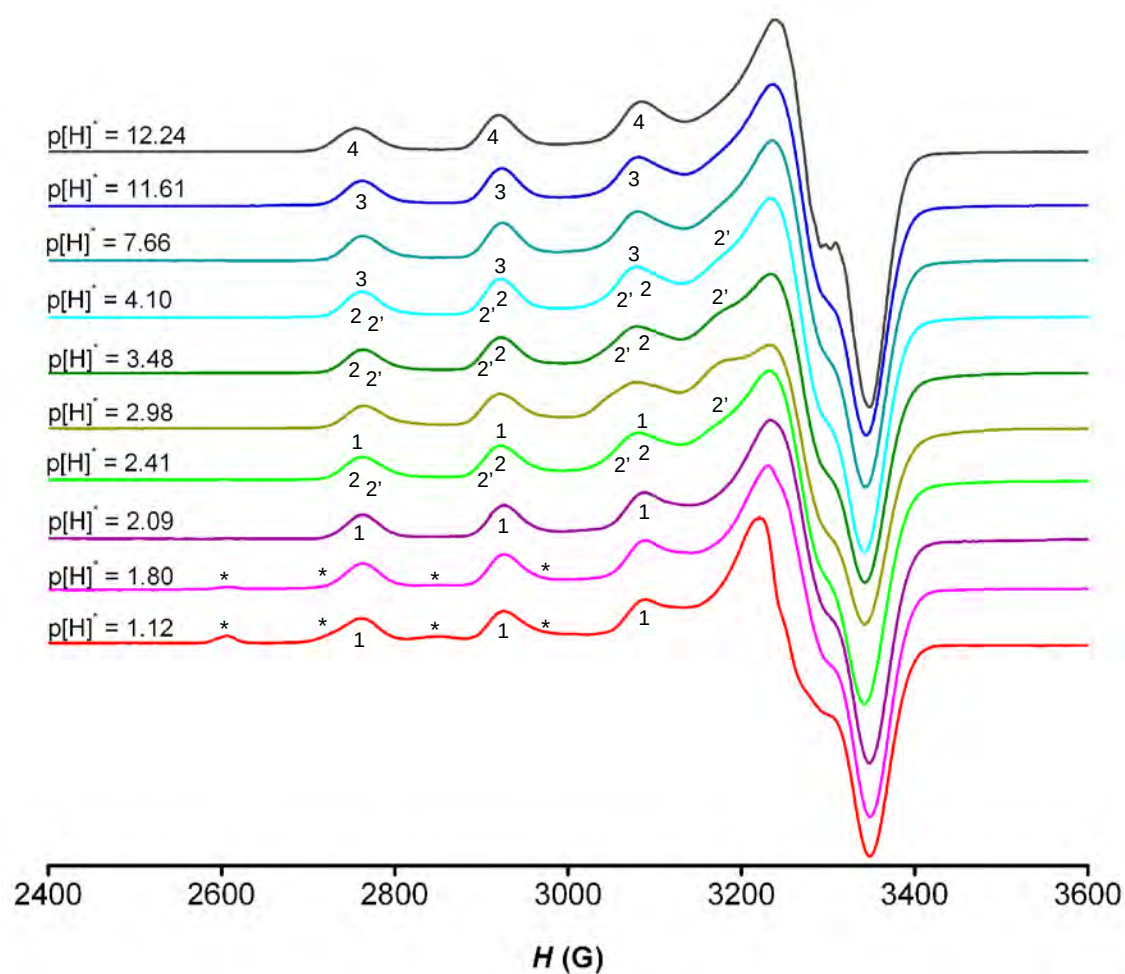


Figure 132 : Spectres RPE en bande X du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE3AAM}^{3-}$ enregistrés en fonction du $\text{p}[\text{H}]^*$ dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v. $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2]_{\text{tot}} = [\text{TE3AAM}]_{\text{tot}} = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$. Les signaux marqués d'un astérisque correspondent au spectre RPE du sel métallique libre.

Tableau 48 : Paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE3AAM}^{3-}$ en fonction du $\text{p}[\text{H}]^*$ dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v.

N°	Espèce	$\text{p}[\text{H}]^*$	$g_{\perp} (g_x, g_y)$	$g_{\parallel} (g_z)$	$A_{\parallel} (\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1})$
1	$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE3AAM})]^+$	1,12–2,98	2,044 ; 2,072	2,238	158
2	$\text{Cu}(\text{HTE3AAM})$	2,41–4,10	2,050	2,240	163
2'		2,41–4,10	2,050	2,258	132
3	$[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$	3,48–11,61	2,049 ; 2,065	2,243	153
4	$[\text{Cu}(\text{TE3AAMH}_{-1})]^{2-}$	12,24	2,050	2,236	165

$I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$.

De la lecture du titrage suivi par spectroscopie RPE, nous interprétons ces variations spectrales par la formation de cinq espèces en solution, dû au fait que cinq composantes $g_{//}$ différentes sur la gamme de $p[H]^* = 1,12-12,24$ ont été trouvées. En milieu fortement acide, deux espèces sont dénombrées, parmi lesquelles une peut être aisément attribuée à l'ion Cu^{2+} libre par analogie avec le spectre de la Figure 107. La proportion de métal diminue fortement lorsque le $p[H]^*$ augmente et tend à disparaître vers $p[H]^* = 2,09$. L'intensité spectrale du complexe métallique augmente et persiste jusqu'à $p[H]^* = 2,98$. En l'absence d'un mélange en milieu fortement acide, le spectre a pu être entièrement simulé par le logiciel Xsophe[®] (Tableau 48). La complexation du cuivre(II) par notre ligand modèle $TE3AAM^{3-}$ est optimale à $p[H]^* = 2,41$ d'après l'allure du spectre RPE enregistré. L'évolution de la signature spectrale paraît cohérente d'après le diagramme de spéciation en attribuant cette espèce au complexe de cuivre(II) sous sa stœchiométrie MLH_2 (Figure 133).

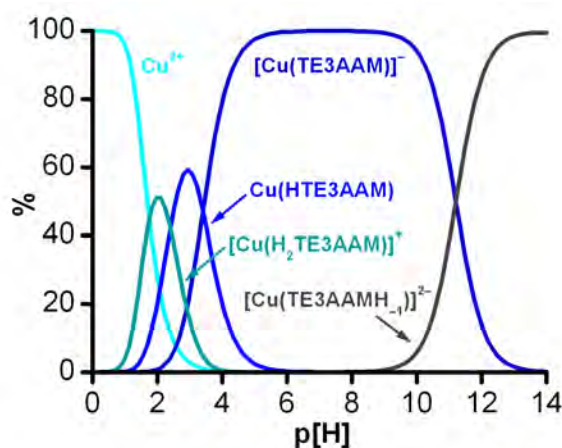


Figure 133 : Diagramme de distribution du cuivre(II) en présence d'une quantité équimolaire de ligand $TE3AAM^{3-}$. $[Cu(II)]_{tot} = [TE3AAM]_{tot} = 2 \times 10^{-3}$ M ; $I = 0,1$ M KCl ; $T = 298,2(2)$ K.

Dans la suite du titrage, comme pour le système $Cu^{2+}/TETA^{4-}$, la formation simultanée de deux autres espèces est observée. La signature spectrale des deux espèces présentes dans le milieu persiste entre $p[H]^* = 2,41$ et 4,10 sans que le rapport d'intensité des raies des composantes parallèle et perpendiculaire n'évolue significativement. Ce comportement est en accord avec le diagramme de répartition qui attribue ces deux autres espèces à la forme majoritaire MLH . Du fait de la configuration électronique d^9 du cuivre(II), ces différences de géométrie reflèteraient une stabilisation énergétique différente du complexe par abaissement de symétrie (effet « Jahn-Teller »). Néanmoins, il faut rappeler que la participation au schéma de coordination du cation d'une fonction acétamide est également probable. Cette hypothèse

permet d'expliquer la présence de deux isomères I et II, observés par RPE pour le complexe Cu(HTE3AAM) (Figure 131). L'isomère I possède une constante $A_{//}$ plus grande et un tenseur $g_{//}$ plus faible, traduisant un champ de ligand équatorial plus fort que l'isomère II. Il paraît donc logique d'attribuer l'isomère I comme étant la structure radiocristallographique obtenue (Figure 55), caractérisée par la coordination de deux bras acétate, alors que l'isomère II représente la structure où un bras acétate et acétamide en *trans* l'un par rapport à l'autre, coordinent le centre métallique.

L'évolution des spectres RPE montre l'apparition d'une nouvelle espèce vers $p[H]^* = 3,48$ qui devient prépondérante à $p[H]^* = 7,66$. D'après les données thermodynamiques, cette espèce serait caractéristique du complexe ML pour des valeurs $g_{//} = 2,243$ et $A_{//} = 153 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$. En milieu fortement basique, l'espèce de stœchiométrie ML a totalement disparu au profit d'une nouvelle espèce. Le spectre enregistré à $p[H]^* = 12,24$ présente une toute autre allure. Sa constante de couplage parallèle $A_{//}$ augmente et son tenseur $g_{//}$ diminue, ce qui indique une augmentation du champ de ligand équatorial et un basculement des positions apicales (Tableau 48). En comparaison avec les systèmes $\text{Cu}^{2+}/\text{TETAM}$ et $\text{Cu}^{2+}/\text{TE2A2M}^{2-}$, des couplages hyperfins sont également observés dans la région de la composante perpendiculaire. Cependant, aucun cristal n'a pu être obtenu pour conforter la présence du complexe de stœchiométrie MLH_{-1} où une fonction amidate et acétate coordinent le centre métallique. En général, la distribution des espèces semble cohérente avec celle obtenue dans le diagramme de spéciation.

III.3.f Discussion

En première comparaison, nous observons la présence de sels métalliques libres (*) pour une valeur de $p[H]^* \leq 2$ sauf pour le système de référence $\text{Cu}^{2+}/\text{TETA}^{4-}$, ce qui est en désaccord avec le diagramme de spéciation du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TETA}^{4-}$ tracé à partir des données de la littérature indiquant la présence non négligeable de cuivre(II) libre en solution vers $\text{pH} = 1,5$ (Figure 125).¹³⁰ L'évolution des constantes de formation croît dans l'ordre $\text{TETA}^{4-} > \text{TE3AAM}^{3-} > \text{TE2A2AM}^{2-} > \text{TETAM}$. Ce résultat est cohérent avec les valeurs des constantes β_{110} et l'observation de cuivre(II) libre en solution aux valeurs de pH acide pour les systèmes avec nos ligands modèles moins stables que le système de référence avec le ligand tétraacétate. De même, cette observation valide notre approche en potentiométrie avec l'utilisation d'un ligand compétiteur tel que l' EDTA^{4-} pour pouvoir déterminer les constantes

de formation des complexes ($\log \beta_{110}$) de nos ligands modèles avec le cuivre(II). Dès $p[H]^* = 2$, le cation métallique Cu^{2+} est quasi-inexistant en solution pour tous les systèmes considérés.

Dans la suite de l'étude, toutes les solutions des différents systèmes ont été mesurées à nouveau dans un délai de quatre semaines. Aucune modification structurale des spectres RPE en bande X n'a pu être observée. Après cette vérification, les solutions des différents systèmes entre $p[H]^* \approx 2$ et 12 ont été chauffées à $T = 50^\circ\text{C}$ pendant $t = 3$ jours, dans le but de déplacer les équilibres pour les systèmes présentant plusieurs espèces en solution gelée et ainsi forcer la formation d'une seule espèce. Or, les spectres RPE réenregistrés restent inchangés.

Parmi les corrélations empiriques, les représentations graphiques de $A_{//} = f(g_{//})$ sont probablement les plus célèbres.^{316,317} La Figure 134 illustre l'évolution des paramètres Hamiltonien de spin $A_{//}$ et $g_{//}$ de nos complexes de cuivre(II) en série cyclame.

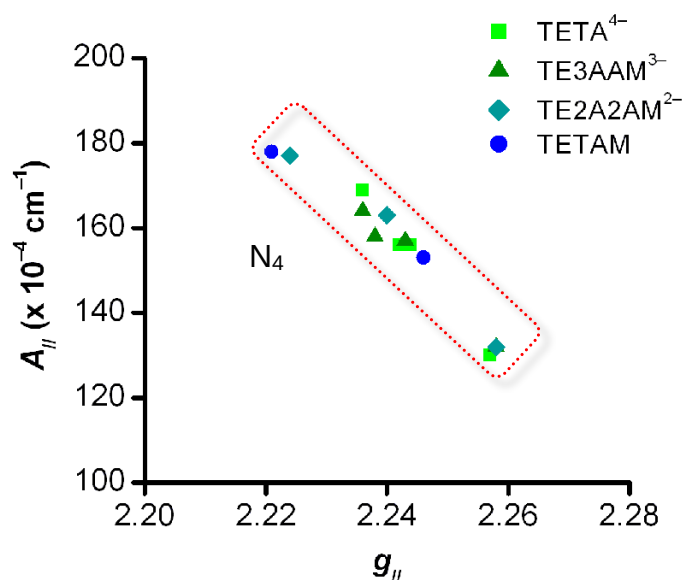


Figure 134 : Corrélation empirique des paramètres Hamiltonien de spin de nos complexes de cuivre(II) en série cyclame.

De cette corrélation, nous montrons que ces valeurs de $A_{//}$ sont fortement dépendantes de la covalence de la liaison métal–ligand. On peut en déduire des informations sur le type et le nombre de ligands. Ainsi, les valeurs de $A_{//}$ mesurées pour nos différents systèmes se trouvent dans une région caractéristique de la coordination à quatre atomes d'azote. En outre, la position de $g_{//}$ par rapport à $g_{\perp}$ sur le spectre traduit la nature de l'orbitale occupée par l'électron libre. Tous nos spectres RPE enregistrés présentent une valeur de $g_{//}$ supérieure à $g_{\perp}$ qui indique la présence de l'électron célibataire dans l'orbitale $d_{x^2-y^2}$ ($g_{//} > g_{\perp} > g_e = 2,0023$) et

donc une géométrie tétragonale du complexe de type pyramidale à base carrée, octaédrique ou plan-carrée, confirmée par la résolution des structures cristallographiques obtenues.

De même, le rapport $g_{//}/A_{//}$ permet de mieux appréhender les distorsions de la géométrie pyramidale à base carrée et bipyramidale à base carrée. En effet, lorsque ce rapport se situe entre 110 et 120 cm, la géométrie du complexe est plan-carrée, lorsque celui-ci se situe entre 130 et 150 cm cette géométrie est pyramidale à base carrée et bipyramidale à base carrée avec des distorsions modérées, enfin lorsqu'il se trouve être supérieur à 180 cm, les distorsions de la géométrie sont très importantes. A titre d'exemple, le Tableau 49 représente les valeurs des rapports $g_{//}/A_{//}$ calculés pour nos systèmes dérivés du [13]aneN₄ et du cyclame.

Tableau 49 : Paramètres de décomposition spectrale RPE en bande X des complexes de cuivre(II) présents à $p[H]^* \approx 7$ dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v.

N°	Espèce	$p[H]^*$	$g_{//} (g_z)$	$A_{//} (\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1})$	$g_{//}/A_{//} (\text{cm})$
3	[Cu(TETA)] ²⁻	3,36–12,20	2,244	156	144
3	[Cu(TE3AAM)] ⁻	3,48–11,61	2,243	153	146
2	Cu(TE2A2AM)	2,75–11,06	2,240	163	137
2'		2,75–11,06	2,258	132	171
1	[Cu(TETAM)] ²⁺	1,21–9,78	2,246	156	144
3	[Cu(TRITA)] ²⁻	3,98–12,05	2,204	174	127
3'		3,98–12,05	2,251	159	141
3	[Cu(TRI3AAM)] ⁻	2,77–10,69	2,251	160	141
3'		2,77–10,69	2,313	136	170
2	Cu(TRI2A2AM)	2,50–10,93	2,203	173	127
2'		2,50–10,93	2,251	160	141
2''		2,50–10,93	2,316	136	170
1	[Cu(TRITAM)] ²⁺	1,03–9,20	2,205	176	125
1'		1,03–9,20	2,247	152	148

$I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$.

En série [14]aneN₄, seul le système Cu²⁺/TE2A2AM²⁻ présente un mélange de deux espèces au pH physiologique. La première espèce 2, comme pour les complexes [Cu(TETA)]²⁻, [Cu(TETAM)]²⁺ et [Cu(TE3AAM)]⁻, présente des valeurs du rapport $g_{//}/A_{//}$

comprises entre 130 et 150 qui confirme ainsi la géométrie octaédrique déformée déduite des spectres RPE et des structures cristallographiques obtenus. En revanche, la seconde espèce 2' présente une valeur supérieure indiquant une augmentation de la distorsion dans le polyèdre de coordination.

La Figure 135 illustre les spectres RPE en bande X enregistrés pour nos différents systèmes à un $p[H]^*$ proche du pH physiologique. Pour la série [13]aneN₄, tous les systèmes étudiés présentent plusieurs espèces en solution. De ce mélange d'espèces, deux espèces similaires sont observées pour tous les systèmes. Une première espèce présente un rapport $g_{\parallel}/A_{\parallel}$ compris entre 130 et 150 cm, confirme la géométrie pyramidale à base carrée relativement distordue observée par spectroscopie UV-visible et est justifiée par une caractérisation radiocristallographique, tandis qu'une seconde espèce présente une valeur de $g_{\parallel}/A_{\parallel}$ caractéristique d'une géométrie proche du plan-carré. Pour nos ligands modèles, une troisième espèce est observée et propose une distorsion importante.

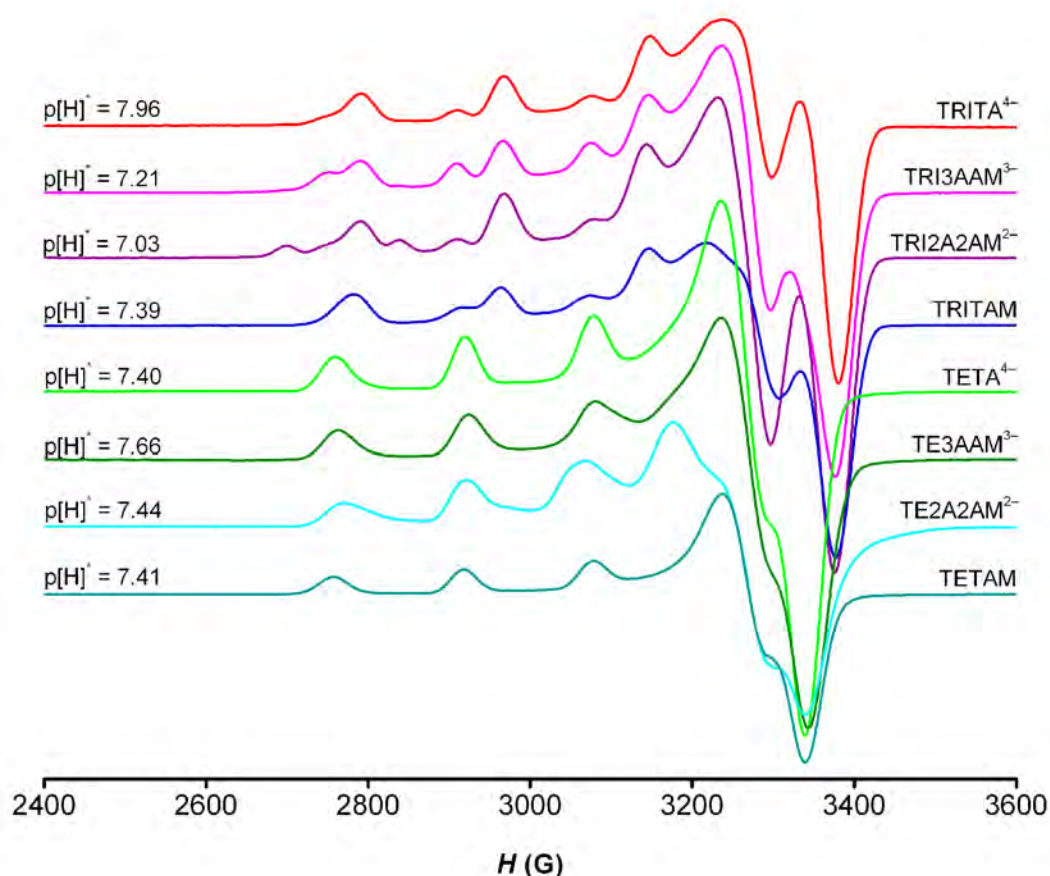


Figure 135 : Spectres RPE en bande X de nos différents systèmes enregistrés en fonction du $p[H]^*$ dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v. $p[H]^* \approx 7$; $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 100(5) \text{ K}$.

De cette étude, il a été mis en évidence la présence d'un mélange d'espèces pour plusieurs de nos systèmes (Figure 135) telle que pour notre ligand modèle TE2A2AM²⁻, la participation à la coordination du centre métallique des fonctions acétate et des fonctions acétamide a pu être démontrée à pH = 7,4.

IV Caractérisation électrochimique des complexes de cuivre

IV.1 Principe

Un autre critère physico-chimique essentiel à considérer avant d'utiliser un complexe de cuivre en imagerie médicale est le potentiel redox car la réduction in vivo des complexes de cuivre(II) par des réducteurs biologiques conduit généralement à des espèces de cuivre(I) peu stables et labiles. Ces derniers peuvent alors se dissocier, sous l'effet du proton ou plus vraisemblablement d'un ligand biologique. Le cuivre radioactif se distribue alors dans l'ensemble de l'organisme, ce qui provoque des effets néfastes pour la santé, mais aussi une détérioration de la qualité de l'image PET. Il est donc important de vérifier que le potentiel de réduction des complexes est suffisamment négatif pour être hors d'atteinte des réducteurs biologiques ($E_{1/2} \leq -320$ mV/ENH) et éviter ainsi la démétallation ou la dismutation selon une voie alternative de décomplexation. Des études électrochimiques ont alors été effectuées pour déterminer les potentiels redox et la réversibilité des systèmes étudiés.

IV.2 Résultats

Après avoir réalisé la caractérisation structurale par différentes méthodes spectroscopiques (UV-visible, IR, MS-ESI) des complexes [Cu(H₂DO3AAM)](ClO₄), [Cu(H₂DO2A2AM)](ClO₄)₂, Cu(HTRI3AAM), Cu(TRI2A2AM), Cu(HTE3AAM) et [Cu(H₂TE2A2AM)](ClO₄)₂, ainsi qu'une caractérisation par diffraction des rayons X lorsqu'il a été possible d'obtenir des cristaux de bonne qualité, nous avons entrepris leur caractérisation électrochimique dans l'eau en présence de perchlorate de sodium 0,1 M comme sel de fond.

A titre d'exemple, la Figure 136 représente pour un même schéma de substitution des atomes d'azote (trois groupes acétate et un groupe acétamide) l'évolution des

voltamogrammes cycliques en fonction de la taille de la cavité macrocyclique des complexes de cuivre(II), au pH physiologique (pH = 7,4).

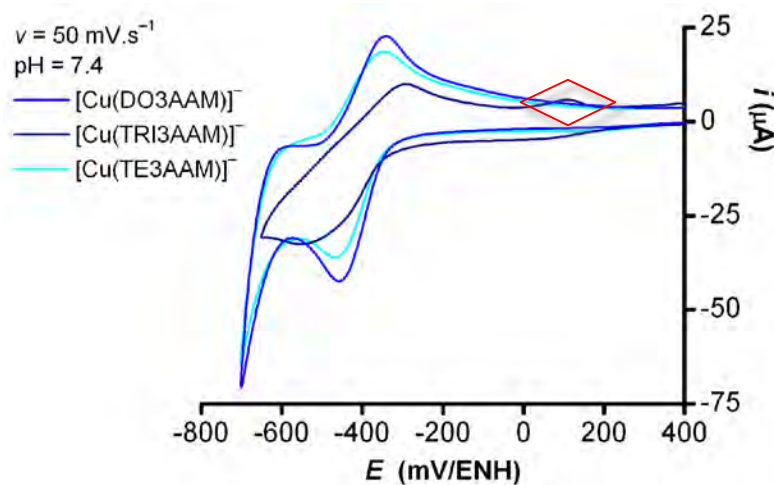


Figure 136 : Voltamogrammes cycliques des complexes $[\text{Cu}(\text{DO3AAM})]^-$, $[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]^-$ et $[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$ enregistrés à pH = 7,4 (tampon phosphate) et $\nu = 50 \text{ mV.s}^{-1}$. $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$; électrode de travail : disque de platine ($\varnothing = 20 \text{ mm}$); contre électrode : électrode de platine; électrode de référence au calomel saturé. Les potentiels sont exprimés par rapport à l'électrode normale à hydrogène, $E_{\text{ECS}} = 0,248 \text{ V/ENH}$ à $T = 298,2(2) \text{ K}$.

Les voltamogrammes enregistrés des anions $[\text{Cu}(\text{DO3AAM})]^-$ et $[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$ donnent lieu à des systèmes quasi-réversibles. Il en va tout autrement pour le complexe $[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]^-$ qui présente un système que l'on peut considérer comme non réversible du fait de l'observation vers 100 mV/ENH d'un pic de redissolution anodique du cuivre(0) déposé à l'électrode (Figure 136). Expérimentalement, un film orange recouvrant le disque de l'électrode de platine a pu être observé, correspondant à un dépôt métallique à la surface de l'électrode. La présence de ce pic suggère donc que le complexe de cuivre(I) dérivé du ligand TRI3AAM^{3-} formé en dessous de -500 mV est instable et se dissocie, libérant le Cu(I) en solution. A ces valeurs aussi négatives en potentiel, le cuivre(I) instable se réduit instantanément et se dépose à la surface de l'électrode sous la forme de cuivre(0). Lors du balayage retour, ce film métallique se redissout à des potentiel $E_{\text{pa}} > 0 \text{ mV}$.

De ce fait, les espèces considérées pour la suite de la caractérisation électrochimique ont été les complexes de cuivre(II) dérivés du cyclène et du cyclame. Dans un premier temps, des études par électrode à disque tournant (RDE) ont été effectuées pour déterminer les

valeurs des potentiels de demi-vague ($E_{1/2}$) et les courants de diffusion (i_{dc}). Dans un second temps, les études réalisées par voltamétrie cyclique (CV) nous ont permis de déterminer les valeurs des potentiels cathodique de réduction (E_{pc}) et anodique d'oxydation (E_{pa}), dans le but de déterminer les potentiels redox et d'évaluer la réversibilité des systèmes étudiés.

A titre d'exemple, la Figure 137 reproduit les documents expérimentaux (courbes RDE et VC) enregistrés pour le système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE3AAM}^{3-}$, pour lequel la forme protonée a été cristallisée (Figure 55). Le Tableau 50 regroupe les principaux résultats électrochimiques expérimentaux obtenus pour l'ensemble des complexes considérés.

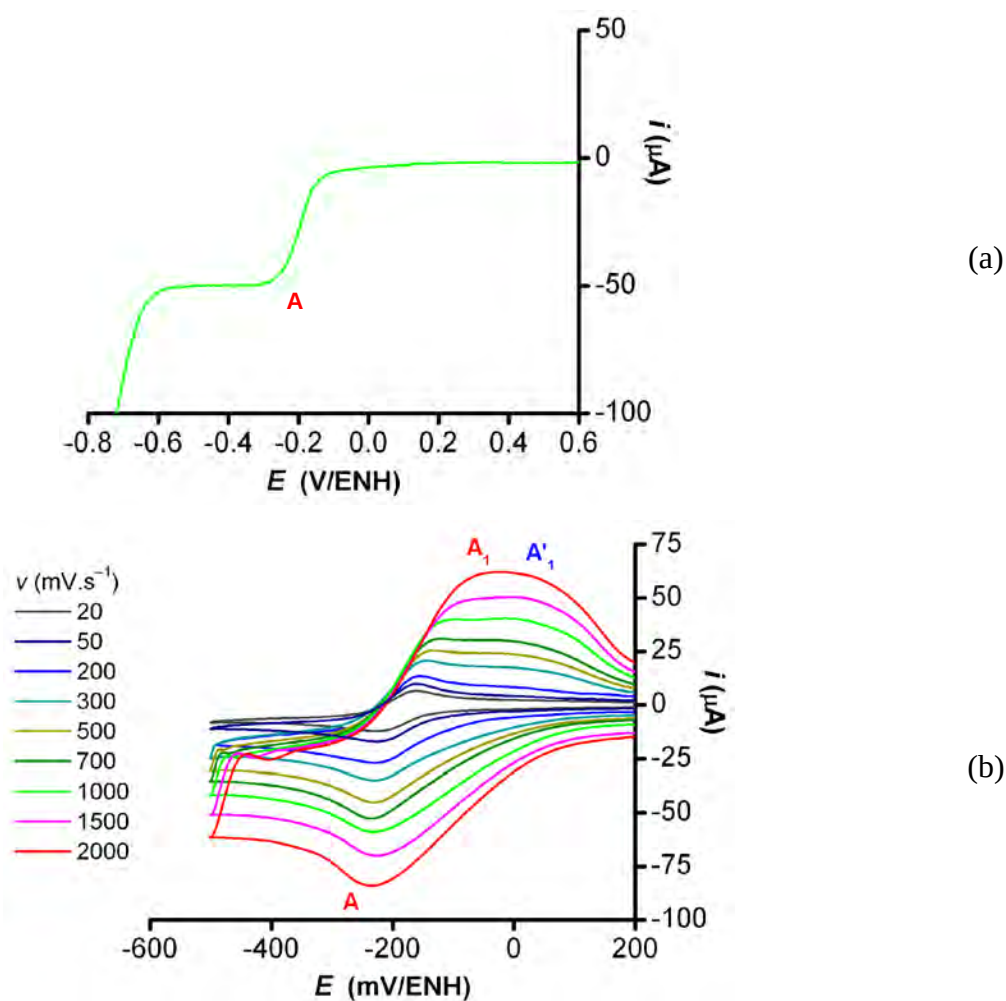


Figure 137 : Courbe RDE enregistrée à $v = 20 \text{ mV.s}^{-1}$ et $\omega = 500 \text{ tr.min}^{-1}$ (a) et voltamogrammes cycliques du complexe $\text{Cu}(\text{HTE3AAM})$ enregistrés à $\text{pH} = 5$ et $v = 20, 50, 200, 300, 500, 700, 1000, 1500, 2000 \text{ mV.s}^{-1}$ (b). $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$; électrode de travail : disque de platine ($\varnothing = 20 \text{ mm}$) ; contre électrode : électrode de platine ; électrode de référence au calomel saturé. Les potentiels sont exprimés par rapport à l'électrode normale à hydrogène, $E_{\text{ECS}} = 0,248 \text{ V/ENH}$ à $T = 298,2(2) \text{ K}$.

Tableau 50: Propriétés électrochimiques des complexes de cuivre(II) mesurées à pH = 5 à l'aide d'une électrode de platine tournante (RDE) et par voltamétrie cyclique.

	RDE ($\nu = 20 \text{ mV.s}^{-1}$; $\omega = 500 \text{ tr.min}^{-1}$)		Voltamétrie cyclique ($\nu = 100 \text{ mV.s}^{-1}$)			
	i_{dc} (μA)	$E_{1/2 \text{ mes}}$ (mV/ECS)	E_{pc}^A (mV/ECS)	E_{pa}^{A1} (mV/ECS)	$E_{1/2 \text{ calc}}$	ΔE_p
Cu/DO3AAM ³⁻	10	-450	-500	-396	-448	104
Cu/DO2A2AM ²⁻	21	-440	-475	-401	-438	74
Cu/TE3AAM ³⁻	47	-446	-476	-410	-443	66
Cu/TE2A2AM ²⁻	38	-442	-474	-402	-438	72

$I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$; électrode de travail : disque de platine ($\varnothing = 20 \text{ mm}$) ; contre électrode : électrode de platine ; électrode de référence au calomel saturé.

D'après la morphologie des courbes voltampérométriques cycliques, les systèmes étudiés sont pseudo-réversibles ($\Delta E_p = E_{pc} - E_{pa} > 58 \text{ mV}$) et possèdent un potentiel de demi-vague ($E_{1/2} \approx 200 \text{ mV/ENH}$) se situant dans la zone des réducteurs biologiques au pH étudié (pH = 5). Ils sont donc susceptibles d'être réduit par les réducteurs biologiques en complexes de cuivre(I). A l'échelle de temps du balayage des potentiels ($\nu = 20$ à 2000 mV.s^{-1}), les complexes ne se dissocient pas durant l'enregistrement des voltamogrammes cycliques comme l'allure des courbes et l'absence d'un pic anodique de redissolution du cuivre(0) en témoignent. Il en va de même pour les autres complexes cycléniques et cyclamiques du cuivre(II) dont le mécanisme de réduction semble être identique à celui du système Cu²⁺/TE3AAM³⁻.

Pour l'ensemble des systèmes étudiés, les voltamogrammes cycliques enregistrés nous montrent en plus du premier pic d'oxydation (A₁) un second pic d'oxydation (A'₁) dont l'intensité relative augmente avec la vitesse de balayage (Figure 137b). Ce comportement suggère un mécanisme de type EC correspondant à un transfert d'électron (E) suivi d'une réaction chimique (C) attribuée à la décooordination des fonctions carboxylate sur le cuivre au degré d'oxydation +I.³¹⁸ La vague A'₁ apparaît lorsque la vitesse de reoordination des bras sur l'atome de cuivre(II) généré au potentiel A₁ devient plus lente que la vitesse de balayage. Cette nouvelle vague a pu être interprétée par un schéma carré illustré à la Figure 138. La première étape, rapide, correspond à la réduction du complexe de cuivre(II) en cuivre(I), suivie d'une étape chimique lente correspondant à la décooordination d'un bras.

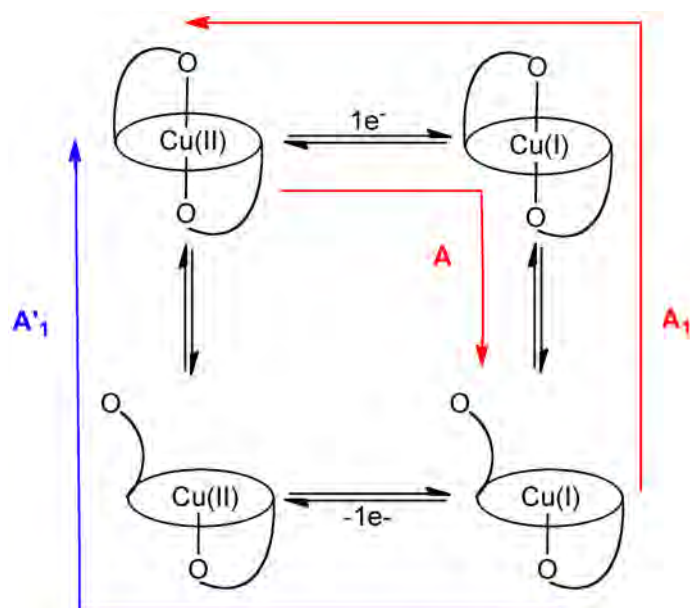


Figure 138 : Mécanisme d'oxydoréduction des complexes de cuivre étudiés.

Outre la taille du motif macrocyclique, le pH du milieu constitue un second paramètre déterminant. Des mesures ont donc été réalisées à différentes valeurs du pH. Pour tous les systèmes étudiés, le potentiel de réduction $E_{1/2}$ tend vers des potentiels de plus en plus négatifs au fur et à mesure que la valeur de pH augmente. A titre d'exemple, la Figure 139a montre l'évolution des courbes RDE du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE3AAM}^{3-}$ enregistrées en milieu acide ($\text{pH} = 3$) et à pH physiologique ($\text{pH} = 7,4$). Les espèces prédominantes aux valeurs de $\text{pH} = 3$ et $7,4$ sont respectivement $\text{Cu}(\text{HTE3AAM})$ et $[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$. Ainsi, le degré de protonation du complexe tend à le déstabiliser. La Figure 139b illustre la variation du potentiel de demi-vague en fonction du pH. Il en va de même pour les autres complexes cycléniques et cyclamiques du cuivre(II) (Tableau 51) dont le potentiel $E_{1/2}$ n'est plus suffisamment négatif à $\text{pH} \leq 5$ pour être hors d'atteinte des réducteurs biologiques ($E_{1/2} \leq -320 \text{ mV/ENH}$). De ce fait, seule l'espèce ML ($E_{1/2} \approx -400 \text{ mV/ENH}$) pour l'ensemble des complexes considérés ne se dissocierait pas sous l'effet des ligands biologiques.

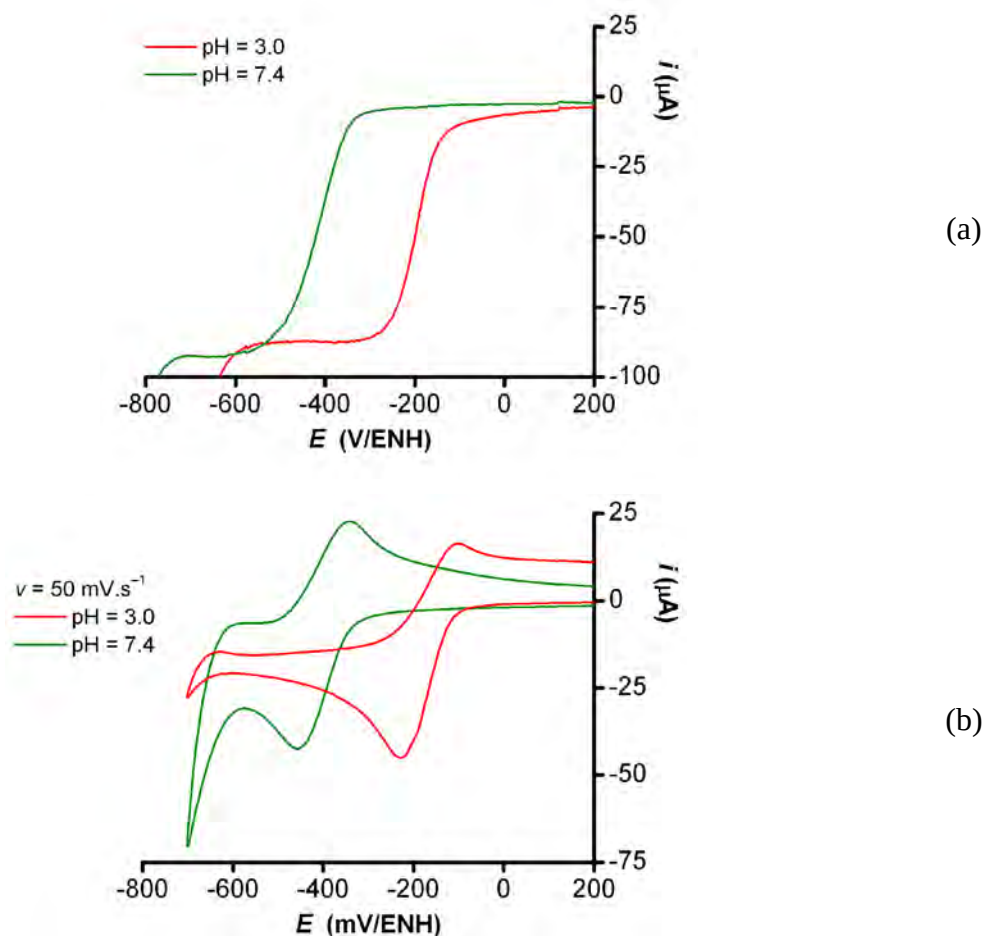


Figure 139 : Courbes RDE enregistrées à $\nu = 20 \text{ mV.s}^{-1}$ et $\omega = 500 \text{ tr.min}^{-1}$ (a) et voltamogrammes cycliques du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE3AAM}^{3-}$ enregistrés à $\nu = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ pour différentes valeurs du pH (b). $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$; électrode de travail : disque de platine ($\varnothing = 20 \text{ mm}$) ; contre électrode : électrode de platine ; électrode de référence au calomel saturé. Les potentiels sont exprimés par rapport à l'électrode normale à hydrogène, $E_{\text{ECS}} = 0,248 \text{ V/ENH}$ à $T = 298,2(2) \text{ K}$.

Les valeurs du potentiel de demi-vague $E_{1/2}$ ont été obtenues après enregistrement des voltamogrammes cycliques. Le Tableau 51 récapitule les potentiels $E_{1/2}$ mesurés en fonction du pH.

Tableau 51 : Valeurs du potentiel de demi-vague $E_{1/2}$ et du critère de réversibilité $|E_{pa}-E_{pc}|$ des complexes macrocycliques du cuivre(II) en milieu aqueux.

Ligands	Conditions expérimentales	$E_{1/2}$ (mV/ENH)	$ E_{pa}-E_{pc} $ (mV)
DO3AAM ³⁻	H ₂ O ; $I = 0,1$ M NaClO ₄ ; pH = 3	-170	125
	H ₂ O ; $I = 0,1$ M NaClO ₄ ; pH = 5	-200	105
	Tampon phosphate PBS ; pH = 7,4	-410	100
DO2A2AM ²⁻	H ₂ O ; $I = 0,1$ M NaClO ₄ ; pH = 3	-170	155
	H ₂ O ; $I = 0,1$ M NaClO ₄ ; pH = 5	-190	100
	Tampon phosphate PBS ; pH = 7,4	-415	90
TE3AAM ³⁻	H ₂ O ; $I = 0,1$ M NaClO ₄ ; pH = 3	-170	140
	H ₂ O ; $I = 0,1$ M NaClO ₄ ; pH = 5	-195	70
	Tampon phosphate PBS ; pH = 7,4	-410	100
TE2A2AM ²⁻	H ₂ O ; $I = 0,1$ M NaClO ₄ ; pH = 3	-165	110
	H ₂ O ; $I = 0,1$ M NaClO ₄ ; pH = 5	-190	90
	Tampon phosphate PBS ; pH = 7,4	-385	150

$v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$; $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$; électrode de travail : disque de platine ($\varnothing = 20 \text{ mm}$) ; contre électrode : électrode de platine ; électrode de référence au calomel saturé.

L'outil électrochimique a également permis de suivre la cinétique de complexation du cation Cu^{2+} par les différents tétraazamacrocycles (Figure 140). Il est bien connu que selon la taille et le degré de protonation de la cavité macrocyclique, la durée nécessaire à l'établissement de l'équilibre de complexation à température ambiante peut être excessivement différente.^{217,218} Cette cinétique de complexation est un des nombreux paramètres à ne pas négliger. Pour une application optimale, il faut des chélateurs qui piègent le radiométal visé le plus rapidement possible, sachant que tous les radionucléides utilisés en imagerie médicale ont des temps de demi-vie relativement courts. En rappel, le ^{64}Cu possède un temps de demi-vie plus long ($T_{1/2} = 12,7 \text{ h}$).

A titre d'exemple, la Figure 140 montre l'évolution des courbes RDE et des voltamogrammes cycliques du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TE3AAM}^{3-}$ en fonction du temps écoulé entre l'ajout de cuivre(II) à la solution et l'enregistrement à pH = 7,4.

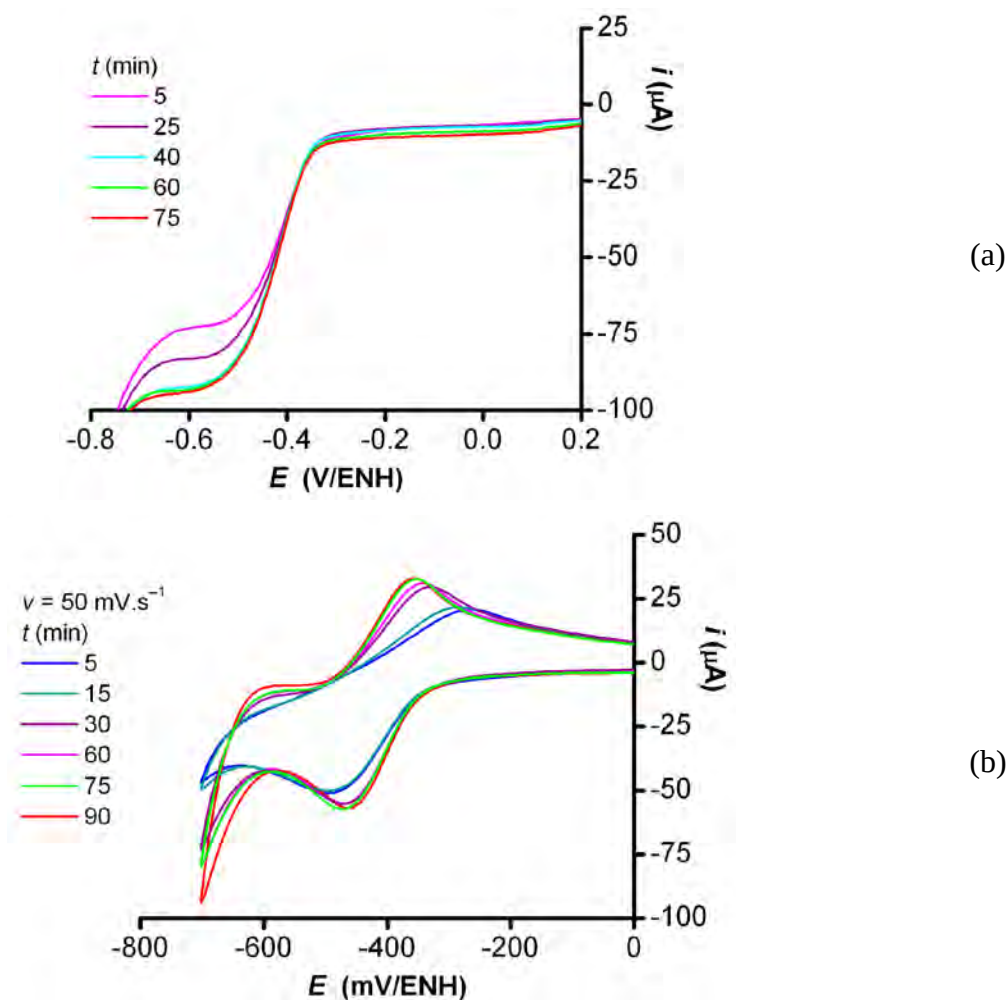


Figure 140 : Courbes RDE enregistrées à $\nu = 20 \text{ mV.s}^{-1}$ et $\omega = 500 \text{ tr.min}^{-1}$ (a) et voltamogrammes cycliques du complexe $[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$ enregistrés au cours du temps à $\text{pH} = 7,4$ (tampon phosphate) et $\nu = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ (b). $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$; tampon phosphate; électrode de travail : disque de platine ($\varnothing = 20 \text{ mm}$); contre électrode : électrode de platine; électrode de référence au calomel saturé. Les potentiels sont exprimés par rapport à l'électrode normale à hydrogène, $E_{\text{ECS}} = 0,248 \text{ V/ENH}$ à $T = 298,2(2) \text{ K}$.

A partir de la Figure 140a, nous pouvons aisément estimer le temps minimal nécessaire à la formation du complexe de cuivre(II) à environ 40 min. Pour les ligands dérivés du [12]aneN₄ et [14]aneN₄, le temps nécessaire pour obtenir le complexe est au maximum de 90 min pour les valeurs de pH les plus basses ($\text{pH} = 3$). En revanche, une cinétique de complexation très rapide, inférieure à la minute, a été observée lors de la métallation des ligands modèles dérivés du [13]aneN₄ quelles que soient les valeurs de pH considérées.

IV.3 Discussion

La mise en œuvre de radiotraceurs ou radiopharmaceutiques incorporant un complexe de cuivre(II) en tomographie par émission de positons suppose que ce dernier conserve son intégrité durant son séjour dans l'organisme. Il convient donc de s'assurer que le potentiel redox des complexes modèles reste hors d'atteinte des réducteurs physiologiques afin d'éviter la formation de complexes cuivreux susceptibles de se dissocier *in vivo*. En effet, les préférences stéréochimiques spécifiques du cuivre(I) et sa noblesse au sens de la théorie HSAB de Pearson¹⁴⁸ expliquent la faible affinité des tétraazamacrocycles porteurs de groupes oxygénés durs vis-à-vis de l'ion Cu^{2+} .

L'échelle des potentiels redox montrée à la Figure 141 permet de situer la stabilité relative des complexes cuivriques et cuivreux par rapport au pouvoir réducteur des principales coenzymes et réductases présentes dans le corps humain. Les dérivés mixtes acétate/acétamide du cyclène et du cyclame possèdent des potentiels de demi-vague ($E_{1/2} \approx -0,4 \text{ V/ENH}$) légèrement inférieurs aux potentiels redox des réducteurs physiologiques ($E^0 > -0,32 \text{ V/ENH}$), mais sont loin du potentiel trouvé pour $[\text{Cu}(\text{DOTA})]^{2-}$ ($E_{1/2} = -0,74 \text{ V/ENH}$),²⁰³ voire de celui du dérivé diacétate ansé du cyclame $\text{Cu}(\text{CB-TE2A})$ ($E_{1/2} = -0,88 \text{ V/ENH}$).²⁰³ La difficulté particulièrement exacerbée à réduire ce complexe est une conséquence directe de la stabilité élevée du complexe cuivrique conférée par un ligand rigide mais adaptée à la coordination de l'ion Cu^{2+} dans un environnement pseudo-octaédrique.

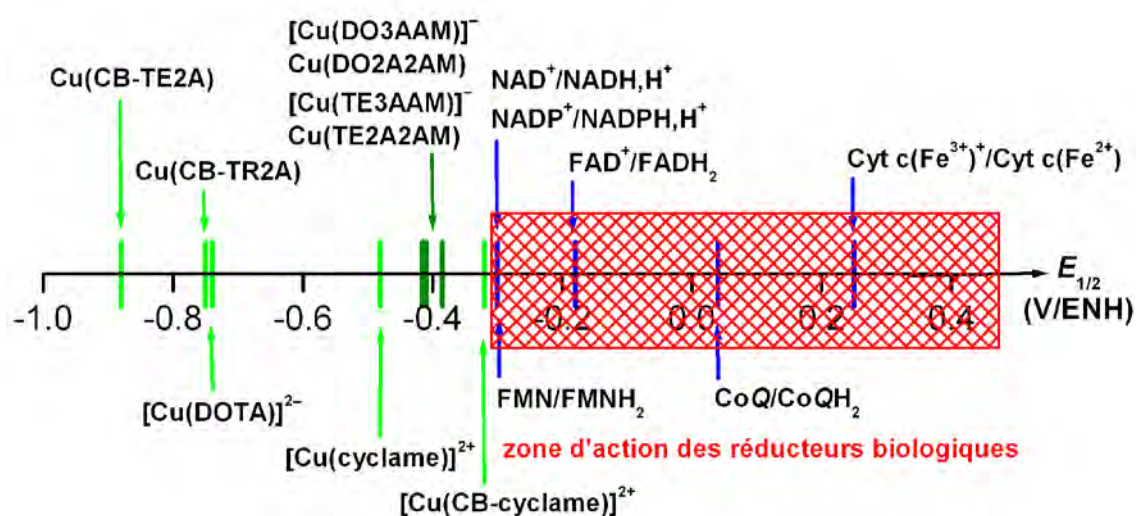


Figure 141 : Echelle des potentiels $E_{1/2}$ des complexes de cuivre(II) étudiés (—) et ceux issus de la littérature (—) par rapport aux potentiels redox des réducteurs biologiques (—).

Dans la mesure où il est communément admis que la valeur du potentiel de demi-vague $E_{1/2}$ doit être inférieure à $-0,6$ V/Ag/AgCl soit $-0,4$ V/ENH à pH = 7,4 pour éviter toute libération *in vivo* du cuivre par réduction,²⁰⁸ aucun des complexes étudiés ne satisfait convenablement au critère. La substitution d'un ou de deux bras carboxylate par des groupements amide s'avère préjudiciable puisque les valeurs de $E_{1/2}$ trouvées à pH = 7,4 pour les complexes $[\text{Cu}(\text{DO3AAM})]^-$ ($E_{1/2} = -0,41$ V/ENH) et $[\text{Cu}(\text{DO2A2AM})]$ ($E_{1/2} = -0,42$ V/ENH) sont plus de 300 mV plus anodique que celle mentionnée dans la littérature pour le complexe $[\text{Cu}(\text{DOTA})]^{2-}$. En série cyclame, la substitution d'un ou de deux bras carboxylate par des groupements amide donne des voltamogrammes disparates par rapport à leur homologue tétraacétate. La substitution par quatre fonctions acétate s'avère préjudiciable puisque le système est décrit comme irréversible, tandis qu'il est trouvé des valeurs de potentiel de demi-vague $E_{1/2}$ à pH = 7,4 pour les complexes mixtes acétate/acétamide $[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$ ($E_{1/2} = -0,41$ V/ENH) et $[\text{Cu}(\text{TE2A2AM})]$ ($E_{1/2} = -0,39$ V/ENH) sans pour autant satisfaire convenablement au critère ($E_{1/2} < -0,4$ V/ENH à pH = 7,4).

V Cinétique de dissociation des complexes de cuivre

Les complexes radioactifs susceptibles d'être utilisés en imagerie médicale doivent non seulement être stables mais également être extrêmement inertes afin de limiter le relargage du cation métallique durant la période de présence dans l'organisme. Une vitesse de dissociation *in vivo* extrêmement lente est une propriété hautement souhaitable pour éviter des effets néfastes pour la santé mais aussi une détérioration de la qualité de l'image. Le caractère inerte ou labile des complexes peut être évalué par le temps de demi-vie à une concentration fixée en proton.

Un des aspects importants de notre travail a consisté à mesurer les valeurs des constantes de vitesse de dissociation du pseudo-premier ordre (k_{obs}) pour différentes concentrations en acide et déterminer ainsi un mécanisme plausible de démétallation sous l'action du proton. Ce travail a été réalisé avec l'aide d'un stagiaire de l'Ecole d'Ingénieurs et d'Architectes de Fribourg, Sothys Chun, dont j'ai assumé l'encadrement scientifique de juin à juillet 2010.

V.1 Résultats

Dans un premier temps, la synthèse des complexes de cuivre(II) incorporant les ligands macrocycliques TRI3AAM^{3-} , TRI2A2AM^{2-} , TE3AAM^{3-} et TE2A2AM^{2-} sous leur forme ML a été réalisée. A partir des valeurs des constantes de protonation des ligands et des constantes de stabilité des complexes obtenus en milieu KCl 0,1 M, nous avons pu construire, à l'aide du logiciel Hyss2009, le diagramme de répartition des différentes espèces en fonction du p[H] dans les conditions de concentration utilisées lors des études cinétiques, bien que la force ionique fût nettement plus élevée ($I = 7 \text{ M (H,Na)ClO}_4$). Ces diagrammes indiquent que les complexes doivent être synthétisés à un pH compris entre 6–8 pour ne pas avoir de formes protonées pouvant influencer le mécanisme de dissociation. De plus, ils montrent que la libération complète du métal intervient pour des concentrations en acide supérieures à 0,1 M. La Figure 142 représente les diagrammes de spéciation des différents systèmes considérés lors de l'étude cinétique de dissociation assistée par le proton.

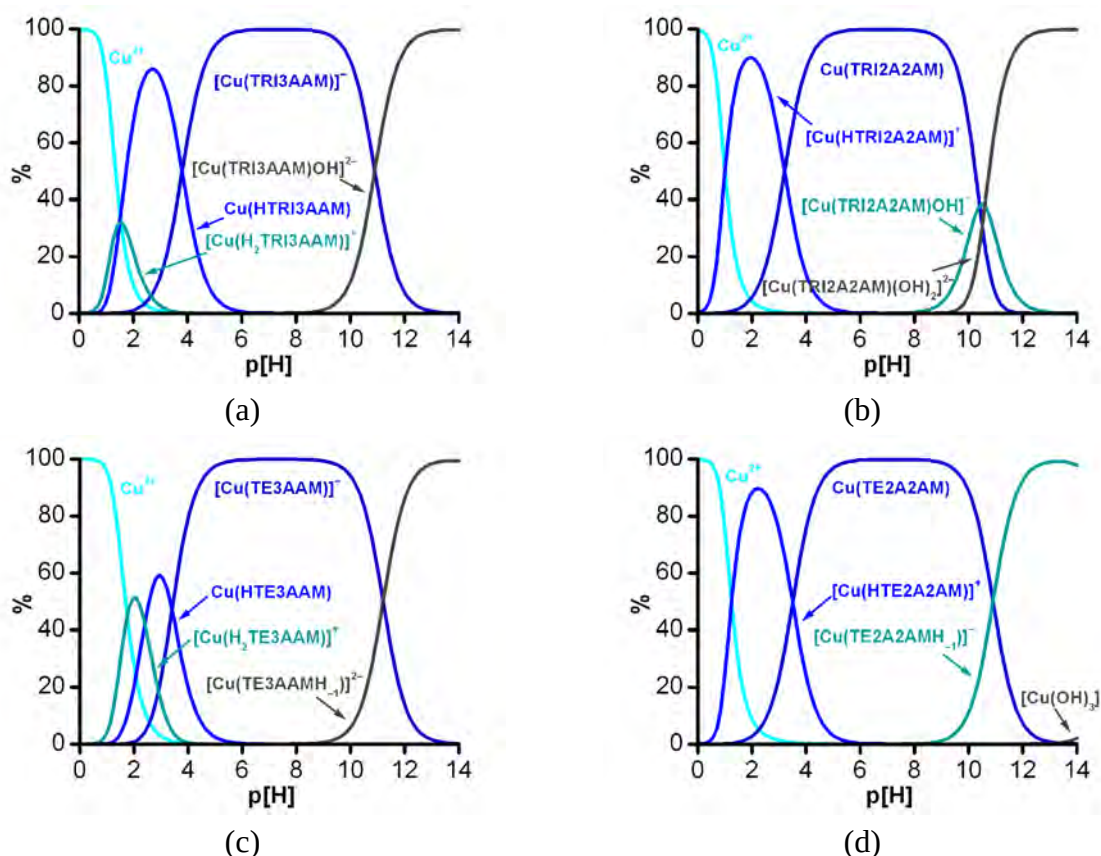


Figure 142 : Diagrammes de spéciation tracés dans les conditions de concentration utilisées lors de l'étude cinétique de dissociation des différents systèmes étudiés. $[\text{L}]_{\text{tot}} = [\text{Cu(II)}]_{\text{tot}} = 2,5 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 0,1 \text{ M KCl}$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

D'après notre étude par spectroscopie RPE, la Figure 143 illustre le nombre d'espèces présentes en solution au $p[H]$ initial lors de l'étude cinétique de dissociation assistée par le proton. Lorsque le nombre de bras acétamide portés par le macrocycle augmente, le nombre d'espèces présentes en solution augmente. La Figure 143 montre les spectres RPE enregistrés pour nos différents systèmes à $p[H] \approx 7$ illustrant bien la présence de plusieurs isomères de stœchiométrie CuL en solution.

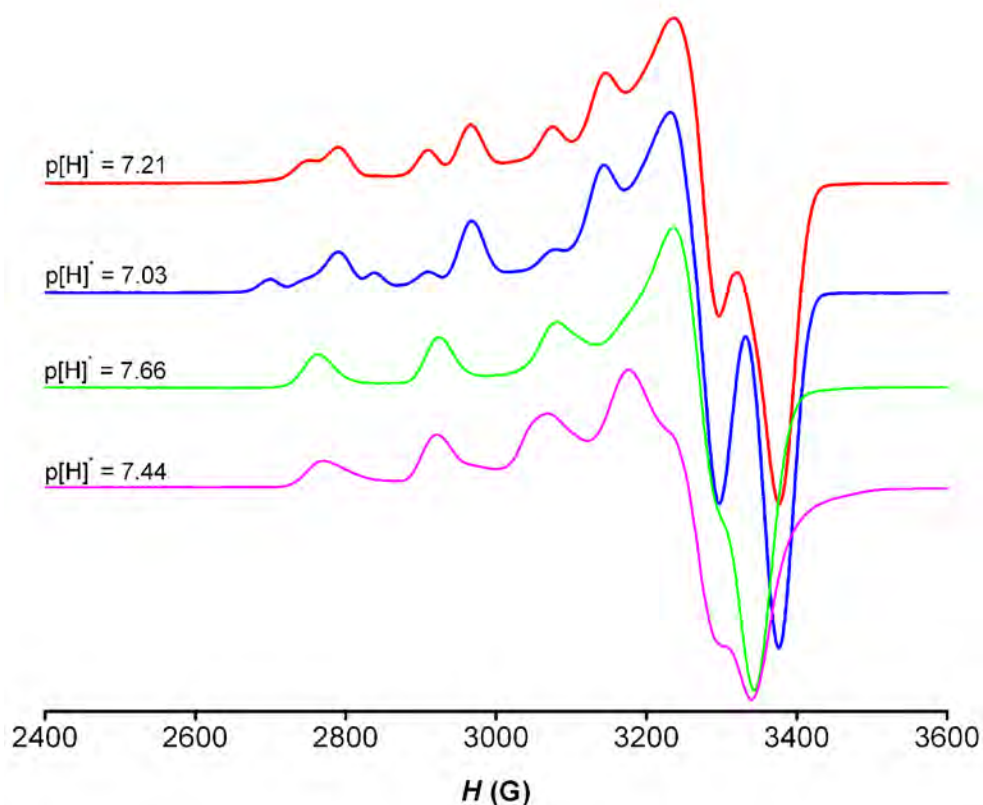


Figure 143 : Spectres RPE en bande X des systèmes considérés : $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI3AAM}^{3-}$ (—), $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI2A2AM}^{2-}$ (—), $\text{Cu}^{2+}/\text{TE3AAM}^{3-}$ (—) et $\text{Cu}^{2+}/\text{TE2A2AM}^{2-}$ (—), à $pH \approx 7$, dans un mélange eau/éthylène glycol 90:10 v/v, enregistrés à 100(5) K.

La caractérisation par spectroscopie RPE des solutions préparées pour les études cinétiques a été complétée par une analyse par chromatographie liquide pour deux des quatre systèmes considérés. Les premiers résultats ont conforté les observations spectroscopiques. A titre d'exemple, la Figure 144 montre le chromatogramme HPLC (HPLC en phase inverse ; éluant : eau/acétonitrile 98:2 v/v contenant 0,04 % d'acide formique ; $pH \approx 3,5$) de la solution de complexe $\text{Cu}(\text{TRI2A2AM})$ préparée à $p[H] = 7$ ($I \approx 0 \text{ M}$; $[\text{Cu(II)}]_{\text{tot}} = [\text{TRI2A2AM}]_{\text{tot}} = 1 \times 10^{-3} \text{ M}$).

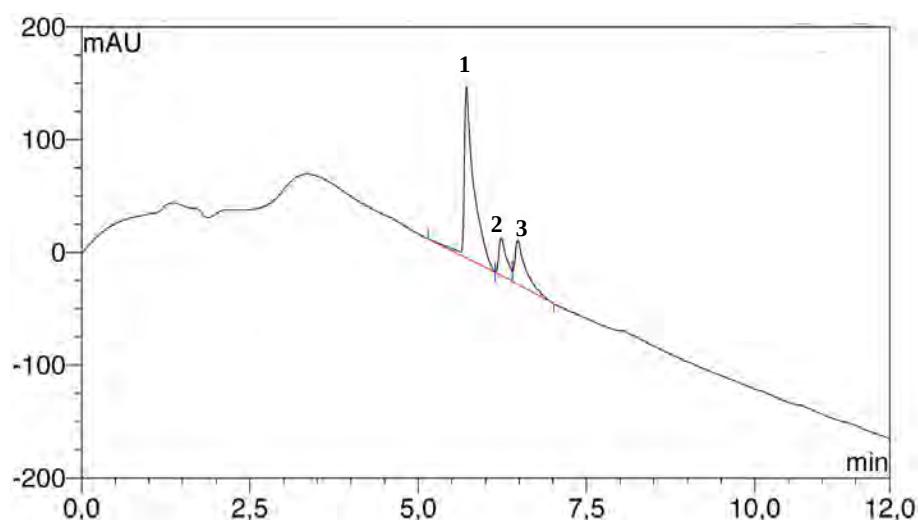


Figure 144 : Chromatogramme HPLC du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI2A2AM}^{2-}$. Colonne : Hypercarb $5\ \mu\text{m}$, $L = 10\ \text{cm}$, $\varnothing = 4,6\ \text{mm}$; éluant : eau/acétonitrile 98:2 v/v contenant 0,04 % d'acide formique ; pH $\approx 3,5$.

Par cette technique, nous avons mis en évidence la présence de deux ou trois espèces voire plus, compte tenu de l'asymétrie des pics. Le Tableau 52 récapitule le temps de rétention mesuré et l'abondance calculée à partir de l'aire de chaque pic.

Tableau 52 : Données HPLC des systèmes $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI3AM}^{3-}$ et $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI2A2AM}^{2-}$.

	Na[Cu(TRI3AAM)]		Cu(TRI2A2AM)		
Pic	1	2	1	2	3
Temps de rétention (min)	6,2	7,9	5,7	6,4	6,5
Abondance (%)	79	21	68	12	20

Colonne : Hypercarb $5\ \mu\text{m}$, $L = 10\ \text{cm}$, $\varnothing = 4,6\ \text{mm}$; éluant : eau/acétonitrile 98:2 v/v contenant 0,04 % d'acide formique ; pH $\approx 3,5$.

Dans la suite du travail, les spectres d'absorption des différents complexes de cuivre(II) synthétisés, ont été enregistrés en fonction du temps après l'ajout d'acide. A titre d'exemple, la Figure 145 représente le spectre d'absorption UV-visible du complexe Na[Cu(TE3AAM)]. Il montre deux larges bandes caractéristiques, l'une vers 300 nm et l'autre centrée à 630 nm, d'intensités différentes. La première correspond à la bande de transfert de charge ($\sigma_{\text{N} \rightarrow \text{d}_{\text{Cu}}}$) et la seconde absorption aux transitions $d-d$. La dissociation assistée par le proton de l'ensemble des complexes a été suivie par spectrophotométrie d'absorption aux longueurs d'onde correspondant au maximum de chacune des deux bandes

compte tenu de l'amplitude spectrale disponible. Les spectres d'absorption UV-visible obtenues après réaction avec $[\text{HClO}_4]_{\text{tot}} = 3,5 \text{ M}$ sont également représentés à la Figure 145.

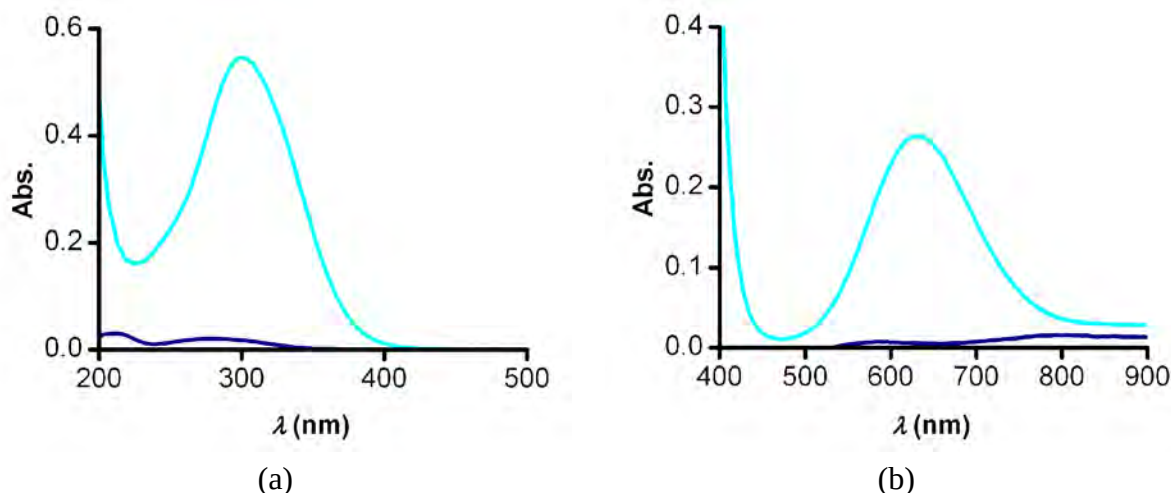


Figure 145 : Spectres d'absorption UV-visible du complexe $\text{Na}[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]$ avant (—) (a) $[\text{NaCu}(\text{TE3AAM})]_{\text{tot}} = 1 \times 10^{-4} \text{ M}$; $\text{p}[\text{H}] = 7,0$ et (b) $[\text{NaCu}(\text{TE3AAM})]_{\text{tot}} = 5 \times 10^{-3} \text{ M}$; $\text{p}[\text{H}] = 7,0$ et après réaction avec $[\text{HClO}_4]_{\text{tot}} = 3,5 \text{ M}$ (—). $I = 7 \text{ M NaClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$; $l = 1 \text{ cm}$.

Les complexes de cuivre(II) dérivés des ligands macrocycliques [13] pneN_4 et [14] pneN_4 se différencient très nettement par leur vitesse de démétallation qui semble quasi-instantanée dans le premier cas tandis que les deux complexes cyclamiques hexacoordinés de géométrie allongée se dissocient extrêmement lentement à température ambiante. Ainsi, la différence de la géométrie de coordination du centre métallique à l'état cristallin (Figure 53, Figure 54 et Figure 55), comme en solution se répercute directement sur l'inertie des complexes. La pentacoordination du cuivre dans un environnement pyramidal à base carrée où le cation est situé au-dessus du plan des quatre atomes d'azote (Figure 54 et Figure 55) facilite grandement sa libération sous l'effet des protons.

Dans le cas des complexes $[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$ et $\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$, la cinétique de dissociation assistée par le proton est lente et nécessite l'utilisation d'un spectrophotomètre UV-visible classique. Les courbes expérimentales de déclin d'absorbance en fonction du temps ont été traitées par ajustement d'une fonction mono- et biexponentielle (Equation 26) selon la méthode des moindres carrés non linéaire de Marquardt à l'aide du logiciel Origin[®],³¹⁹ en considérant une réaction de pseudo-premier ordre par rapport à la concentration en proton qui a varié entre 0,1 et 3,5 M, soit des excès allant de 20 à 70 000 équivalents.

$$A(t) = \sum_i a_i \exp(-k_i t) + A_\infty + k_0 t \quad (26)$$

$A(t)$: absorbance au temps t ,

a_i : amplitude spectrophotométrique,

k_i : constante de vitesse du premier ou du pseudo-premier ordre (s^{-1}),

A_∞ : absorbance à la fin de la réaction,

$k_0 t$: dérive linéaire éventuelle du signal.

La Figure 146 reproduit, à titre d'exemple, l'évolution temporelle du signal caractéristique du complexe $[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$ à 290 nm en présence d'acide perchlorique. La perte d'amplitude de 85 % au bout de cinq jours montre que la dissociation du complexe n'est pas totale. Néanmoins, nous n'avons pas poursuivi la collecte des données en raison de la possible dégradation du complexe sous l'effet du proton en milieu fortement acide (hydrolyse de la fonction amide). Parallèlement, nous avons entrepris d'étudier la cinétique d'hydrolyse des fonctions acétamide des ligands considérés par différentes techniques spectroscopiques (RMN et UV-visible) sans succès. Les conditions de concentration de la spectroscopie RMN ($\approx 0,1$ M) trop élevée n'ont pas permis l'enregistrement de spectre du fait de la précipitation des ligands en milieu acide, tandis qu'aucune variation spectrale dans l'UV n'a été observée dans les conditions $[\text{L}]_{\text{tot}} = 1 \times 10^{-4}$ M et $[\text{HClO}_4]_{\text{tot}} = 3,5$ M à $T = 298,2(2)$ K.

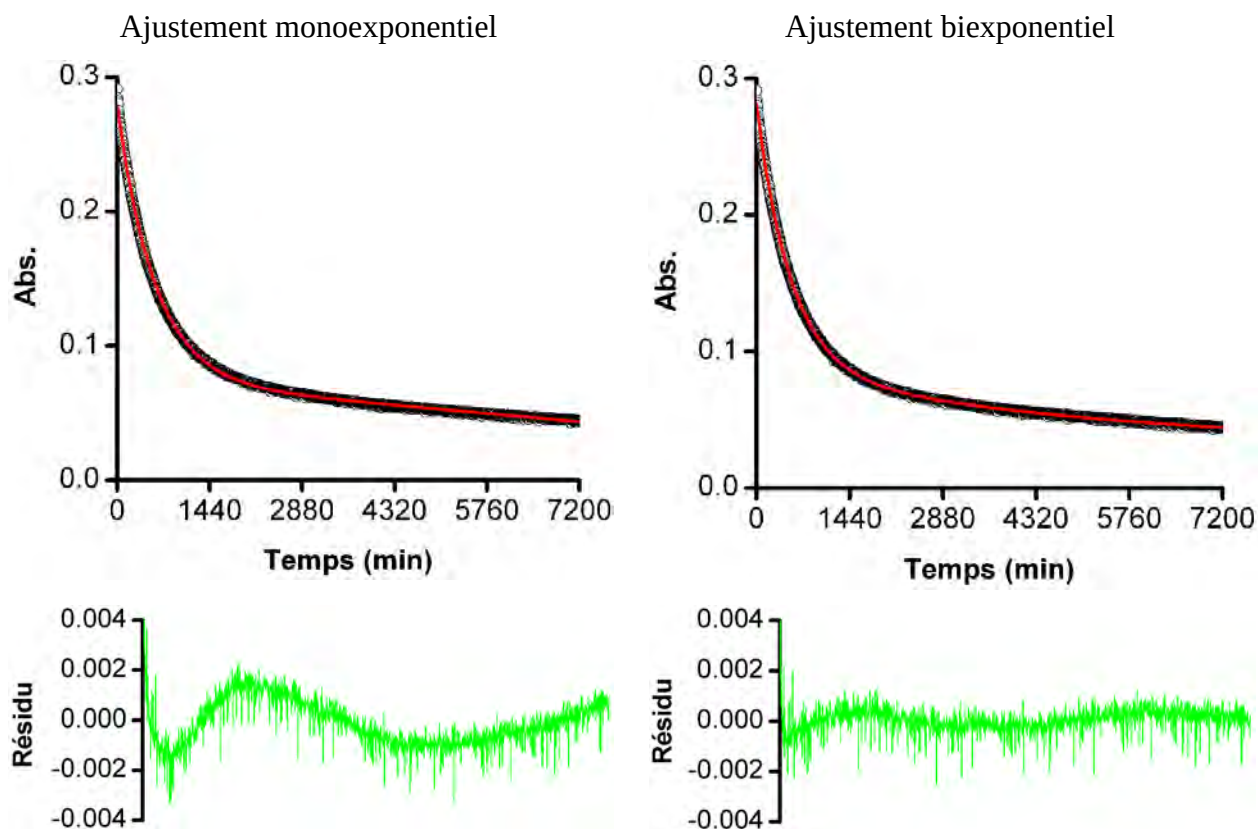


Figure 146 : Ajustements par une fonction mono- et biexponentielle du déclin d'absorbance enregistré lors de la dissociation du complexe $\text{Na}[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]$ en présence d'acide perchlorique. $[\text{NaCu}(\text{TE3AAM})]_{\text{tot}} = 5 \times 10^{-5} \text{ M}$; $[\text{HClO}_4]_{\text{tot}} = 1,5 \text{ M}$; $I = 7 \text{ M (H,Na)ClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$; $\lambda = 290 \text{ nm}$; $l = 1 \text{ cm}$.

L'analyse des courbes expérimentales par une fonction biexponentielle conduit à un ajustement de meilleure qualité caractérisé par une distribution aléatoire des résidus comme le montre la Figure 146. La cinétique de dissociation des complexes $[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$ et $\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$ procède selon un mécanisme apparent en deux étapes limitantes. Pour chacun des complexes, l'évolution des constantes de vitesse du pseudo-premier ordre k_{obs1} et k_{obs2} , calculées en fonction de la concentration en acide est représentée à la Figure 147 pour deux longueurs d'onde différentes, tandis que les valeurs sont regroupées dans le Tableau 53. Le choix de réaliser l'étude cinétique des complexes de cuivre(II) au maximum de la bande caractéristique de transfert de charge ($\sigma_{\text{N}} \rightarrow d_{\text{Cu}}$) et des transitions $d-d$ avait pour but de tirer profit d'une amplitude spectrale plus grande dans le premier cas et, dans le second, d'obtenir des informations structurales concernant l'intermédiaire éventuellement formé si la réaction se déroulait en deux étapes consécutives. La Figure 147 montre clairement que les constantes de vitesse du pseudo-premier ordre ne dépendent pas de la longueur d'onde choisie. Dans une

première approche, nous avons réalisé l'ajustement des données expérimentales par des fonctions empiriques.

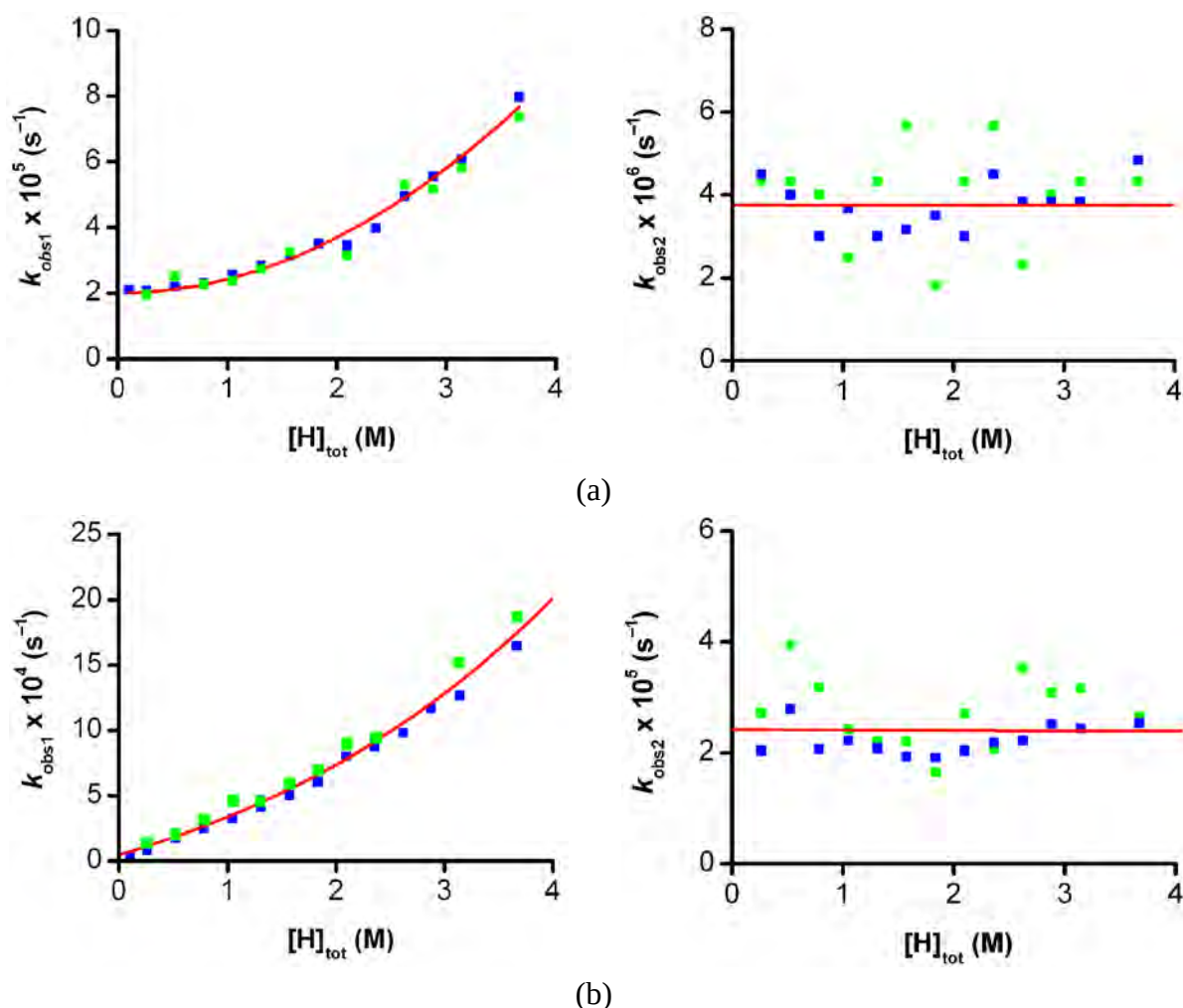


Figure 147 : Evolution des constantes de vitesse apparentes du pseudo-premier ordre k_{obs1} et k_{obs2} de dissociation du complexe $Na[Cu(TE3AAM)]$ (a) et $Cu(TE2A2AM)$ (b) en fonction de la concentration en acide perchlorique. (■) $\lambda = 630$ nm ; $[NaCu(TE3AAM)]_{tot} = [Cu(TE2A2AM)]_{tot} = 2,5 \times 10^{-3}$ M ; $T = 298,2(2)$ K et (■) $\lambda = 290$ nm ; $[NaCu(TE3AAM)]_{tot} = [Cu(TE2A2AM)]_{tot} = 5 \times 10^{-5}$ M ; $I = 7$ M (H,Na)ClO₄ ; $T = 298,2(2)$ K.

Pour les complexes $[Cu(TE3AAM)]^-$ et $Cu(TE2A2AM)$ considérés, la constante de vitesse de dissociation k_{obs1} associée à l'étape rapide augmente de manière parabolique avec la concentration en acide. L'ajustement des données par régression non linéaire selon la méthode des moindres carrés non pondérés a été réalisé à l'aide des équations polynômiales définies dans le Tableau 54. La seconde constante de vitesse, associée à l'étape lente de dissociation k_{obs2} , semble être indépendante de la concentration en acide quel que soit le complexe

considéré. Dans ce cas, les données ont été ajustées par régression linéaire. L'ensemble des paramètres cinétiques ainsi calculés est récapitulé dans le Tableau 54.

Tableau 53 : Valeurs des constantes de vitesse de dissociation du pseudo-premier ordre (k_{obs}) des complexes Na[Cu(TE3AAM)] et Cu(TE2A2AM). $I = 7 \text{ M (H,Na)ClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

[HClO ₄] _{tot} (M)	λ (nm)	Na[Cu(TE3AAM)]		Cu(TE2A2AM)	
		$k_{\text{obs1}} \times 10^{-5}$ (s ⁻¹)	$k_{\text{obs2}} \times 10^{-6}$ (s ⁻¹)	$k_{\text{obs1}} \times 10^{-4}$ (s ⁻¹)	$k_{\text{obs2}} \times 10^{-5}$ (s ⁻¹)
0,262	290	2,08(9)	4,50(8)	0,84(3)	2,03(2)
	630	1,95(6)	4,33(5)	1,26(4)	2,7(1)
0,525	290	2,18(3)	4,00(2)	1,75(7)	2,78(5)
	630	2,52(2)	4,33(1)	2,0(1)	3,9(3)
0,785	290	2,30(9)	3,00(7)	2,43(5)	2,07(2)
	630	2,67(4)	4,00(4)	3,2(1)	3,2(3)
1,048	290	2,57(3)	3,67(3)	3,21(8)	2,22(5)
	630	2,37(2)	2,50(2)	4,6(1)	2,4(2)
1,311	290	2,83(5)	3,00(5)	4,12(7)	2,08(2)
	630	2,73(3)	4,33(2)	4,6(1)	2,2(2)
1,573	290	3,15(5)	3,17(5)	5,01(7)	1,93(3)
	630	3,27(3)	5,67(3)	5,8(1)	2,2(2)
1,835	290	3,50(5)	3,50(3)	6,02(9)	1,92(1)
	630			6,9(1)	1,7(1)
2,097	290	3,45(3)	3,00(2)	8,02(7)	2,03(1)
	630	3,15(2)	4,33(1)	9,0(2)	2,7(2)
2,360	290	3,97(8)	4,50(5)	8,74(1)	2,18(2)
	630			9,2(2)	2,1(1)
2,622	290	4,93(7)	3,83(3)	9,78(3)	2,22(2)
	630	5,28(4)	2,33(2)		
2,883	290	5,55(8)	3,83(3)	11,65(3)	2,52(2)
	630	5,15(5)	4,00(5)		
3,145	290	6,05(9)	3,83(3)	12,63(7)	2,43(7)
	630	5,80(7)	4,33(2)	15,2(4)	3,2(2)
3,670	290	7,97(2)	4,83(3)	16,45(5)	2,53(2)
	630	7,4(1)	4,33(2)	18,8(4)	2,7(1)

Tableau 54 : Expressions empiriques de k_{obs1} et k_{obs2} en fonction de la concentration en acide pour les complexes $[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$ et $\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$.

$[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$	
$k_{\text{obs1}} = a_1 + b_1 [\text{H}]_{\text{tot}}^2$	$a_1 = 2,01(8) \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ $b_1 = 0,42(1) \times 10^{-5} \text{ M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$
$k_{\text{obs2}} = c_2$	$c_2 = 3,7(2) \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$
$\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$	
$k_{\text{obs1}} = a_1 [\text{H}]_{\text{tot}} + b_1 [\text{H}]_{\text{tot}}^2$	$a_1 = 0,53(5) \times 10^{-4} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ $b_1 = 2,5(1) \times 10^{-4} \text{ M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$
$k_{\text{obs2}} = c_2$	$c_2 = 2,23(7) \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$

$I = 7 \text{ M (H,Na)ClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

Qualitativement, le complexe $\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$ se dissocie environ 5 fois plus rapidement que son homologue $[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$. Ainsi, la dissociation totale assistée par le proton du complexe $[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$ nécessite approximativement une semaine en présence d'acide perchlorique $[\text{HClO}_4]_{\text{tot}} = 3,5 \text{ M}$, tandis qu'une journée suffit pour le complexe $\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$.

Contrairement à la cinétique de dissociation assistée par le proton des deux dérivés cuivriques du cyclame, celle des complexes $[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]^-$ et $\text{Cu}(\text{TRI2A2AM})$ est bien plus rapide et nécessite l'utilisation d'un spectrophotomètre d'absorption UV-visible à écoulement bloqué (« stopped-flow »). La Figure 148 reproduit, à titre d'exemple, l'évolution temporelle de l'absorbance à 620 nm du complexe $\text{Na}[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]$ en présence d'acide perchlorique. La fin de la réaction est observée après une vingtaine de secondes environ, indiquant sans ambiguïté la dissociation totale du complexe qui libère l'ion Cu^{2+} et le ligand sous une forme protonée. Par ailleurs aucune perte d'amplitude significative durant le temps de mélange estimé à environ 1,5 ms n'a été décelée, excluant de ce fait l'existence d'une étape rapide préalable au début de l'enregistrement.

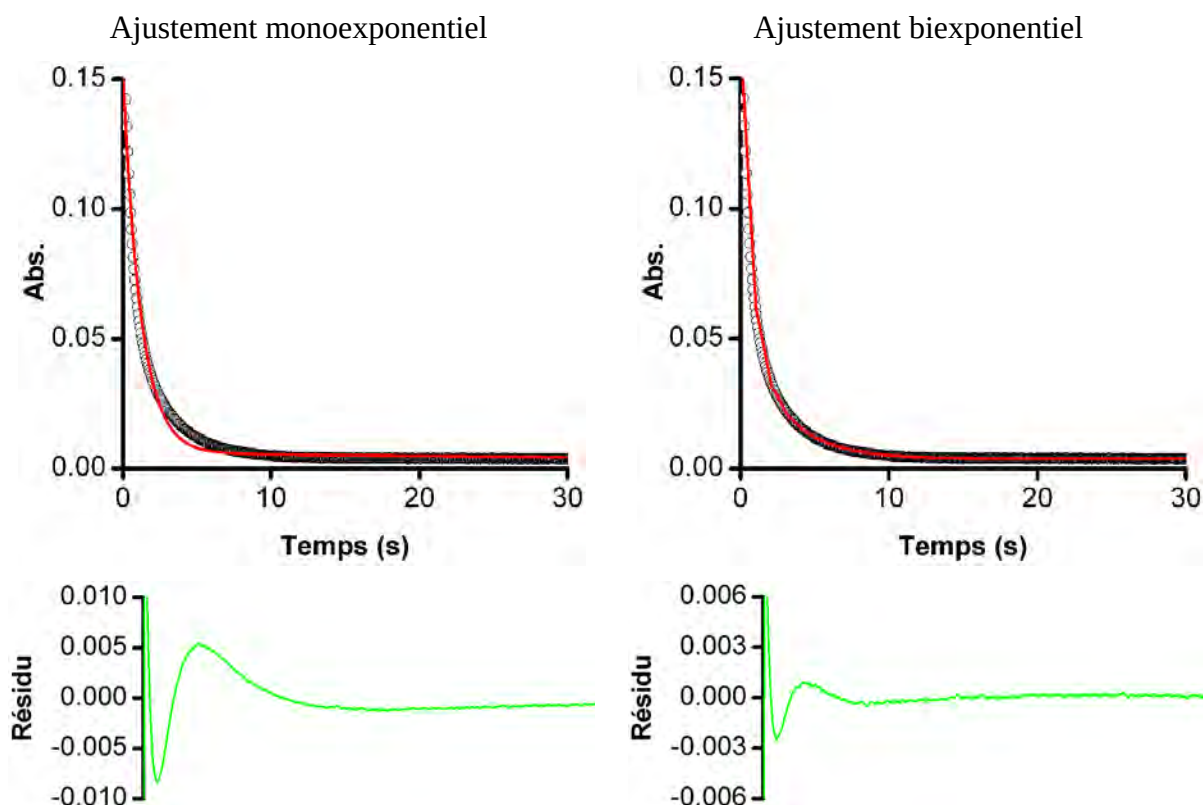


Figure 148 : Ajustements par une fonction mono- et biexponentielle du déclin d'absorbance enregistré lors de la dissociation du complexe $\text{Na}[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]$ en présence d'acide perchlorique. $[\text{NaCu}(\text{TRI3AAM})]_{\text{tot}} = 1 \times 10^{-3} \text{ M}$; $[\text{HClO}_4]_{\text{tot}} = 1,5 \text{ M}$; $I = 7 \text{ M}$ (H, Na) ClO_4 ; $T = 298,2(2) \text{ K}$; $\lambda = 620 \text{ nm}$; $l = 1 \text{ cm}$.

Dans les deux cas, les déclins d'absorbance ont été traités en ligne à l'aide du logiciel Kinet Assist 2 par ajustement d'une fonction mono-, bi- et triexponentielle. Les courbes expérimentales ont aussi été traitées par ajustement d'une fonction biexponentielle (Equation 28) selon la méthode des moindres carrés non linéaire de Marquardt à l'aide du logiciel Origin[®],³¹⁹ en considérant une réaction de pseudo-premier ordre par rapport à la concentration totale en proton. L'analyse des courbes expérimentales par une fonction biexponentielle conduit à un ajustement de bien meilleure qualité que celui effectué avec une fonction monoexponentielle comme le montre la Figure 148, bien que la courbe de résidus montre une distribution non aléatoire de ces derniers. Cependant, l'ajustement par une somme de trois fonctions exponentielles ne converge pas systématiquement pour toutes les courbes et conduit à des valeurs erratiques des constantes de vitesse affinées. Les valeurs des constantes de vitesse du pseudo-premier ordre $k_{\text{obs}1}$ et $k_{\text{obs}2}$ pour différentes concentrations en acide sont regroupées dans le Tableau 55.

Tableau 55 : Valeurs des constantes de vitesse de dissociation du pseudo-premier ordre (k_{obs}) des complexes $\text{Na}[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]$ et $\text{Cu}(\text{TRI2A2AM})$. $I = 7 \text{ M } (\text{H}, \text{Na})\text{ClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

$[\text{HClO}_4]_{\text{tot}}$ (M)	$\text{Na}[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]$		$\text{Cu}(\text{TRI2A2AM})$	
	k_{obs1} (s^{-1})	k_{obs2} (s^{-1})	k_{obs1} (s^{-1})	k_{obs2} (s^{-1})
0,158	0,06239(4)	0,0191(4)	0,02372(3)	0,05681(8)
0,263	0,1138(2)	0,054(5)	0,0382(2)	0,0783(3)
0,525	0,3349(8)	0,1310(6)	0,207(1)	0,0915(4)
0,785	0,605(3)	0,179(1)	0,392(2)	0,1254(4)
1,048	1,036(4)	0,250(1)	0,795(5)	0,2153(6)
1,311	1,402(9)	0,296(2)	1,069(9)	0,289(1)
1,573	2,060(7)	0,4073(9)	1,422(2)	0,407(3)
1,835	2,44(2)	0,409(3)	2,21(4)	0,494(2)
2,097	3,18(2)	0,509(2)	3,07(5)	0,623(2)
2,360	3,97(5)	0,584(4)	5,90(8)	0,822(2)
2,622	5,42(4)	0,688(3)	7,43(1)	0,947(3)
2,883	6,75(6)	0,775(3)		
3,145	7,99(8)	0,852(4)	11,90(2)	1,229(4)
3,670	10,564(8)	0,907(3)	15,2(3)	1,296(5)

La Figure 149 représente la dépendance des constantes de vitesse du pseudo-premier ordre pour la composante rapide (k_{obs1}) et lente (k_{obs2}) en fonction de la concentration en acide pour les deux complexes $[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]^-$ et $\text{Cu}(\text{TRI2A2AM})$. Dans cette série dérivée de la tétraamine [13]aneN₄, les deux composés étudiés ne se dissocient apparemment pas selon la même loi de vitesse, puisque les valeurs de k_{obs2} dépendent linéairement de la concentration en acide pour le complexe $[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]^-$ tandis qu'une variation non linéaire est observée pour $\text{Cu}(\text{TRI2A2AM})$. Les valeurs des paramètres cinétiques k_{obs1} et k_{obs2} indiquent que le complexe $\text{Cu}(\text{TRI2A2AM})$ possédant deux fonctions acétate et deux fonctions acétamide se dissocie plus rapidement que son analogue $[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]^-$ incorporant trois bras acétate et un bras acétamide.

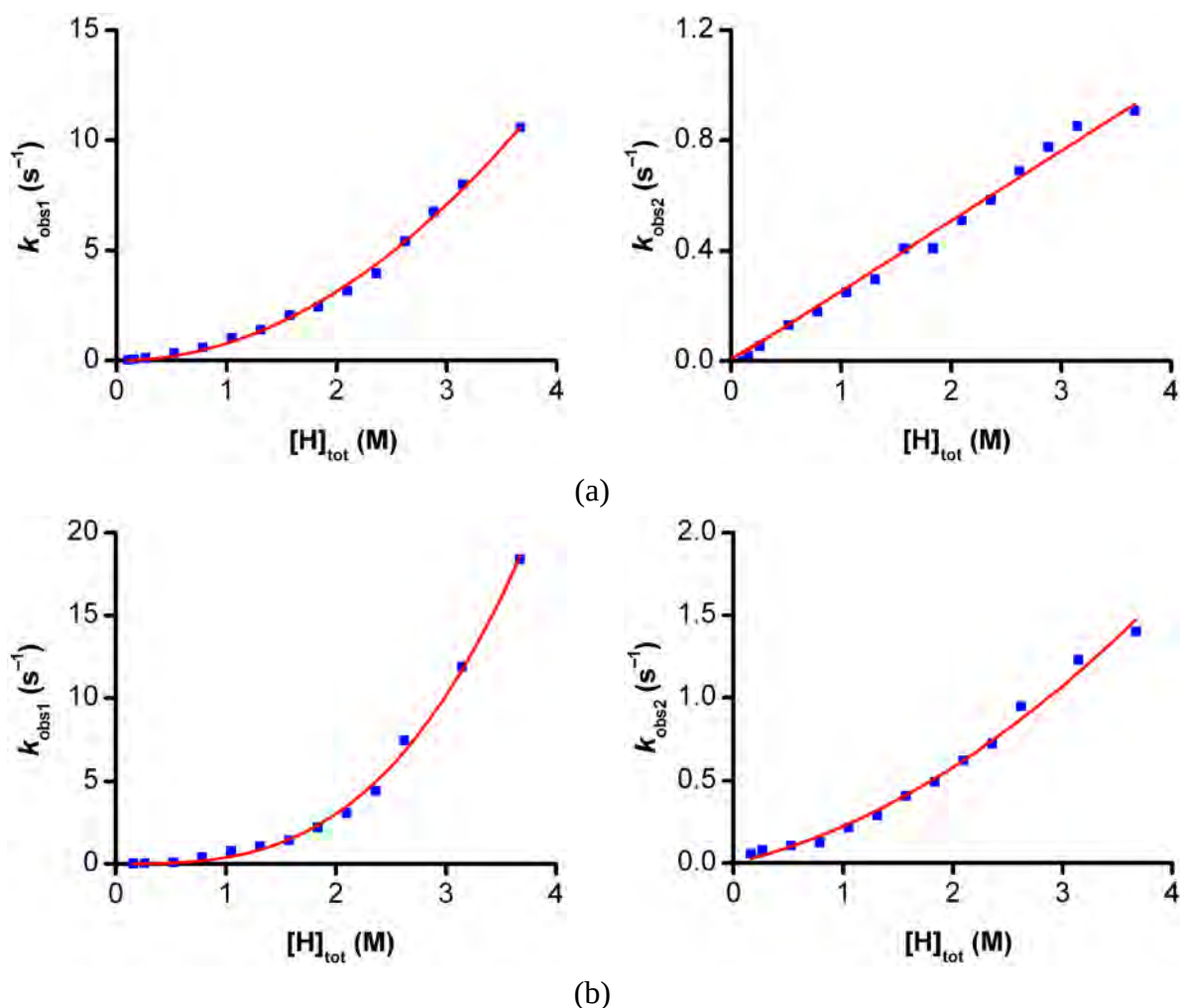


Figure 149 : Evolution des constantes de vitesse apparentes du pseudo-premier ordre k_{obs1} et k_{obs2} de dissociation des complexes $\text{Na}[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]$ (a) et $\text{Cu}(\text{TRI2A2AM})$ (b) en fonction de la concentration en acide perchlorique. $[\text{NaCu}(\text{TRI3AAM})]_{\text{tot}} = [\text{Cu}(\text{TRI2A2AM})]_{\text{tot}} = 1 \times 10^{-3} \text{ M}$; $I = 7 \text{ M (H,Na)ClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$; $\lambda = 620 \text{ nm}$.

Les constantes de vitesses apparentes du pseudo-premier ordre de la composante rapide (k_{obs1}), associées à la dissociation du complexe $[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]^-$, varient de manière quadratique en fonction de la concentration en acide perchlorique, tandis que les valeurs de k_{obs2} croissent linéairement avec la concentration en acide. Les valeurs des paramètres cinétiques optimaux correspondant aux meilleurs ajustements des données expérimentales à l'aide de fonctions polynomiales empiriques par régression non linéaire ou d'une équation de droite par régression linéaire (Figure 149) sont compilées dans le Tableau 56.

Tableau 56 : Expressions empiriques de k_{obs1} et k_{obs2} en fonction de la concentration en acide pour les complexes $[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]^-$ et $\text{Cu}(\text{TRI2A2AM})$.

$[\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]^-$	
$k_{\text{obs1}} = a_1 [\text{H}]_{\text{tot}}^2$	$a_1 = 0,787(8) \text{ M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$
$k_{\text{obs2}} = a_2 [\text{H}]_{\text{tot}}$	$b_2 = 0,254(4) \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
$\text{Cu}(\text{TRI2A2AM})$	
$k_{\text{obs1}} = a_1 [\text{H}]_{\text{tot}}^2 + b_1 [\text{H}]_{\text{tot}}^3$	$a_1 = 0,01(8) \text{ M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$
	$b_1 = 0,37(3) \text{ M}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$
$k_{\text{obs2}} = a_2 [\text{H}]_{\text{tot}} + b_2 [\text{H}]_{\text{tot}}^2$	$a_2 = 0,16(2) \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
	$b_2 = 0,066(8) \text{ M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$

$I = 7 \text{ M (H,Na)ClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

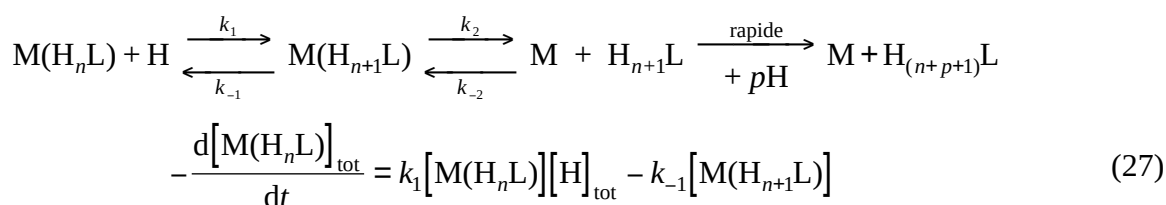
V.2 Discussion

L'évolution des constantes de vitesse du pseudo-premier ordre en fonction de la concentration en acide, illustrée à la Figure 147 et Figure 149, indique que la vitesse de dissociation croît dans l'ordre $[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^- < \text{Cu}(\text{TE2A2AM}) \lll [\text{Cu}(\text{TRI3AAM})]^- < \text{Cu}(\text{TRI2A2AM})$. Cette séquence correspond à l'ordre décroissant des constantes d'équilibre β_{110} . La labilité des complexes pentacoordinés formés à partir des ligands dérivés du macrocycle [13]aneN₄ tranche avec l'inertie élevée des analogues incorporant un motif cyclamique. Cette grande différence de réactivité est vraisemblablement liée à une plus grande accessibilité des amines du cycle à 13 atomes par le proton entrant lors de l'étape limitante. Dans la mesure où le cation métallique est situé hors du plan des quatre atomes d'azote, sa libération est plus aisée. Au contraire, l'adéquation de taille entre l'ion Cu^{2+} et la cavité macrocyclique offerte par le cyclame conduit à un environnement plan carré des quatre amines autour du centre cuivrique particulièrement protecteur et stable. Qualitativement, les vitesses de dissociation des complexes $[\text{Cu}(\text{TE3AAM})]^-$ et $\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$ sont intermédiaires à celles observées pour $[\text{Cu}(\text{cyclame})]^{2+}$ et $[\text{Cu}(\text{TETA})]^{2-}$. Le remplacement d'une fonction acétate par un groupe acétamide se traduit par une labilité accrue en série cyclamique.

A notre connaissance, peu d'études exhaustives traitent de la cinétique de dissociation assistée par le proton de complexes tétraazamacrocycliques de cuivre(II).^{269,270,278-281} Toutes

ces études concernent des macrocycles *N*-substitués par deux à quatre groupements coordinants identiques. Aucun travail n'a porté jusqu'à ce jour sur les complexes incorporant deux types différents de bras potentiellement capables de compléter la sphère de coordination du métal. Pour chacun de ces systèmes, la démétallation assistée par le proton procède selon un mécanisme en une étape limitante, la réaction généralement d'ordre un par rapport aux concentrations en complexe et en proton. Plus fréquemment, l'inertie en milieu acide est simplement évaluée à partir de la mesure du temps de demi-vie du complexe en supposant que la réaction de dissolution a lieu selon un mécanisme en une étape limitante.^{203,204,207,208} Dans ces conditions, la variation de l'absorbance en fonction du temps correspond à une fonction monoexponentielle et le temps de demi-vie $T_{1/2}$ est donné par la relation $T_{1/2} = \ln 2/k_{\text{obs}}$. Une comparaison directe des temps de demi-vie trouvés dans la littérature avec nos données expérimentales pour les macrocycles mixtes acétate/acétamide est impossible compte tenu des processus cinétiques biexponentiels que nous avons observés.

Sur le plan mécanistique, plusieurs schémas de dissociation peuvent être envisagés pour rendre compte du déclin d'absorbance biexponentiel. Un tel comportement cinétique est observé lorsque le complexe se démetalle selon un mécanisme en deux étapes limitantes consécutives produisant un intermédiaire qui serait dans le cas présent une forme protonée du réactif. Dans ces conditions de dégénérescence d'ordre par rapport à la concentration de la solution d'acide, la loi de vitesse apparente pour un tel mécanisme lorsque les deux étapes sont réversibles s'écrit :



$$\frac{d[\text{M}(\text{H}_{n+1}\text{L})]}{dt} = k_1[\text{M}(\text{H}_n\text{L})][\text{H}]_{\text{tot}} - k_{-1}[\text{M}(\text{H}_{n+1}\text{L})] - k_2[\text{M}(\text{H}_{n+1}\text{L})] + k_{-2}[\text{M}][\text{H}_{n+1}\text{L}] \quad (28)$$

L'intégration du système d'équations différentielles (27) et (28) conduit aux relations (29) et (30).

$$k_{\text{obs1}} + k_{\text{obs2}} = k_1 [\text{H}]_{\text{tot}} + k_{-1} + k_2 + k_{-2} \quad (29)$$

$$k_{\text{obs1}} k_{\text{obs2}} = k_1 (k_2 + k_{-2}) [\text{H}]_{\text{tot}} + k_{-1} k_{-2} \quad (30)$$

L'analyse de la somme $k_{\text{obs}1} + k_{\text{obs}2}$ et du produit $k_{\text{obs}1} k_{\text{obs}2}$ en fonction des concentrations excédentaires en acide conduit à deux équations linéaires si un tel mécanisme s'applique. Les valeurs des constantes cinétiques k_1 , k_{-1} , k_2 et k_{-2} peuvent alors être extraites des pentes et des ordonnées à l'origine des deux droites de régression. Cependant, l'obtention de relations non linéaires pour chacun des quatre systèmes étudiés permet d'exclure une dissociation selon un mécanisme en deux étapes consécutives réversibles ou non.

En nous appuyant sur les informations collectées par spectroscopie RPE et chromatographie liquide, nous proposons un mécanisme à deux voies parallèles qui serait en accord avec la coexistence d'au moins deux complexes majoritaires se dissociant chacun en une étape limitante. Cependant, l'existence d'espèces minoritaires ne peut être exclue comme le suggère le chromatogramme reproduit à la Figure 144 et une décroissance de l'absorbance en fonction du temps probablement plus complexe qu'une variation biexponentielle comme le montre la courbe des résidus de la Figure 148.

Les expressions polynômiales décrivant la dépendance de $k_{\text{obs}1}$ et $k_{\text{obs}2}$ en fonction de la concentration analytique en proton, dont le degré varie de 0 à 3 suivant les cas, peut s'expliquer par la participation de plusieurs formes protonées d'une même espèce, chacune réagissant avec une vitesse qui lui est propre. Si la solution de complexe préparée à $p[H] \approx 7$ renferme les isomères de stœchiométrie CuL penta- ou hexacoordinés suivant la taille du macrocycle, nous pouvons aisément supposer que la protonation extrêmement rapide des fonctions acétate pendantes et non liées au métal a lieu dès les premiers instants après la mise en contact avec la solution d'acide sans que cela ne perturbe significativement la valeur de l'absorbance initiale. Ainsi, les diagrammes de spéciation de la Figure 142 montrent la formation d'espèces diprotonées $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})]^+$ stables pour les deux macrocycles mixtes triacétate/monoamide tandis que les ligands diacétate/diacétamide forment un complexe $[\text{Cu}(\text{HL})]^+$ entre $p[H] \approx 1$ et 3. Compte tenu du large excès en acide utilisé lors des mesures cinétiques, il est légitime d'assimiler la concentration en complexe après mélange à celle des formes protonées.

La Figure 150 illustre un schéma réactionnel plausible à deux voies parallèles indépendantes attribuées à deux formes en équilibre lent des complexes mixtes triacétate/monoamide. Les étapes de protonation du ligand libre consécutives à la dissociation sont considérées rapides.

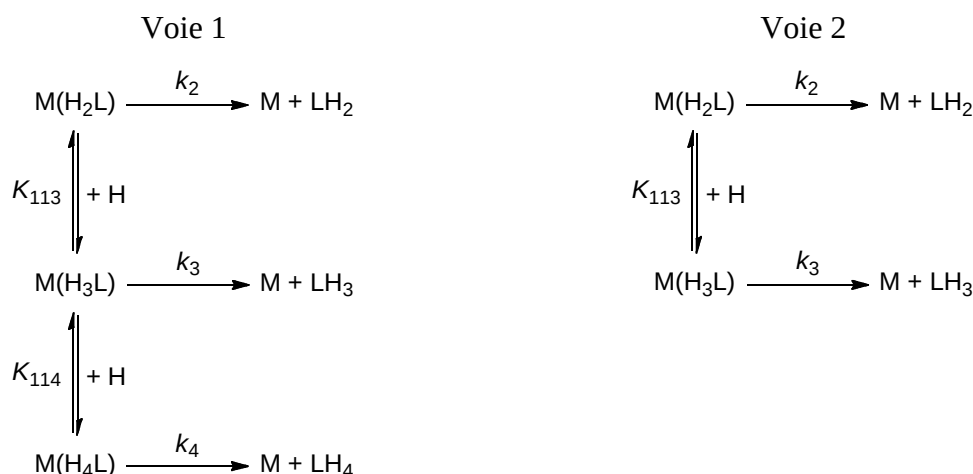


Figure 150 : Mécanisme général de dissociation assistée par le proton des complexes de cuivre mixtes triacétate/monoamide. Les charges ont été omises.

La loi de vitesse apparente pour un tel mécanisme s'exprime selon les relations (31) pour la voie 1 et (32) pour la voie 2.

$$\begin{aligned}
 \text{Voie 1} \quad -\frac{d[Cu(H_2L)]_{\text{tot}}}{dt} &= k_2[Cu(H_2L)] + k_3[Cu(H_3L)] + k_4[Cu(H_4L)] \\
 &= (k_2 + k_3K_{113}[H] + k_4K_{113}K_{114}[H]^2)[Cu(H_2L)] \\
 &= k_{\text{obs1}}([Cu(H_2L)] + [Cu(H_3L)] + [Cu(H_4L)])
 \end{aligned} \tag{31}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Voie 2} \quad -\frac{d[Cu(H_2L)]_{\text{tot}}}{dt} &= k_2[Cu(H_2L)] + k_3[Cu(H_3L)] \\
 &= (k_2 + k_3K_{113}[H])[Cu(H_2L)] \\
 &= k_{\text{obs2}}([Cu(H_2L)] + [Cu(H_3L)])
 \end{aligned} \tag{32}$$

Ainsi les constantes de vitesse apparente k_{obs1} et k_{obs2} pour les deux voies parallèles sont données respectivement par les relations (33) et (34), en supposant $[H]_{\text{tot}} \approx [H]$ compte tenu du large excès en acide utilisé.

$$\text{Voie 1} \quad k_{\text{obs1}} = \frac{k_2 + k_3K_{113}[H]_{\text{tot}} + k_4K_{113}K_{114}[H]_{\text{tot}}^2}{1 + K_{113}[H]_{\text{tot}} + K_{113}K_{114}[H]_{\text{tot}}^2} \tag{33}$$

$$\text{Voie 2} \quad k_{\text{obs2}} = \frac{k_2 + k_3K_{113}[H]_{\text{tot}}}{1 + K_{113}[H]_{\text{tot}}} \tag{34}$$

Les constantes de troisième voire quatrième protonation des complexes étudiés n'ont pas pu être mesurées dans la gamme de $p[H]$ accessible à l'électrode de verre ($1,8 \leq p[H] \leq 11,9$). Nous pouvons donc supposer que ces formes sont peu stables et que les valeurs K_{113} et K_{114} sont nettement inférieures à 1. Ainsi, les termes du premier et a fortiori du second degré du dénominateur de l'équation (33) peuvent être négligés et la constante de vitesse apparente du pseudo-premier ordre peut dans ces conditions être approximée par un polynôme de degré 2 (relation 35). De même, l'équation (34) peut être simplifiée en un polynôme de degré 1 (relation 36).

$$\text{Voie 1} \quad k_{\text{obs1}} \approx k_2 + k_3 K_{113} [H]_{\text{tot}} + k_4 K_{113} K_{114} [H]_{\text{tot}}^2 \quad (35)$$

$$\text{Voie 2} \quad k_{\text{obs2}} \approx k_2 + k_3 K_{113} [H]_{\text{tot}} \quad (36)$$

Les expressions (35) et (36) peuvent être identifiées aux fonctions empiriques employées pour ajuster les valeurs expérimentales de k_{obs1} et k_{obs2} dont les paramètres sont présentés dans le Tableau 54 et le Tableau 56. Cette confrontation suggère que pour chaque système, un à deux termes n'ont pas pu être déterminés de manière fiable à partir des données cinétiques collectées entre 0,1 et 3,5 M d'acide perchlorique. Le Tableau 57 récapitule le mécanisme le plus probable, l'expression algébrique de la constante apparente du pseudo-premier ordre ainsi que les valeurs numériques des paramètres calculées pour les systèmes $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI3AAM}^{3-}$ et $\text{Cu}^{2+}/\text{TE3AAM}^{3-}$.

Tableau 57 : Valeurs des paramètres k_{obs1} et k_{obs2} pour les systèmes mixtes triacétate/monoacétamide. Les charges ont été omises.

	Voie 1	Voie 2
$\text{Cu}^{2+}/\text{TRI3AAM}^{3-}$	$ \begin{array}{c} \text{M}(\text{H}_2\text{L}) \\ \xrightleftharpoons{K_{113} + \text{H}} \text{M}(\text{H}_3\text{L}) \\ \xrightleftharpoons{K_{114} + \text{H}} \text{M}(\text{H}_4\text{L}) \xrightarrow{k_4} \text{M} + \text{LH}_4 \end{array} $ $k_{\text{obs1}} = k_4 K_{113} K_{114} [\text{H}]_{\text{tot}}^2$ $k_4 K_{113} K_{114} = 0,787(8) \text{ M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$	$ \begin{array}{c} \text{M}(\text{H}_2\text{L}) \\ \xrightleftharpoons{K_{113} + \text{H}} \text{M}(\text{H}_3\text{L}) \xrightarrow{k_3} \text{M} + \text{LH}_3 \end{array} $ $k_{\text{obs2}} = k_3 K_{113} [\text{H}]_{\text{tot}}$ $k_3 K_{113} = 0,254(4) \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
$\text{Cu}^{2+}/\text{TE3AAM}^{3-}$	$ \begin{array}{c} \text{M}(\text{H}_2\text{L}) \xrightarrow{k_2} \text{M} + \text{LH}_2 \\ \xrightleftharpoons{K_{113} + \text{H}} \text{M}(\text{H}_3\text{L}) \\ \xrightleftharpoons{K_{114} + \text{H}} \text{M}(\text{H}_4\text{L}) \xrightarrow{k_4} \text{M} + \text{LH}_4 \end{array} $ $k_{\text{obs1}} = k_2 + k_4 K_{113} K_{114} [\text{H}]_{\text{tot}}^2$ $k_2 = 2,01(8) \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ $k_4 K_{113} K_{114} = 0,42(1) \times 10^{-5} \text{ M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$	$\text{M}(\text{H}_2\text{L}) \xrightarrow{k_2} \text{M} + \text{LH}_2$ $k_{\text{obs2}} = k_2$ $k_2 = 3,7(2) \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$

$I = 7 \text{ M (H,Na)ClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

L'interprétation des données cinétiques recueillies pour les systèmes diacétate/diacétamide suggère un mécanisme similaire au départ des formes monoprotonnées identifiées lors des études à l'équilibre. La prise en compte de celles-ci permet d'expliquer le terme cubique trouvé dans l'expression de k_{obs1} pour l'espèce la plus réactive du système $\text{Cu}^{2+}/\text{TRI2A2AM}^{2-}$. Les voies de démétallation qui rendent compte des observations expérimentales sont résumées dans le Tableau 58.

Tableau 58 : Valeurs des paramètres k_{obs1} et k_{obs2} pour les systèmes mixtes diacétate/diacétamide. Les charges ont été omises.

	Voie 1	Voie 2
$\text{Cu}^{2+}/\text{TRI2A2AM}^{2-}$	$ \begin{array}{c} \text{M(HL)} \\ \updownarrow K_{112} + \text{H} \\ \text{M(H}_2\text{L)} \\ \updownarrow K_{113} + \text{H} \\ \text{M(H}_3\text{L)} \xrightarrow{k_3} \text{M} + \text{LH}_3 \\ \updownarrow K_{114} + \text{H} \\ \text{M(H}_4\text{L)} \xrightarrow{k_4} \text{M} + \text{LH}_4 \end{array} $ $ \begin{aligned} k_{\text{obs1}} &= k_3 K_{112} K_{113} [\text{H}]_{\text{tot}}^2 \\ &\quad + k_4 K_{112} K_{113} K_{114} [\text{H}]_{\text{tot}}^3 \\ k_3 K_{112} K_{113} &= 0,01(8) \text{ M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1} \\ k_4 K_{112} K_{113} K_{114} &= 0,37(3) \text{ M}^{-3} \cdot \text{s}^{-1} \end{aligned} $	$ \begin{array}{c} \text{M(HL)} \\ \updownarrow K_{112} + \text{H} \\ \text{M(H}_2\text{L)} \xrightarrow{k_2} \text{M} + \text{LH}_2 \\ \updownarrow K_{113} + \text{H} \\ \text{M(H}_3\text{L)} \xrightarrow{k_3} \text{M} + \text{LH}_3 \end{array} $ $ \begin{aligned} k_{\text{obs1}} &= k_2 K_{112} [\text{H}]_{\text{tot}} + k_3 K_{112} K_{113} [\text{H}]_{\text{tot}}^2 \\ k_2 K_{112} &= 0,16(2) \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \\ k_3 K_{112} K_{113} &= 0,066(8) \text{ M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1} \end{aligned} $
$\text{Cu}^{2+}/\text{TE2A2AM}^{2-}$	$ \begin{array}{c} \text{M(HL)} \\ \updownarrow K_{112} + \text{H} \\ \text{M(H}_2\text{L)} \xrightarrow{k_2} \text{M} + \text{LH}_2 \\ \updownarrow K_{113} + \text{H} \\ \text{M(H}_3\text{L)} \xrightarrow{k_3} \text{M} + \text{LH}_3 \end{array} $ $ \begin{aligned} k_{\text{obs1}} &= k_2 K_{112} [\text{H}]_{\text{tot}} + k_3 K_{112} K_{113} [\text{H}]_{\text{tot}}^2 \\ k_2 K_{112} &= 0,53(5) \times 10^{-4} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \\ k_2 K_{112} K_{113} &= 2,5(1) \times 10^{-4} \text{ M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1} \end{aligned} $	$ \text{M(HL)} \xrightarrow{k_1} \text{M} + \text{LH} $ $ \begin{aligned} k_{\text{obs2}} &= k_1 \\ k_1 &= 2,23(7) \times 10^{-5} \text{ s}^{-1} \end{aligned} $

$I = 7 \text{ M (H,Na)ClO}_4$; $T = 298,2(2) \text{ K}$.

Conclusion générale

Le travail de thèse présenté dans ce mémoire avait pour objectif l'étude des propriétés physico-chimiques de ligands mimant le site de chélation de radiopharmaceutiques et de leurs complexes métalliques utilisés en imagerie nucléaire par scintigraphie γ monophotonique (SPECT) et tomographie d'émission de positons (PET). Le but ultime était d'évaluer l'impact du remplacement d'un ou de deux groupes acétate par une fonction acétamide lors de la conjugaison du macrocycle au vecteur biologique via un bras de coordination. Parmi les plus usités, il convient de rappeler l'acide tétraaminocarboxylique macrocyclique H_4 DOTA. Ainsi, les études ont porté sur trois séries de ligands incorporant une tétraamine à 12 (cyclène ou [12]aneN₄), 13 ([13]aneN₄) ou 14 atomes (cyclame ou [14]aneN₄), *N*-fonctionnalisés par quatre groupements acétate et/ou acétamide. Une attention particulière a été portée aux ligands mixtes triacétate/monoamide et diacétate/diamide nouvellement synthétisés.

Dans une première approche, nous nous sommes appliqués à synthétiser et à isoler les complexes métalliques formés avec les ions ciblés (Cu^{2+} , Ga^{3+} , In^{3+}) dans le but de les caractériser par différentes méthodes spectroscopiques (RMN, RPE, UV-visible, IR, MS-ESI) ainsi que par diffraction des rayons X. La résolution des structures radiocristallographiques nous a permis d'étudier le schéma de coordination des cations appropriés pour les techniques d'imagerie médicale SPECT et PET. Le remplacement d'une ou deux fonctions acétate par une fonction acétamide a peu d'influence sur le schéma de coordination pseudo-octaédrique du gallium(III) complexé par les dérivés cycléniques $DOTA^{4-}$, $DO3AAM^{3-}$ et $DO2A2AM^{2-}$. Les expériences RMN ^{71}Ga ont permis de confirmer un schéma de coordination identique en solution pour les trois complexes de gallium(III).

La résolution de la structure radiocristallographique du complexe $[In(HDO2A2AM)]^{2+}$ nous a permis d'étudier le schéma de coordination du cation In^{3+} . A l'état cristallin, l'ion In^{3+} est octacoordiné par les quatre amines tertiaires du macrocycle et les quatre atomes d'oxygène des bras coordinants, selon une géométrie anti-prismatique. Les expériences RMN 1H ont montré un changement de coordination en solution pour le complexe $In(DO3AAM)$ contrairement à son homologue dérivé du ligand mixte diacétate/diamide qui semble conserver son intégrité en solution.

Dans le cas de l'ion Cu^{2+} , le nombre ainsi que la géométrie de coordination varient en fonction de la taille de la tétraamine cyclique, du type de substituants portés par le cycle et du degré de protonation du complexe. En série cyclène, l'influence de ces paramètres sur le nombre et la géométrie de coordination a pu être mise en évidence par la résolution de structures radiocristallographiques. La résolution de la structure du complexe de cuivre(II)

diprotoné $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO}_2\text{A}_2\text{AM})]^{2+}$ montre la participation des fonctions acétamide au schéma de coordination du centre métallique lorsque les groupes carboxylates sont protonés. Contrairement au complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DOTA})]$ hexacoordiné dans une géométrie pseudo-octaédrique, le complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO}_2\text{A}_2\text{AM})]^{2+}$ où les deux fonctions carboxylate sont protonées, montre une diminution du nombre de coordination de six à cinq et une modification du polyèdre dont la géométrie correspond à une pyramide à base carrée déformée, la position apicale étant occupée par un atome d'oxygène amidique. Les tétraamines macrocycliques à 13 atomes incorporant le cation Cu^{2+} donnent lieu à des complexes pentacoordinés de géométrie pyramidale à base carrée fortement distordue. L'enregistrement des spectres d'absorption visible nous a permis par ailleurs de conclure que ce schéma de coordination est conservé en solution. En série cyclame, la résolution des structures radiocristallographiques du complexe dérivé du ligand mixte diacétate/diamide nous a permis de mettre en évidence la co-existence de plusieurs espèces dont le centre métallique peut être complexé suivant le pH du milieu par les fonctions acétate et par les fonctions acétamide. La superposition des différentes structures, nous avons pu conclure que le remplacement d'un ou de deux bras acétate par une fonction acétamide n'a que peu d'influence sur la géométrie du squelette cyclamique. En solution fortement basique, l'obtention de cristaux pour une caractérisation par diffraction des rayons X nous a permis de montrer que deux fonctions amidate coordinent le centre métallique.

Le second volet de ce mémoire porte sur la caractérisation thermodynamique des ligands libres et de leurs complexes métalliques avec les isotopes naturels du Cu^{2+} , Ga^{3+} et In^{3+} , ainsi qu'avec quelques cations métalliques biologiquement importants tels que le Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} et Zn^{2+} . Pour une même taille de cycle, la corrélation des propriétés acido-basiques des ligands mixtes triacétate/monoamide et diacétate/diamide et celles des ligands de référence tétraacétate et tétraacétamide dont les données thermodynamiques ont été extraites de la littérature, a révélé une diminution d'environ 1,8 unités logarithmiques de la constante globale de stabilité $\log \beta_{012}$ associée à la protonation des deux amines tertiaires de l'espèce LH_2 pour chaque remplacement d'un bras acétate par un bras acétamide. Ce phénomène traduit le caractère plus électroattracteur du groupement acétamide. Cette diminution de la basicité des amines du macrocycle se traduit intégralement par une diminution de la stabilité des complexes et ce quel que soit l'ion considéré. Au fur et à mesure du remplacement des groupes acétate par des bras acétamide, la constante de stabilité décroît de 1,9 unités logarithmiques pour les complexes de cuivre(II) et de gallium(III). Cette diminution est

accentuée pour les complexes d'indium(III) puisqu'elle atteint 2,6 unités logarithmiques. De même, la sélectivité des macrocycles pour les métaux de transition (Cu^{2+} , Zn^{2+}) et du groupe 13 (Ga^{3+} , In^{3+}) diminue vis-à-vis des ions alcalino-terreux.

L'ensemble des données thermodynamiques nous a permis de calculer les diagrammes de spéciation dans les concentrations employées en imagerie médicale ($[\text{M}]_{\text{tot}} = 10^{-9} \text{ M}$; $[\text{M}]_{\text{tot}} = 10^{-9} \text{ M}$; $\text{p}[\text{H}] = 7,4$) afin d'évaluer l'efficacité réelle des ligands à complexer le métal dans ces conditions. Par des exemples frappants, nous avons mis en évidence les limites de la notion de $\text{p}[\text{M}]$ en tant que descripteur d'affinité d'un ligand vis-à-vis d'un cation métallique. De ce fait, nous avons introduit une nouvelle grandeur $\alpha[\text{L}/\text{M}]$ qui tient compte de toutes les espèces métalliques non chélatées par le ligand, contrairement au $\text{p}[\text{M}]$.

L'étude par spectroscopie RPE en solution gelée a montré que les complexes de cuivre(II) isolés par cristallisation ne sont dans tous les cas représentatifs des espèces en solution et que cette redistribution du cuivre est rapide. A pH physiologique, nous avons pu mettre en évidence la présence d'un mélange d'isomères pour les systèmes mixtes triacétate/monoacétate et diacétate/diamide ainsi que pour les dérivés de référence tétraacétate et tétraacétamide dérivés du [13]aneN₄.

A l'issue de ce travail, les potentiels redox des complexes de cuivre(II) ont été déterminés dans l'optique d'identifier ceux qui ne sont pas susceptibles d'être réduits par les réducteurs physiologiques. Dans la mesure où il est communément admis que la valeur du potentiel de demi-vague $E_{1/2}$ doit être inférieure à $-0,4 \text{ V/ENH}$ à $\text{pH} = 7,4$ pour éviter toute libération *in vivo* du cuivre par réduction, aucun des complexes étudiés ne satisfait convenablement ce critère. En série cyclène, la substitution d'un ou de deux bras carboxylate par des groupements amide s'avère préjudiciable puisque les valeurs de $E_{1/2}$ trouvées à $\text{pH} = 7,4$ pour les complexes $[\text{Cu}(\text{DO3AAM})]^-$ ($E_{1/2} = -0,41 \text{ V/ENH}$) et $[\text{Cu}(\text{DO2A2AM})]$ ($E_{1/2} = -0,42 \text{ V/ENH}$) sont plus de 300 mV plus anodique que celle mentionnée dans la littérature pour le complexe $[\text{Cu}(\text{DOTA})]^{2-}$, tandis que l'analogue ansé $\text{Cu}(\text{CB-DO2A})$ se réduit de manière irréversible ($E_{\text{pc}} = -0,72 \text{ V/ENH}$). Les potentiels de demi-vague des dérivés mixtes triacétate/monoamide et diacétate/diamide du cyclame sont supérieurs de plus de 450 mV au potentiel trouvé pour le dérivé diacétate ansé du cyclame $\text{Cu}(\text{CB-TE2A})$ ($E_{1/2} = -0,88 \text{ V/ENH}$), alors que le complexe tétraacétate $[\text{Cu}(\text{TETA})]^{2-}$ est décrit comme un système irréversible ($E_{\text{pc}} = -0,98 \text{ V/ENH}$).

Ces études à l'équilibre ont ensuite été complétées par une étude cinétique de dissociation assistée par le proton des complexes de cuivre(II). Nous avons mis en évidence l'influence de la taille de la cavité macrocyclique sur l'inertie du complexe puisque les valeurs des constantes de vitesse croissent lorsque le nombre d'atomes de la tétraamine macrocyclique passe de 13 à 14. Ce phénomène s'explique par la différence de coordination de l'ion Cu^{2+} . Dans les complexes dérivés du [13]aneN₄, celui-ci est situé hors du plan constitué par les quatre atomes d'azote et lié à cinq atomes donneurs. Les amines sont de ce fait plus accessibles que dans les complexes incorporant un motif cyclamique dont la taille de la cavité est mieux adaptée pour accueillir le cuivre(II) en son sein. Le métal étant situé au centre d'un octaèdre allongé, il est mieux anchâssé dans un macrocycle à 14 qu'à 13 atomes. A taille de cycle constante, le remplacement d'un ou de deux groupes acétate par une fonction acétamide influence l'inertie du complexe. Pour rendre compte du déclin biexponentiel, nous avons pu proposer un mécanisme de dissociation en milieu acide à deux voies parallèles, en accord avec la coexistence d'au moins deux complexes de cuivre(II) majoritaires observés par spectroscopie RPE et chromatographie liquide.

Les études physico-chimiques des ligands mixtes triacétate/monoamide et diacétate/diamide en série tétraazamacrocyclique, nous ont permis de conforter l'hypothèse que le remplacement d'un ou de deux groupes acétate par une fonction acétamide a pour impact de modifier la stabilité thermodynamique et la sélectivité pour un cation donné ainsi que l'inertie des complexes métalliques considérés. De même, le nombre et la géométrie du polyèdre de coordination du cuivre sont affectés par la nature des substituants acétate et/ou amide portés par le macrocycle.

Partie expérimentale

I Potentiométrie

I.1 Réactifs utilisés

Toutes les solutions utilisées ont été conservées sous atmosphère d'argon. Elles ont été préparées dans de l'eau permutée, de résistivité égale à 18,2 M Ω .cm, bouillie durant deux heures, puis saturée en argon afin de la décarbonater. Cette eau ultra pure est obtenue par déminéralisation avec des résines échangeuses d'ions EFP 205 (USF), puis par passage dans un purificateur Maxima (USF Elga). Selon les systèmes étudiés, le sel de fond utilisé a été le chlorure de potassium (Acros Organics, 99 %, pour analyses), préalablement séché à 120 °C pendant deux heures ou le perchlorate de sodium monohydraté (Merck, pour analyses). Les solutions mères de base (KOH 0,1 M ; NaOH 0,1 et 3 M) ont été préparées à partir d'ampoules (Merck, Titrisol[®]). Leurs titres exacts ont été déterminés par titrage de l'hydrogénophthalate de potassium (Acros Organics, 99+ %), préalablement séché à 393 K pendant deux heures. La solution mère d'acide chlorhydrique 0,1 M a été préparée à partir d'ampoules (Merck, Titrisol[®]), tandis que celles d'acide perchlorique 0,1 et 7 M ont été préparées par dilution d'une solution commerciale à 70 % (Fischer Scientific, pour analyses). Leurs titres exacts ont été déterminés par titrage du tris(hydroxyméthyl)aminométhane (Aldrich, 99+ %), préalablement séché à 120 °C pendant deux heures. Les points équivalents ont été calculés par la méthode de la dérivé seconde. La concentration de la solution standardisée correspond à la moyenne d'au moins cinq titrages. Elle est connue avec une précision relative inférieure à 0,10 %. Les solutions mères de sels métalliques hydratés ou anhydres ont été préparées par dissolution dans une solution d'acide chlorhydrique ($C = 0,1$ M), préalablement titrée par la méthode décrite précédemment. Les solutions ont ensuite été dosées par complexométrie directe avec une solution étalon du sel dissodique de l'acide éthylènediamine tétraacétique Na₂(H₂EDTA) 0,1 M (Titriplex III, Merck). Le point équivalent a été déterminé à l'aide d'une électrode de verre pour la standardisation des solutions CaCl₂, MgCl₂, ZnCl₂ et GaCl₃, ou visuellement par le virage d'un indicateur coloré, l'orangé de xylénol pour l'InCl₃ ou le chrome azurol S dans le cas de CuCl₂, Cu(ClO₄)₂ (pH = 6 ; tampon acétate ; $T = 298$ K) et FeCl₃ (pH = 3 ; $T = 313$ K).³²⁰

I.2 Matériel

Toutes les pesées ont été effectuées à l'aide d'une balance de précision au centième de milligramme (Precisa 262SMA-FR). Les titrages potentiométriques des différents ligands en solution aqueuse ont été effectués à l'aide d'un titrimètre automatique Schott TPC2000 constitué d'une unité d'acquisition TR250 et d'une burette T110 équipée d'une unité interchangeable TA10 d'une capacité de 10 mL. Les deux instruments sont pilotés par le logiciel Schott TR600 (version 5.2) installés sur un ordinateur de type PC compatible IBM. Alternativement, un second poste de titrage a été utilisé. Il est constitué de deux burettes de 10 mL ABU901 (Radiometer) et d'un voltmètre PHM240 (Radiometer), l'ensemble étant piloté par le logiciel HRT Acide-Base Titration installé sur un ordinateur de type PC compatible IBM.^{321,322} En milieu potassique, la chaîne de mesure utilisée pour les titrages acido-basiques en solution aqueuse comprenait une électrode de verre XG100 (Radiometer) et une électrode de référence au calomel XR110 (Radiometer) saturée en KCl, séparée de la solution par un pont salin contenant une solution de KCl ($C = 0,1$ M). En milieu sodique, une électrode de verre haute alcalinité XG200 (Radiometer) couplée à une électrode de référence Ag/AgCl XR300 (Radiometer) remplie par une solution saturée de NaCl et d'AgCl a été utilisée. Dans ce cas, le pont salin contenait une solution de NaClO₄ ($C = 0,1$ M).

Les réactifs ont été introduits dans une cellule à double paroi, thermo-régulée à 298,2(2) K à l'aide d'un circulateur d'eau Lauda RE106. La solution agitée par un barreau magnétique a été maintenue sous un faible courant d'argon afin d'exclure le dioxyde de carbone du milieu titré. Ce gaz inerte a été au préalable épuré du dioxyde de carbone résiduel par passage au travers d'une colonne remplie d'Ascarite[®] (potasse absorbée sur de la silice). La force ionique de la solution a été fixée à 0,1 M à l'aide d'une solution de chlorure de potassium (Acros Organics, 99 %, pour analyses) ou de perchlorate de sodium monohydraté (Merck, pour analyses).

I.3 Etalonnage des électrodes

Avant chaque titrage, l'électrode de verre a été calibrée en unité de concentration ($p[H] = -\log [H_3O^+]$) en titrant 4 mL d'acide dilué dans 25 mL d'une solution de sel de fond 0,1 M par 9 mL de base. En chaque point du titrage, la concentration en ions H₃O⁺ est donnée par l'une des deux relations suivantes :

En milieu acide :

$$[\text{H}_3\text{O}^+] = \frac{C_a V_a - \gamma C_b V_b}{V_{\text{SDF}} + V_a + V_b}$$

En milieu basique :

$$[\text{H}_3\text{O}^+] = \frac{K_w}{[\text{OH}^-]} = \frac{K_w (V_{\text{SDF}} + V_a + V_b)}{\gamma C_b V_b - C_a V_a} \quad (37)$$

où V_a , V_b , V_{SDF} désignent respectivement le volume des solutions d'acide, de base et de sel de fond, C_a et C_b les concentrations des solutions d'acide et de base, γ le facteur correctif de la concentration de la base et K_w la constante d'autoprotolyse de l'eau ($K_w = 10^{-13,78}$; $I = 0,1 \text{ M}$ à $298,2 \text{ K}$).³²³

Le potentiel mesuré et le p[H] ($\text{p[H]} = -\log [\text{H}_3\text{O}^+]$) sont reliés par l'équation de Nernst modifiée. En effet, l'utilisation d'un pont salin engendre un potentiel de jonction E_j qui apparaît en milieu fortement acide ($E_j \approx J_a [\text{H}_3\text{O}^+]$ à $\text{p[H]} < 2,5$) et fortement basique ($E_j \approx K_w J_b / [\text{H}_3\text{O}^+]$ à $\text{p[H]} > 11$). L'expression du potentiel E en fonction de la concentration en ions hydronium est donnée par la relation suivante où E^0 correspond au potentiel standard et S à la pente de l'électrode :

$$E^{\text{calc}} = E^0 - S \text{p[H]} + J_a [\text{H}_3\text{O}^+] + \frac{K_w J_b}{[\text{H}_3\text{O}^+]} \quad (38)$$

Les paramètres E^0 , S , J_a , J_b et γ ont été ajustés de manière itérative selon la méthode des moindres carrés non linéaire à l'aide de la routine « Solveur » incorporé dans le logiciel Microsoft Excel, afin de minimiser la fonction d'erreur σ , où n et p désignent respectivement le nombre de points expérimentaux et le nombre de paramètres ajustés.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_i (E_i^{\text{mes}} - E_i^{\text{calc}})^2}{n - p}} \quad (39)$$

L'étalonnage de l'électrode a été jugé satisfaisant lorsque l'écart type résiduel σ n'excédait pas $0,1 \text{ mV}$ avec une distribution aléatoire des résidus. Dans le cas contraire, le facteur correctif γ était généralement éloigné de 1, ce qui traduit un taux de carbonatation de la base non négligeable qui a été remplacée.

I.4 Traitements des données

Les titrages potentiométriques ont mis en jeu des quantités stœchiométriques de sel métallique et de ligand dissous dans 25 mL de solution de l'électrolyte support. Les potentiels mesurés ont été convertis en unité de $p[H]$ par résolution itérative de l'équation implicite à l'aide du tableur Microsoft Excel.

$$p[H] = -\log [H_3O^+] = \frac{E'^0 - E^{\text{mes}} + J_a [H_3O^+] + \frac{K_w J_b}{[H_3O^+]}}{S} \quad (40)$$

Les constantes d'équilibre ainsi que les quantités de matière initialement présentes ont ensuite été ajustées selon la méthode des moindres carrés non linéaire pondérés à l'aide du logiciel HyperquadTM 2006.³²⁴ Les équilibres d'hydrolyse des métaux étudiés ont été systématiquement pris en compte dans nos différents modèles. En chaque point du titrage, le logiciel résout le bilan de matière pour chacun des constituants, y compris le proton, puis minimise la fonction σ définie ci-dessous, où n et p représentent le nombre total de points et le nombre de paramètres affinés.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_i \omega_i \left(p[H]_i^{\text{exp}} - p[H]_i^{\text{calc}} \right)^2}{n - p}} \quad (41)$$

Un poids statistique ω_i , défini ci-dessous, est assigné à chaque couple de valeurs afin de minimiser l'importance des points situés dans les parties les plus raides de la courbe de titrage. En tenant compte du schéma de pondération, la valeur cible de σ est égale à 1 en l'absence d'erreurs systématiques. Leur présence éventuelle se traduit par une distribution non aléatoire des résidus.

$$\omega_i = \frac{1}{\sigma_{p[H],i}^2} \quad \text{avec} \quad \sigma_{p[H],i}^2 = \sigma_{pH\text{mètre}}^2 + \left(\frac{\partial p[H]_i}{\partial V_i} \right)^2 \sigma_{\text{burette}}^2 \quad (42)$$

où $\sigma_{p[H],i}$, $\sigma_{pH\text{mètre}}$ et σ_{burette} représentent respectivement l'erreur estimée sur le $p[H]$, la résolution du pH-mètre ($\sigma_{pH\text{mètre}} = 0,003$) et l'incertitude associée au volume délivré par la burette ($\sigma_{\text{burette}} = 5 \mu\text{L}$). L'écart-type sur chaque paramètre affiné est calculé à partir des éléments diagonaux de la matrice variance-covariance.³²⁵ Dans tous les cas, les titrages ont été

réalisés au moins trois fois afin de vérifier la reproductibilité des valeurs des constantes d'équilibre. La réversibilité des titrages a été vérifiée en enregistrant les courbes dans le sens de la formation puis de la dissociation des complexes.

I.5 Calculs de spéciation

Les constantes d'hydrolyse des cations métalliques Cu^{2+} , Ga^{2+} et In^{3+} utilisées lors des calculs de spéciation, de la grandeur $p[\text{M}]$ définie par Raymond et coll.²⁰⁹ ainsi que la nouvelle notion d'affinité relative du ligand pour un métal $a[\text{L}/\text{M}]$ que nous apportons, sont compilées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 59 : Valeurs des constantes d'hydrolyse compilées par Baes et Mesmer³²⁶ et dans la base de données critiques IUPAC.³²⁷ Les charges ont été omises.

$\log \beta_{mlh}$			cuivre(II) ³²⁷	gallium(III) ³²⁶	indium(III) ³²⁶
$\log \beta_{10-1}$	$\text{M} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{M}(\text{OH}) + \text{H}$		-8,14	-3,05	-4,30
$\log \beta_{10-2}$	$\text{M} + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{M}(\text{OH})_2 + 2\text{H}$		-16,43	-6,60	-9,36
$\log \beta_{10-3}$	$\text{M} + 3\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{M}(\text{OH})_3 + 3\text{H}$		-26,65	-11,02	-11,84
$\log \beta_{10-4}$	$\text{M} + 4\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{M}(\text{OH})_4 + 4\text{H}$			-17,08	-21,32
$\log \beta_{20-2}$	$2\text{M} + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{M}_2(\text{OH})_2 + 2\text{H}$		-10,64		-4,36
$\log \beta_{40-4}$	$4\text{M} + 4\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{M}_4(\text{OH})_4 + 4\text{H}$				-7,32

II Spectroscopie UV-visible

Les spectres d'absorption UV-visible ont été tracés à l'aide d'un spectrophotomètre Cary 50 (Varian) et de cuves en quartz de 1 cm de trajet optique. Le système de mesure est thermo-régulé à 298,2(2) K à l'aide d'un circulateur d'eau Lauda RE106.

II.1 Titrages potentiométriques couplés à une détection spectrophotométrique

II.1.a Conditions expérimentales

Les constantes de stabilité des complexes de cuivre(II) dérivés du [12]aneN₄, [13]aneN₄ et [14]aneN₄ ont également été déterminées par titrages spectrophotométriques à température ($T = 298,2(2)$ K) et force ionique ($I = 0,1$ M KCl) constantes. Toutes les solutions ont été préparées selon les indications fournies au paragraphe I.1. Après dissolution du ligand étudié et éventuellement de l'agent compétiteur ($[\text{Na}_2(\text{H}_2\text{EDTA})] = 2 \times 10^{-3}$ M) dans 40 mL de solution de sel de fond, une quantité stœchiométrique de sel métallique a été ajoutée ainsi qu'un volume suffisant d'acide chlorhydrique pour abaisser le p[H] vers 2 de telle sorte que le complexe macrocyclique soit totalement dissocié. L'addition de quantités variables de solution d'hydroxyde de potassium 0,1 M ou de solution d'acide chlorhydrique 0,1 M a été réalisée à l'aide d'une microburette de 2 mL (Gilmont, résolution 2 μL). Les mesures du p[H] ont été effectuées conformément à la procédure décrite au paragraphe I.3.

Pour chaque mesure du potentiel, le spectre d'absorption de la solution a été enregistré *in situ* à l'aide d'une sonde à immersion en quartz d'un trajet optique de 1 cm (Hellma, réf. 661.202), reliée à un spectrophotomètre Cary 50 (Varian) au moyen de fibres optiques. L'atteinte de l'équilibre a été préalablement vérifiée avant chaque enregistrement de spectre. L'ensemble des données spectrophotométriques et potentiométriques a été traité simultanément à l'aide du logiciel Specfit[®] ou HyperquadTM 2006.^{324,325}

II.1.b Traitement des données

Le programme Specfit[®] affine les valeurs des constantes de protonation ou de métallation de différents systèmes à partir des spectres enregistrés pour des valeurs du p[H] pertinentes. Dans une première étape, la matrice des absorbances mesurées est multipliée avec la matrice transposée, ceci dans le but de la réduire à une matrice carrée **Z**. Celle-ci est ensuite décomposée au moyen de l'analyse factorielle en un produit de trois matrices **U**, **S** et **V^T**. La conversion mathématique de la matrice des valeurs mesurées **Z** permet le calcul des concentrations au moyen des vecteurs et des valeurs propres contenues dans la matrice **S**, ce qui entraîne une réduction conséquente du nombre de données et du temps des étapes de calcul. Le logiciel sélectionne les vecteurs propres qui contiennent des informations

significatives sur le système donné et élimine ceux qui ne contribuent qu'à accroître le bruit de fond. Ainsi à l'aide des vecteurs propres significatifs, Specfit[®] calcule les spectres d'absorption molaires des différentes espèces et ajuste les valeurs des constantes de protonation ou de métallation suivant le modèle défini par l'expérimentateur tout en vérifiant la loi de Beer-Lambert donnée par la relation 43.

$$A^{\text{calc}}(\lambda_j) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{n_{\lambda_j}} \varepsilon_{mlh}^{\lambda_j} \beta_{mlh} [M]^m [L]^l [H]^h \quad (43)$$

Les concentrations de l'ion métallique et du ligand libre sont calculées par résolution itérative des équations de bilan de matière en tenant compte de la dilution. La concentration des protons libres est quant à elle calculée directement à partir des valeurs expérimentales du p[H]. Les valeurs des constantes d'équilibre β_{mlh} et des coefficients d'extinction molaire ε_{mlh} sont ajustées par minimisation de la fonction U (équation 44).

$$U = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{n_{\lambda_j}} (A_{\text{obs}} - A_{\text{calc}})^2 \quad (44)$$

La qualité de la minimisation est évaluée à l'aide de l'écart type σ défini par l'expression 45 où n et p correspondent respectivement au nombre de valeurs mesurées ($n = N \times n_{\lambda_j}$) et au nombre de paramètres ajustés.

$$\sigma = \sqrt{\frac{U}{n - p}} \quad (45)$$

La valeur σ est considérée acceptable, si elle se trouve dans l'intervalle d'erreur de mesure du spectromètre ($\sigma = 0,001$ unité d'absorbance).

II.2 Etude cinétique par spectrophotométrie UV-visible classique

II.2.a Conditions expérimentales

Dans le cas de la dissociation assistée par le proton des complexes de cuivre(II) formés avec les ligands macrocycliques dérivés du cyclame, nous avons eu recours à l'utilisation d'un spectrophotomètre UV-visible classique Cary 50 (Varian) puisque la réaction pouvait durer de quelques heures à plusieurs jours aux valeurs de p[H] les plus basses. Toutes les solutions d'acide perchlorique, de perchlorate de sodium et de complexes ont été préparées selon les

indications fournies au paragraphe I.1. La force ionique de ces différentes solutions a par ailleurs été maintenue constante et égale à 7 M par ajout de perchlorate de sodium monohydraté (Merck, pour analyses) en quantité suffisante. La concentration en complexe, fixée entre 5×10^{-5} M et $2,5 \times 10^{-3}$ M dans le mélange réactionnel, permet de s'affranchir des problèmes de solubilité en série perchlorate, tout en offrant une amplitude confortable du signal UV ($\Delta A \approx 0,15$ et $0,3$). Nous avons fait varier la concentration en acide perchlorique entre 0,1 et 7 M dans le mélange, permettant d'atteindre des excès en acide par rapport au complexe variant entre 20 et 3500. Ces différentes solutions d'acide perchlorique HClO_4 ont été préparées par dilution de la solution mère ($C = 7$ M) préalablement titrée selon les indications fournies au paragraphe I.1. Les réactifs préalablement thermostatés à 298,2(2) K ont été rapidement mélangés volume à volume (2×1 mL) dans une cuve en quartz (Hellma) de 1 cm de chemin optique. La température a été maintenue constante durant toute la durée de la mesure par circulation d'eau à 298,2(2) K dans la double paroi du support porte-cuve relié à un circulateur RE106 de marque Lauda.

II.2.b Traitement des données

Les données spectrophotométriques enregistrées au maximum de la bande d'absorption $d-d$ ou LMCT ($\sigma_{\text{N} \rightarrow d_{\text{Cu}}}$) ont été exportées puis analysées à l'aide de l'équation 46 et du logiciel commercial Origin 6.0[®] par la méthode d'ajustement des moindres carrés non linéaire de Marquardt.³¹⁹

$$A(t) = \sum_i a_i \exp(-k_i t) + A_\infty + k_0 t \quad (46)$$

$A(t)$: absorbance au temps t ,

a_i : amplitude spectrophotométrique,

k_i : constante de vitesse du premier ou du pseudo-premier ordre (s^{-1}),

A_∞ : absorbance à la fin de la réaction,

$k_0 t$: dérive linéaire éventuelle du signal.

II.3 Etude cinétique par spectrophotométrie UV-visible à écoulement bloqué

II.3.a Matériel

L'appareil utilisé est un spectrophotomètre à flux stoppé SF-61 DX2 (Hi-Tech Scientific) piloté par le logiciel Kinet Assist 2, appartenant à la Plateforme d'Analyse Chimique et de Synthèse Moléculaire de l'Université de Bourgogne (PACSMUB). La partie optique comprend une lampe au xénon dont le spectre d'émission couvre le domaine ultra-violet et visible, un monochromateur, une série de miroirs qui focalisent le faisceau optique dans la cellule de mesure d'un trajet optique de 1 cm ainsi que deux photomultiplicateurs.

II.3.b Conditions expérimentales

En solutions aqueuses, les vitesses de dissociation assistée par le proton des complexes de cuivre(II) formés avec les ligands macrocycliques dérivés du [13]aneN₄ sont trop rapides pour être suivies par spectrophotométrie UV-visible classique. Leur mesure a nécessité l'utilisation d'une technique à écoulement bloqué. Toutes les traces cinétiques ont été enregistrées dans des conditions de pseudo-premier au maximum d'absorption des différents complexes de cuivre en série perchlorate. Les deux solutions de complexe et d'acide à différentes concentrations ont été thermostatées à 298,2(2) K pendant 15 min avant injection dans la cellule de mesure, un taux d'homogénéisation de 99 % étant obtenu en moins de 2 ms. La concentration en complexe, fixée entre 1×10^{-3} M dans le mélange réactionnel, permet de s'affranchir des problèmes de solubilité des complexes, tout en offrant une amplitude confortable du signal UV ($\Delta A \approx 0,15$).

II.3.c Traitement des données

Les courbes expérimentales représentatives d'au moins 6 injections ont été moyennées puis traitées en ligne par ajustement de fonctions exponentielles (Equation 44) selon la méthode des moindres carrés non linéaire de Marquardt.³¹⁹

III Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

III.1 Matériel

Les spectres RMN ^1H , ^{13}C , ^{71}Ga , ^{115}In , HSQC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{13}C , COSY ^1H - ^1H et HSQC ^{15}N - ^1H ont été enregistrés avec des spectromètres Bruker Avance 300 équipé d'un passeur automatique, Avance 500 équipé d'un passeur NMR Case ou Avance II 600, à la Plateforme d'Analyse Chimique et de Synthèse Moléculaire de l'Université de Bourgogne (PACSMUB).

Les mesures ont été effectuées sur des échantillons de 5 à 100 mg de composé dans 0,6 mL de solvant deutéré. Les déplacements chimiques ont été référencés par rapport au pic résiduel de solvant, sauf dans D_2O , où l'acétonitrile a été utilisé comme référence interne (CH_3CN , $\delta_{\text{H}} = 2,06$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 1,47$ ppm).³²⁸ La multiplicité des signaux RMN est donnée à l'aide des abréviations suivantes : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet et m pour multiplet.

III.2 Titrages potentiométriques suivis par spectroscopie RMN

III.2.a Conditions expérimentales

Une solution de ligand, de concentration approximativement égale à 0,15 M, a été préparée dans le mélange H_2O (18,2 M Ω .cm) / D_2O (SDS, D > 99,9 %) 90:10 v/v. Celle-ci a été introduite dans une cellule à double paroi connectée à un circulateur d'eau Lauda RE106 et ainsi thermo-réglée à 298,2(2) K. Le vase a également été maintenu sous un léger flux d'argon. Le ligand a été titré par addition à l'aide d'une micropipette Gilmont de faibles volumes d'une solution aqueuse, diluée si besoin, d'HCl 0,1 M (Merck, Titrisol[®]) ou de KOH 0,1 M (Merck, Titrisol[®]). Des prélèvements de 0,6 mL de la solution ont été effectués après chaque addition, aux valeurs de p[H] désirées. Les spectres RMN ^1H , ^{13}C , COSY ^1H - ^1H , HSQC ^1H - ^{13}C et HMBC ^1H - ^{13}C ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker Avance 500 opérant respectivement à 500,13 MHz (^1H) et 125,77 MHz (^{13}C). Les études RMN étant effectuées en milieu protique, une séquence comprenant une présaturation du pic de l'eau a été utilisée. L'ajout de 10 % en volume de D_2O permet ainsi de verrouiller le champ magnétique (« lock »). L'acétonitrile a été utilisé comme référence interne ($\delta_{\text{H}} = 2,06$ ppm ; $\delta_{\text{C}} = 1,47$ ppm).³²⁸ Les valeurs du p[H] ont été mesurées à l'aide d'un pH-mètre PHM240

(Radiometer ; résolution 0,1 mV) relié à une électrode de verre combinée semi-micro pHc3006-9 (Radiometer Analytical), dont le compartiment de référence Ag/AgCl contenait une solution de KCl 3 M saturée en AgCl. L'étalonnage de l'électrode a été réalisé dans les mêmes conditions qu'un titrage potentiométrique,³²⁹ conformément à la procédure décrite au paragraphe I.3. D'après Salomaa et coll.,³³⁰ l'influence de l'effet isotopique sur les valeurs de p[H] peut être négligé dans ces conditions.

III.2.b Traitement des données

La vitesse d'échange des protons s'est systématiquement avérée rapide par rapport à l'échelle de temps de la spectroscopie RMN. Dans ces conditions, la valeur du déplacement chimique δ^i d'un noyau i correspond selon l'équation 45 à la moyenne pondérée par la fraction molaire (α_{01h}) des déplacements chimiques intrinsèques de chaque espèce protonée (δ_{01h}^i).

$$\delta_{\text{obs}}^i = \sum_{h=0}^N \alpha_{01h} \delta_{01h}^i \quad (47)$$

$$\alpha_{01h} = \frac{[\text{LH}_h]}{[\text{L}]_{\text{tot}}} = \frac{\beta_{01h} [\text{L}][\text{H}]^h}{[\text{L}] + \sum_{j=1}^N \beta_{01j} [\text{L}][\text{H}]^j} = \frac{\beta_{01h} [\text{H}]^h}{1 + \sum_{j=1}^N \beta_{01j} [\text{H}]^j} \quad \text{avec } \beta_{010} = 1 \quad (48)$$

Les termes α_{01h} pouvant être exprimés en fonction des constantes de protonation β_{01h} (relation 48), l'équation 47 peut alors s'écrire sous la forme :

$$\delta_{\text{obs}}^i = \frac{\sum_{h=0}^N \beta_{01h} [\text{H}]^h \delta_{01h}^i}{1 + \sum_{j=1}^N \beta_{01j} [\text{H}]^j} \quad (49)$$

La concentration des protons libres est directement accessible par la mesure du p[H] après l'étalonnage des électrodes par la méthode décrite au paragraphe I.3. Les valeurs des constantes de protonation β_{01h} ainsi que des déplacements chimiques intrinsèques δ_{01h}^i de chaque résonance et pour chaque état de protonation ont été ajustées par régression non linéaire selon la méthode de Gauss-Newton à l'aide de la routine « Solveur » disponible dans le tableur Excel[®]. Les données RMN ^1H et ^{13}C ont été traitées simultanément (ajustement global) afin de limiter l'impact des erreurs expérimentales, en particulier lorsque la variation de déplacement chimique est faible dans une gamme de p[H] donnée pour certains signaux.

Cependant, les incertitudes de mesure associées aux déplacements chimiques des protons ($\sigma_H = 0,001$ ppm) et des atomes de carbone ($\sigma_C = 0,01$ ppm) sont différentes. De ce fait, il convient de pondérer chaque mesure en fonction de sa précision lors de la minimisation de la fonction d'erreur σ donnée par l'expression (50) où ω_i , N , k et p désignent respectivement le poids statistique affecté à chaque résonance i , le nombre total de résonances analysées, le nombre total de spectres enregistrés et le nombre de paramètres ajustés (β_{10h} et δ_{01h}).

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^k \omega_i (\delta_{\text{obs},j}^i - \delta_{\text{calc},j}^i)^2}{N \times k - p}} \quad (50)$$

Un schéma de pondération classique a été employé qui suppose une incertitude de mesure constante et commune à tous les signaux ^1H d'une part et ^{13}C d'autre part (relations 51).

$$\begin{aligned} \omega_i &= \frac{1}{\sigma_H^2} \quad \text{pour toutes les résonances RMN } ^1\text{H} \\ \omega_i &= \frac{1}{\sigma_C^2} \quad \text{pour toutes les résonances RMN } ^{13}\text{C} \end{aligned} \quad (51)$$

IV Spectroscopie de Résonance Paramagnétique Electronique (RPE)

IV.1 Matériel

Les spectres RPE ont été enregistrés en solution gelée à l'aide d'un spectromètre BRUKER ELEXSYS 500 à la Plateforme d'Analyse Chimique et de Synthèse Moléculaire de l'Université de Bourgogne (PACSMUB). L'appareil est équipé d'une cavité résonante en bande X de type SHQ opérant à environ 9,31 GHz, d'un pont hyperfréquence et d'un balayage d'azote gazeux refroidi à $T = 100(5)$ K, la température étant contrôlée par un module ER 4131VT. Le logiciel Xepr assure l'interface de ces équipements et l'acquisition des données. Les différents complexes de cuivre(II) cristallisés ont été dissous dans un mélange eau (18,2 MΩ.cm) / éthylène glycol 90:10 v/v ($C = 2 \times 10^{-3}$ M) et les spectres ont été enregistrés avec une puissance de la radiofréquence de 6 mW, une modulation de fréquence

de 100 kHz, une modulation d'amplitude de 5 G et un temps de conversion de 40,96 millisecondes.

IV.2 Titrages potentiométriques suivis par spectroscopie RPE

IV.2.a Conditions expérimentales

Une quantité stœchiométrique d'une solution étalonée de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de ($C = 0,03010 \text{ M}$ (Merck, 99 %)) a été ajoutée sous agitation au ligand étudié, préalablement dissous dans un mélange eau ($18,2 \text{ M}\Omega\cdot\text{cm}$) / éthylène glycol 90:10 v/v. La concentration de la solution de complexe était égale à $2 \times 10^{-3} \text{ M}$ pour un volume total de 15 mL. L'ajout de cet alcool permet d'améliorer la qualité des spectres en raison d'une meilleure homogénéité de la solution gelée formée à 100(5) K. La force ionique du milieu réactionnel a été maintenue à $I = 0,1 \text{ M}$ par ajout de NaClO_4 . Au mélange réactionnel a été ajouté un volume suffisant d'acide perchlorique pour abaisser le $p[\text{H}]$ vers une valeur de 1 de telle sorte que le complexe de cuivre(II) tend à se dissocier.

Le mélange a été titré à température ambiante 298,2 K et sous atmosphère d'argon, par addition à l'aide d'une micropipette Gilmont de faibles volumes d'une solution concentrée, diluée si besoin, d'acide perchlorique 3 M (Fischer Scientific, pour analyses) ou d'hydroxyde de sodium 3 M (Merck, Titrisol®). Toutes les solutions ont été préparées selon les indications fournies au paragraphe I.1. Des prélèvements de 1 mL de la solution de complexe ont été effectués après chaque addition aux valeurs de $p[\text{H}]^*$ désirées. L'atteinte de l'équilibre a été préalablement vérifiée avant chaque enregistrement de spectre RPE par une mesure du $p[\text{H}]^*$ et du spectre d'absorption UV-visible, à $t = 0$ et 24 h après la préparation des échantillons. Les valeurs du $p[\text{H}]^*$ ont été mesurées à l'aide d'un pH-mètre pHM240 (Radiometer ; résolution 0,1 mV) relié à une électrode de verre combinée semi-micro pHc3006-9 (Radiometer Analytical), dont le compartiment de référence Ag/AgCl contenait une solution saturée en NaCl et en AgCl. L'étalonnage de l'électrode a été réalisé en milieu NaClO_4 0,1 M sans éthylène glycol dans les mêmes conditions que les titrages potentiométriques,³²⁹ conformément à la procédure décrite au paragraphe I.3 ($p[\text{H}]^* = -\log [\text{H}_3\text{O}^+]$) dans le mélange eau ($18,2 \text{ M}\Omega\cdot\text{cm}$) / éthylène glycol 90:10 v/v ; $I = 0,1 \text{ M NaClO}_4$). Nous avons vérifié que l'ajout de l'éthylène glycol ne perturbe pas la valeur du $p[\text{H}]$ mesurée de plus de 0,005 unité.

IV.2.b Traitement des données

Les valeurs des constantes de couplage hyperfines ($A_{\parallel}$ et $A_{\perp}$) ainsi que celles des paramètres de décomposition spectrales ($g_{\parallel}$ et $g_{\perp}$) ont été soit directement déduites du spectre expérimental, soit estimées dans la mesure du possible par simulation numérique à l'aide du logiciel Xsophe[®] développé par la société Bruker. Toutes les tentatives d'enregistrement des spectres RPE à température ambiante à l'aide d'une cellule plate afin de déterminer les valeurs de g_{iso} et A_{iso} (tenseur et constante de couplage isotropes) ont échouées.

V Electrochimie

Les études par voltamétrie cyclique des complexes de cuivre(II) ont été réalisées en milieu NaClO_4 0,1 M à l'aide d'un potentiostat Voltalab PST050 (Radiometer). Le dispositif de mesure utilisé comprenait une électrode de travail en platine TM020 (Radiometer), une électrode de référence $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$ 3 M saturée en AgCl ou une électrode au calomel saturée en KCl XR110 (Radiometer), séparée de la solution par un pont salin contenant une solution de NaCl 0,1 M. Alternativement, une électrode à disque de platine tournant commandée par un boîtier de contrôle CTV101T (Tacussel) a été utilisée. Entre chaque enregistrement d'un voltamogramme, le disque de platine a été poli avec de la poudre de diamant de 1 μm puis rincé à l'eau.

VI Spectroscopie Infrarouge

Les spectres infrarouges ont été enregistrés entre 4000 et 500 cm^{-1} , avec une résolution de 1–2 cm^{-1} à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier Vector 22 (Bruker) équipé d'un accessoire de réflexion totale atténuée (Attenued Total Reflectance) Golden Gate (Specac).

VII Spectrométrie de masse

Les études par spectrométrie de masse ont été réalisées par Mlle Penouilh, Ingénieur d'Etude CNRS à la Plateforme d'Analyse Chimique et de Synthèse Moléculaire de l'Université de Bourgogne (PACSMUB).

Les spectres de masse MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-Time Of Flight) en mode linéaire ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker Daltonics Ultraflex II. Les échantillons ont été préalablement dispersés dans une matrice de dithranol (1,8-dihydroxy-9-(10H)-anthraquinone) avant d'être déposé sur la cible.

Les spectres de masse haute résolution en mode électrospray (MS-ESI) ont été enregistrés avec un instrument microTOF-Q de la marque Bruker. L'échantillon a été injecté dans l'appareil sous forme liquide au moyen d'un pousse-seringue à un débit de $240 \mu\text{L.h}^{-1}$. Les concentrations des échantillons étaient de l'ordre de 10^{-5} à 10^{-6} M^{-1} .

VIII Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

Les analyses par chromatographie gazeuse couplée à une détection par spectrométrie de masse ont été réalisées avec un chromatographe en phase gazeuse Trace GC Ultra (THERMO Electron Corporation) couplé à un spectromètre de masse DSK II de la même marque, équipé d'une source à ionisation chimique (CI+).

IX Chromatographie liquide couplée à une détection spectrophotométrique UV

Les données enregistrées par chromatographie liquide à haute performance ont été réalisées par un appareil Dionex Submit composé d'un passeur d'échantillon et d'une détection UVD à barrette de diodes (1024 diodes). Les analyses ont été effectuées sur une colonne en phase inverse de Carbone Graphite Poreux (CPG) Hypercarb $5 \mu\text{m}$, $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$ par $L = 10 \text{ cm}$ (Thermo Scientific) avec un débit de 1 mL.min^{-1} à 50°C . Un volume de

10 μL de solution a été injecté. Le gradient ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, 0,04 % acide formique) varie progressivement de 2 à 100 % d'acétonitrile sur une période de 15 min suivi d'un palier isocratique à 100 % d'acétonitrile pendant 4 min. La colonne est ensuite lavée dans les conditions finales du gradient pendant 5 min puis reconduite dans les conditions initiales et rééquilibrée. Les données ont ensuite été collectées et traitées à l'aide du logiciel Chromeleon[®] version 6.8.

X Analyses élémentaires

Les microanalyses par combustion des composés organiques ont été réalisées par Mr Soustelle, Assistant Ingénieur CNRS à la Plateforme d'Analyse Chimique et de Synthèse Moléculaire de l'Université de Bourgogne (PACSMUB). La composition centésimale en carbone, azote et hydrogène des composés organiques, métallés ou non, a été déterminée à l'aide d'un analyseur élémentaire EA108 (FISON Instrument).

XI Diffraction des rayons X

Les études cristallographiques par diffraction des rayons X sur monocristal ont été réalisées par le Dr. Rousselin, Ingénieur de Recherche CNRS à la Plateforme d'Analyse Chimique et de Synthèse Moléculaire de l'Université de Bourgogne (PACSMUB). Les données ont été collectées au Centre de Recherche en Diffraction (CEREDI), avec un diffractomètre Kappa CCD (Nonius) équipé d'une source de rayons X au molybdène émettant la radiation $\text{K}\alpha_1$ et $\text{K}\alpha_2$ ($\lambda_{\text{moy}} = 0,7107 \text{ \AA}$) et d'une unité cryogénique commercialisée par la société Oxford Cryosystems qui permet d'atteindre une température stable à environ 115 K. Les diffractogrammes ont été enregistrés à l'aide d'un détecteur bidimensionnel de type CDD, en balayant l'espace suivant les angles φ et ω , avec des décalages angulaire selon l'angle κ . Les paramètres de maille ont été obtenus par la méthode des moindres carrés à partir des angles de Bragg correspondant à l'ensemble des réflexions. Aucune variation de température ou d'intensité du signal au cours de l'acquisition n'a été observée en raison de la courte durée d'exposition employée. La réduction des données a ensuite été réalisée grâce au logiciel DENZO.³³¹ Toutes les structures ont été résolues au moyen des méthodes directes en utilisant

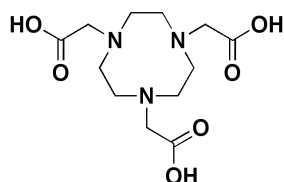
les programmes SIR92,³³² SIR97,³³³ SHELXS97.³³⁴ Les positions atomiques ainsi que les facteurs d'agitation thermique associés ont été affinés à l'aide du programme SHELXL97³³⁵ incorporé dans la suite WinGX,³³⁶ par minimisation selon la méthode des moindres carrés non linéaire pondérés de la fonction wR_2 calculée pour l'ensemble des données ($wR_2 = \{\Sigma[\omega(F_0^2 - F_c^2)^2] / \Sigma[\omega(F_0^2)^2]\}^{1/2}$, où F_0 et F_c désignent respectivement les facteurs de structure observés et calculés). A l'exception des atomes d'hydrogène, l'agitation thermique a été modélisée par des facteurs de température anisotropes. Les représentations structurales tridimensionnelles ont été générées à l'aide du programme ORTEP III pour Windows.³³⁷

Compte tenu du nombre important de structures cristallographiques, nous ne détaillerons pas pour chacune d'elle le traitement spécifique appliqué aux atomes d'hydrogène. D'une manière générale, les atomes d'hydrogène se trouvant sur des atomes de carbone ont été placés en positions calculées. Dans la mesure du possible, les positions des atomes d'hydrogène liés à des hétéroatomes ont été affinées, généralement en appliquant des contraintes.

XII Ligands modèles

La plus part des ligands ont été synthétisés au LIMRES dans le cadre des thèses de C. Bernhard et M. Moreau. Certains composés ont été préparés par la société Chematech SAS en utilisant les techniques de *N*-fonctionnalisation sélectives mises au point par le laboratoire. Toutes les solutions aqueuses ont été préparées avec de l'eau ultra pure de résistivité égale à 18,2 MΩ.cm.

XII.1 $H_3NOTA \cdot 0,5H_2O$



H_3NOTA

$C_{12}H_{21}N_3O_6$

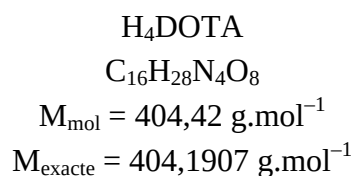
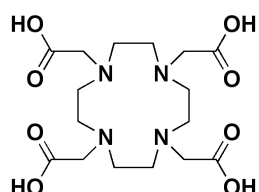
$M_{\text{mol}} = 303,32 \text{ g.mol}^{-1}$

$M_{\text{exacte}} = 303,1430 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN 1H (600 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) : δ (ppm) 3,398 (s, 12H, CH_2-N) ; 3,835 (s, 6H, CH_2-COOH).
- RMN $^{13}C\{^1H\}$ (75 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) : δ (ppm) 50,29 ; 57,23 (CH_2-N) ; 172,73 (CO-OH).

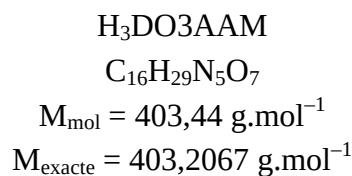
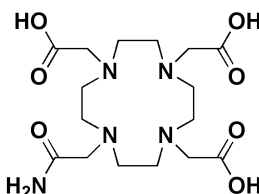
- **Spectrométrie de masse MALDI-TOF** : m/z 302,1232 $[M-H]^-$.
- **Analyse élémentaire** calculée pour $C_{12}H_{21}N_3O_6 \cdot 0,5H_2O$: C 46,15 % ; H 7,10 % ; N 13,45 %. Obtenue : C 46,27 % ; H 6,79 % ; N 13,41 %.

XII.2 $H_4DOTA \cdot 1,5H_2O$

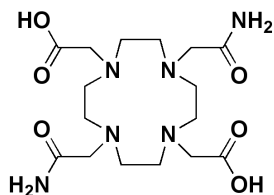


- **RMN 1H (300 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$)** : δ (ppm) 3,153 (s, 16H, CH_2-N) ; 3,627 (s, 8H, CH_2-COOH).
- **Spectrométrie de masse MALDI-TOF** : m/z 509,0905 $[M-3H+3Na+K]^+$.
- **Analyse élémentaire** calculée pour $C_{16}H_{28}N_4O_8 \cdot 1,5H_2O$: C 44,54 % ; H 7,24 % ; N 12,99 %. Obtenue : C 44,19 % ; H 7,02 % ; N 12,65 %.

XII.3 $(H_5DO3AAM)Cl_2 \cdot 2H_2O$

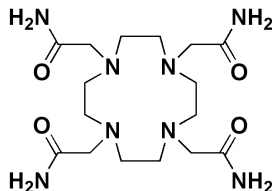


- **RMN 1H (300 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$)** : δ (ppm) 3,16 (m, 8H, CH_2-N) ; 3,14–3,34 (m, 8H, CH_2-N) ; 3,60–3,69 (m, 4H, CH_2-COOH/CH_2-CONH_2) ; 3,88–3,97 (m, 4H CH_2-COOH/CH_2-CONH_2).
- **Spectrométrie de masse MALDI-TOF** : m/z 404,2347 $[M+H]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3409 ; 3327 ($\nu_{N=H}$) ; 3069 ; 3057 (ν_{O-H}) ; 1717 ; 1663 ($\nu_{C=O}$) ; 1602 (δ_{NH_2}) ; 1290 (ν_{C-O}).
- **Analyse élémentaire** calculée pour $C_{16}H_{31}Cl_2N_5O_7 \cdot 2H_2O$: C 37,51 % ; H 6,88 % ; N 13,67 %. Obtenue : C 37,34 % ; H 6,88 % ; N 13,79 %.

XII.4 (H₄DO2A2AM)Cl₂•4H₂OH₂DO2AAMC₁₆H₃₀N₆O₆ $M_{\text{mol}} = 402,45 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{\text{exacte}} = 402,2227 \text{ g.mol}^{-1}$

- **RMN ¹H (300 MHz, D₂O, T = 298 K) :** δ (ppm) 2,96–3,32 (m, 8H, CH₂–N) ; 3,32–3,57 (m, 8H, CH₂–N) ; 3,57–3,82 (m, 4H, CH₂–COOH/CH₂–CONH₂) ; 3,88–3,97 (m, 4H CH₂–COOH/CH₂–CONH₂).
- **Spectrométrie de masse MS-ESI :** m/z 403,2302 [M+H]⁺.
- **Infrarouge (ATR, cm⁻¹) :** 3302 ($\nu_{\text{N=H}}$) ; 3105 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1724 ; 1691 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1614 (δ_{NH_2}) ; 1152 ($\nu_{\text{C-O}}$).
- **Analyse élémentaire** calculée pour C₁₆H₃₂Cl₂N₆O₆•4H₂O : C 35,10 % ; H 7,36 % ; N 15,35 %. Obtenue : C 35,27 % ; H 7,16 % ; N 15,33 %.

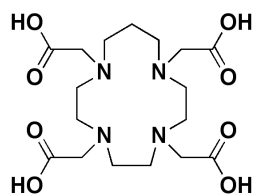
XII.5 DOTAM



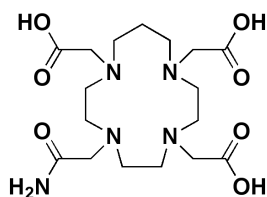
DOTAM

C₁₆H₃₂N₈O₄ $M_{\text{mol}} = 400,48 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{\text{exacte}} = 400,2547 \text{ g.mol}^{-1}$

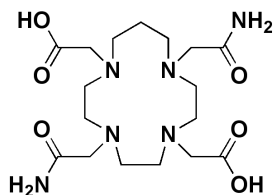
- **RMN ¹H (300 MHz, D₂O, T = 298 K) :** δ (ppm) 2,580 (s, 16H, CH₂–N) ; 3,031 (s, 8H, CH₂–CONH₂).
- **Spectrométrie de masse MALDI-TOF :** m/z 423,2410 [M+Na]⁺.
- **Analyse élémentaire** calculée pour C₁₆H₃₂N₈O₄ : C 47,77 % ; H 8,07 % ; N 27,85 %. Obtenue : C 47,79 % ; H 8,08 % ; N 27,55 %.

XII.6 $H_4TRITA \cdot 1,5H_2O$  H_4TRITA $C_{17}H_{30}N_4O_8$ $M_{mol} = 418,45 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{exacte} = 418,2064 \text{ g.mol}^{-1}$

- **RMN 1H (300 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 1,933 (m, 2H, $CH_2 \beta$) ; 3,144–3,213 (m, 16H, CH_2-N) ; 3,553 (s, 4H, CH_2-COOH) ; 3,598 (s, 4H, CH_2-COOH).
- **RMN $^{13}C\{^1H\}$ (75 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 29,44 ($CH_2 \beta$) ; 60,32 ; 60,55 ; 60,98 ; 63,34 ; 63,46 (CH_2-N) ; 180,64 ($CO-OH$) ; 181,33 ($CO-OH$).
- **Spectrométrie de masse MS-ESI :** m/z 441,1939 $[M+Na]^+$.
- **Analyse élémentaire** calculée pour $C_{17}H_{30}N_4O_8 \cdot 1,5H_2O$: C 45,84 % ; H 7,47 % ; N 12,58 %. Obtenue : C 45,85 % ; H 7,15 % ; N 12,61 %.

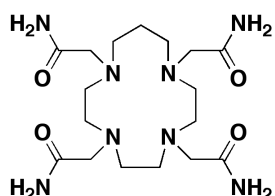
XII.7 $(H_6TRI3AAM)Cl_3 \cdot H_2O$  $H_6TRI3AAM$ $C_{17}H_{31}N_5O_7$ $M_{mol} = 417,46 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{exacte} = 417,2223 \text{ g.mol}^{-1}$

- **RMN 1H (300 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 2,02–2,12 (m, 2H, $CH_2 \beta$) ; 3,18–3,42 (m, 16H, CH_2-N) ; 3,81 (s, 6H, CH_2-COOH) ; 3,91 (s, 2H, CH_2-CONH_2).
- **Spectrométrie de masse MS-ESI :** m/z 418,2201 $[M+H]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1}) :** 3321 (ν_{N-H}) ; 3172 (ν_{O-H}) ; 1734 ; 1696 ($\nu_{C=O}$) ; 1667 (δ_{NH_2}) ; 1205 (ν_{C-O}).
- **Analyse élémentaire** calculée pour $C_{17}H_{34}Cl_3N_5O_7 \cdot H_2O$: C 37,48 % ; H 6,66 % ; N 12,85 %. Obtenue : C 37,46 % ; H 6,96 % ; N 12,98 %.

XII.8 (H₅TRI2A2AM)Cl₃•4H₂OH₂TRI2A2AMC₁₇H₃₂N₆O₆M_{mol} = 416,48 g.mol⁻¹M_{exacte} = 416,2383 g.mol⁻¹

- **RMN ¹H (300 MHz, D₂O, T = 298 K) :** δ (ppm) 2,04–2,18 (m, 2H, CH₂ β) ; 3,18–3,47 (m, 16H, CH₂–N) ; 3,78 (s, 2H, CH₂–COOH/CH₂–CONH₂), 3,80 (s, 2H, CH₂–COOH/CH₂–CONH₂), 3,83 (s, 2H, CH₂–COOH/CH₂–CONH₂), 3,96 (s, 2H, CH₂–COOH/CH₂–CONH₂).
- **Spectrométrie de masse MS-ESI :** m/z 439,2279 [M+Na]⁺.
- **Infrarouge (ATR, cm⁻¹) :** 3323 ; 3172 (ν_{N=H}) ; 2981 (ν_{O–H}) ; 1733 ; 1690 (ν_{C=O}) ; 1618 (δ_{NH2}) ; 1208 (ν_{C–O}).
- **Analyse élémentaire** calculée pour C₁₇H₃₅Cl₃N₆O₆•4H₂O : C 34,27 % ; H 6,93 % ; N 14,10 %. Obtenue : C 34,03 % ; H 7,12 % ; N 14,07 %.

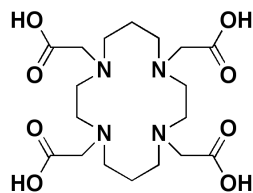
XII.9 TRITAM



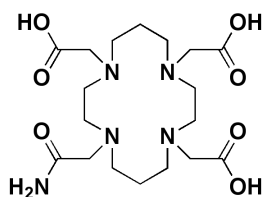
TRITAM

C₁₇H₃₄N₈O₄M_{mol} = 414,51 g.mol⁻¹M_{exacte} = 414,2703 g.mol⁻¹

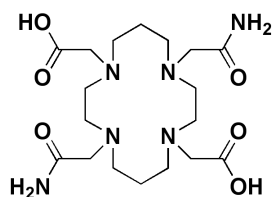
- **RMN ¹H (300 MHz, D₂O, T = 298 K) :** δ (ppm) 1,604 (m, 2H, CH₂ β) ; 2,570–2,593 (m, 16H, CH₂–N) ; 3,018 (s, 4H, CH₂–CONH₂) ; 3,044 (s, 4H, CH₂–CONH₂).
- **RMN ¹³C{¹H} (75 MHz, D₂O, T = 298 K) :** δ (ppm) 29,64 (CH₂ β) ; 58,11 ; 58,23 ; 59,33 ; 59,84 ; 64,07 ; 64,51 (CH₂–N) ; 184,15 (CO–NH₂) ; 184,56 (CO–NH₂).
- **Spectrométrie de masse MS-ESI :** m/z 415,2765 [M+H]⁺.
- **Analyse élémentaire** calculée pour C₁₇H₃₄N₈O₄ : C 49,26 % ; H 8,27 % ; N 27,03 %. Obtenue : C 48,98 % ; H 7,88 % ; N 26,70 %.

XII.10 $(H_8TETA)Cl_4 \cdot 3,5H_2O$ H₄TETAC₁₈H₃₂N₄O₈M_{mol} = 432,47 g.mol⁻¹M_{exacte} = 432,2220 g.mol⁻¹

- **RMN ¹H (300 MHz, D₂O, T = 298 K) :** δ (ppm) 1,889 (m, 4H, CH₂ β) ; 3,125 (t, 8H, CH₂-N) ; 3,191 (s large, 8H, CH₂-N) ; 3,680 (s, 8H, CH₂-COOH).
- **RMN ¹³C{¹H} (75 MHz, D₂O, T = 298 K) :** δ (ppm) 22,46 (CH₂ β) ; 52,16 ; 53,08 ; 54,96 (CH₂-N) ; 172,58 (CO-OH).
- **Spectrométrie de masse MS-ESI :** m/z 433,2315 [M+H]⁺.
- **Analyse élémentaire** calculée pour C₁₈H₃₆Cl₄N₄O₈•3,5H₂O : C 33,71 % ; H 6,76 % ; N 8,74 %. Obtenue : C 33,67 % ; H 7,06 % ; N 9,14 %.

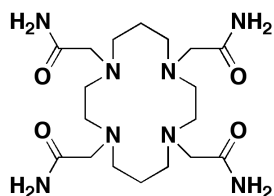
XII.11 $(H_7TE3AAM)Cl_4 \cdot 4H_2O$ H₃TE3AAMC₁₈H₃₃N₅O₇M_{mol} = 431,49 g.mol⁻¹M_{exacte} = 431,2380 g.mol⁻¹

- **RMN ¹H (300 MHz, D₂O, T = 298 K) :** δ (ppm) 2,042 (m, 4H, CH₂ β) ; 3,202–2,700 (m, 8H, CH₂-N) ; 3,456–3,476 (m, 8H, CH₂-N) ; 3,893 (s large, 6H, CH₂-COOH/CH₂-CONH₂) ; 3,945 (s, 2H, CH₂-COOH).
- **RMN ¹³C{¹H} (75 MHz, D₂O, T = 298 K) :** δ (ppm) 20,31 (CH₂ β) ; 48,87 ; 49,04 ; 49,14 ; 50,98 ; 51,08 ; 51,36 ; 51,44 ; 51,66 ; 54,84 (2× CH₂-N) ; 54,92 ; 55,57 (CH₂-N) ; 169,23 ; 169,76 ; 170,05 ; 170,16 (CO-OH/CO-NH₂).
- **Spectrométrie de masse MS-ESI :** m/z 432,2468 [M+H]⁺ ; 454,2325 [M+Na]⁺.
- **Infrarouge (ATR, cm⁻¹) :** 3394 ; 3286 (ν_{N=H}) ; 3003 ; 2948 (ν_{O-H}) ; 1722 ; 1698 (ν_{C=O}) ; 1633 (δ_{NH2}) ; 1225 (ν_{C-O}).
- **Analyse élémentaire** calculée pour C₁₈H₃₇Cl₄N₅O₇•4H₂O : C 33,29 % ; H 6,98 % ; N 10,78 %. Obtenue : C 33,22 % ; H 7,23 % ; N 10,68 %.

XII.12 $(H_6TE2A2AM)Cl_4 \cdot 2,5H_2O$ H₂TE2A2AMC₁₈H₃₄N₆O₆ $M_{\text{mol}} = 430,50 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{\text{exacte}} = 430,2540 \text{ g.mol}^{-1}$

- **RMN ¹H (300 MHz, D₂O, T = 298 K) :** δ (ppm) 1,877 (m, 4H, CH₂ β) ; 3,033 (t, 4H, CH₂-N) ; 3,113–3,186 (m, 12H, CH₂-N) ; 3,645 (s, 4H, CH₂-CONH₂) ; 3,669 (s, 4H, CH₂-COOH).
- **RMN ¹³C{¹H} (75 MHz, D₂O, T = 298 K) :** δ (ppm) 22,60 (CH₂ β) ; 52,15 ; 52,20 ($\times 2$) ; 53,82 ; 54,60 ; 55,56 (CH₂-N) ; 172,32 ; 172,52 (CO-OH/CO-NH₂).
- **Spectrométrie de masse MS-ESI :** m/z 429,2551 [M-H].
- **Infrarouge (ATR, cm⁻¹) :** 3434 ; 3319 ($\nu_{\text{N-H}}$) ; 2983 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1730 ; 1695 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1610 ; 1598 (δ_{NH_2}) ; 1228 ($\nu_{\text{C-O}}$).
- **Analyse élémentaire** calculée pour C₁₈H₃₈Cl₄N₆O₆·2,5H₂O : C 34,79 % ; H 6,97 % ; N 13,52 %. Obtenue : C 35,11 % ; H 7,07 % ; N 13,25 %.

XII.13 TETAM



TETAM

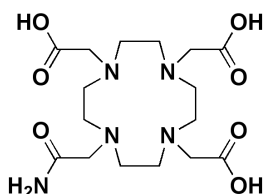
C₁₈H₃₆N₈O₄ $M_{\text{mol}} = 428,54 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{\text{exacte}} = 428,2860 \text{ g.mol}^{-1}$

- **RMN ¹H (300 MHz, D₂O, T = 298 K) :** δ (ppm) 1,597 (m, 4H, CH₂ β) ; 2,528 (t, 8H, CH₂-N) ; 2,650 (s, 8H, CH₂-N) ; 3,030 (s, 8H, CH₂-CONH₂).
- **RMN ¹³C{¹H} (75 MHz, D₂O, T = 298 K) :** δ (ppm) 21,70 (CH₂ β) ; 48,48 ; 51,04 ; 59,64 (CH₂-N) ; 179,18 (CO-NH₂).
- **Spectrométrie de masse MS-ESI :** m/z 451,2747 [M+Na]⁺.
- **Analyse élémentaire** calculée pour C₁₈H₃₆N₈O₄ : C 50,45 % ; H 8,47 % ; N 26,15 %. Obtenue : C 50,16 % ; H 8,06 % ; N 25,95 %.

XIII Purification des ligands sur résine cationique échangeuse d'ions

La résine échangeuse de cations Dowex 50W-X8 (50-100 mesh) a été utilisée comme phase stationnaire (copolymère styrène + 8% divinylbenzène, sur lequel sont greffés des groupes $-\text{SO}_3\text{H}$), pour obtenir le ligand sous sa forme neutre. Une hauteur de liquide d'au moins 2 mm au-dessus du niveau supérieur de la résine a été maintenu. Après lavage de la résine par une solution d'ammoniaque 4 M, la résine cationique a été rincée par de l'eau pure jusqu'à ce que les eaux de lavage soient neutres. Puis, la résine a été convertie sous sa forme protonée à l'aide d'une solution d'HCl 6 M, rincée avec de l'eau pure jusqu'à neutralité. La solution de ligand (400,0 mg dissous dans 5 mL d'une solution d'HCl 35 %) a été déposée sur la résine. Pour éliminer les sels, un lavage a été effectué avec de l'eau pure jusqu'à neutralité. L'élution de produit avec une solution d'ammoniaque 4 M a été suivie en vérifiant le pH de la solution en sortie de colonne. Le produit a été récupéré vers $\text{pH} = 4-5$, correspondant au point isoélectrique de nos différents ligands. Pour finir, la résine a été nettoyée par un ajout d'ammoniaque pur. La fraction contenant le produit a été évaporée à sec sous vide primaire. Le résidu solide a ensuite été séché sous vide secondaire.

XIII.1 $\text{H}_3\text{DO3AAM} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$



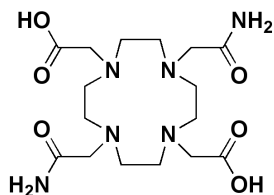
$\text{H}_3\text{DO3AAM}$

$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_7$

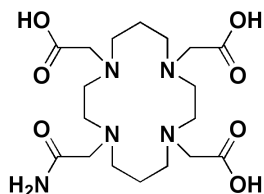
$M_{\text{mol}} = 403,44 \text{ g.mol}^{-1}$

$M_{\text{exacte}} = 403,2067 \text{ g.mol}^{-1}$

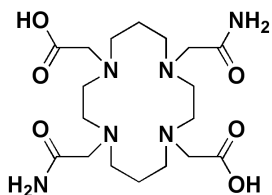
- **RMN ^1H (300 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 2,906–3,126 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{--N}$) ; 3,361–3,507 (m, 12H, $\text{CH}_2\text{--CONH}_2$, $\text{CH}_2\text{--N}$) ; 3,796–3,811 (d, 4H, $\text{CH}_2\text{--COOH}$).
- **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 48,42 ; 79,80 ; 50,60 ; 51,70 ; 55,90 ($\text{CH}_2\text{--N}$, $\text{CH}_2\text{--COOH}$, $\text{CH}_2\text{--CONH}_2$) ; 169,89 (CO--NH_2) ; 175,13 ; 177,85 (CO--OH).
- **Spectrométrie de masse MS-ESI :** m/z 404,1992 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 426,1809 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 442,1538 $[\text{M}+\text{K}]^+$.
- **Analyse élémentaire** calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: C 40,42 % ; H 7,84 % ; N 15,50 %. Obtenue : C 40,24 % ; H 8,10 % ; N 15,76 %.
- **Rendement** : 50 %.

XIII.2 $H_2DO2AAM \cdot 4H_2O$  $H_2DO2AAM$ $C_{16}H_{30}N_6O_6$ $M_{mol} = 402,45 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{exacte} = 402,2227 \text{ g.mol}^{-1}$

- **RMN 1H (300 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 2,976 (s large, 8H, CH_2-N) ; 3,422 (s, 12H, CH_2-CONH_2 , CH_2-N) ; 3,778 (s, 4H, CH_2-COOH).
- **RMN 1H (600 MHz, D_2O , $T = 353 \text{ K}$) :** δ (ppm) 3,582 (t, 8H, CH_2-N) ; 3,962 (t, 8H, CH_2-N) ; 3,994 (s, 4H, CH_2-CONH_2) ; 4,303 (s, 4H, CH_2-COOH).
- **RMN $^{13}C\{^1H\}$ (151 MHz, D_2O , $T = 353 \text{ K}$) :** δ (ppm) 49,25 ; 52,17 (N- CH_2-CH_2) ; 56,2 (N- CH_2-COOH) ; 57,39 (N- CH_2-CONH_2) ; 170,74 (CO- NH_2) ; 175,75 (CO-OH).
- **Spectrométrie de masse MS-ESI :** m/z 403,2302 $[M+H]^+$; 425,2123 $[M+Na]^+$; 441,1812 $[M+K]^+$; 805,4522 $[2M+H]^+$; 827,4349 $[2M+Na]^+$.
- **Analyse élémentaire** calculée pour $C_{16}H_{30}N_6O_6 \cdot 4H_2O$: C 40,50 % ; H 8,07 % ; N 17,71 %. Obtenue : C 40,21 % ; H 7,86 % ; N 17,89 %.
- **Rendement :** 55 %.

XIII.3 $H_3TE3AAM \cdot 4H_2O$  $H_3TE3AAM$ $C_{18}H_{33}N_5O_7$ $M_{mol} = 431,49 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{exacte} = 431,2380 \text{ g.mol}^{-1}$

- **RMN 1H (300 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 1,813–1,972 (m, 4H, $CH_2 \beta$) ; 2,751–3,738 (m, 24H, CH_2-N).
- **RMN $^{13}C\{^1H\}$ (75 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 22,28 ($CH_2 \beta$) ; 45,18 ; 51,57 ; 52,47 ; 53,47 ; 55,59 ; 55,84 (CH_2-N) ; 170,76 (CO- NH_2) ; 171,14 (CO-OH) ; 174,75 (CO-OH).
- **Spectrométrie de masse MS-ESI :** m/z 432,2904 $[M+H]^+$; 454,2744 $[M+Na]^+$.
- **Analyse élémentaire** calculée pour $C_{18}H_{36}N_6O_7 \cdot 4H_2O$: C 41,53 % ; H 8,52 % ; N 16,14 %. Obtenue : C 41,83 % ; H 8,82 % ; N 15,90 %.
- **Rendement :** 50 %.

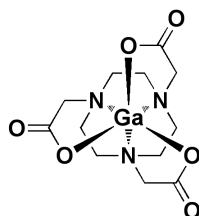
XIII.4 $H_2TE2A2AM \cdot 3H_2O$  $H_2TE2A2AM$ $C_{18}H_{34}N_6O_6$ $M_{mol} = 430,50 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{exacte} = 430,2540 \text{ g.mol}^{-1}$

- **RMN 1H (300 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 1,947 (m, 4H, $CH_2 \beta$) ; 2,694–3,421 (m, 20H, CH_2-N) ; 3,734 (s, 4H, CH_2-N).
- **RMN $^{13}C\{^1H\}$ (75 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 22,25 ($CH_2 \beta$) ; 48,63 ; 51,43 ; 52,32 ; 53,48 ; 55,68 ; 55,82 (CH_2-N) ; 170,68 ($CO-NH_2$) ; 176,35 ($CO-OH$).
- **Spectrométrie de masse MS-ESI :** m/z 431,2630 $[M+H]^+$; 453,2447 $[M+Na]^+$.
- **Analyse élémentaire** calculée pour $C_{18}H_{34}N_6O_6 \cdot 3H_2O$: C 44,62 % ; H 8,32 % ; N 17,34 %. Obtenue : C 44,23 % ; H 8,68 % ; N 17,61 %.
- **Rendement** : 65 %.

XIV Synthèse des complexes métalliques

Les sels métalliques de qualité analytique ont été utilisés sans recristallisation préalable. Toutes les solutions aqueuses ont été préparées avec de l'eau ultra pure de résistivité égale à 18,2 $M\Omega.cm$.

XIV.1 Complexes de gallium(III)

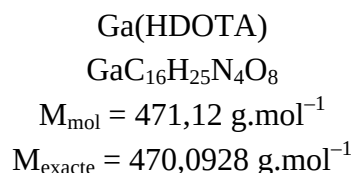
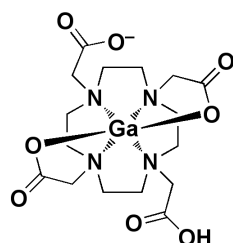
XIV.1.a $Ga(NOTA)$  $Ga(NOTA)$ $GaC_{12}H_{18}N_3O_6$ $M_{mol} = 370,01 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{exacte} = 369,0451 \text{ g.mol}^{-1}$

4,60 mL (0,1600 mmol) de solution de sel métallique $GaCl_3$ anhydre $[M] = 0,03477 \text{ M}$ dans $[HCl] = 0,10075 \text{ M}$ (Sigma Aldrich, 99,999 %) ont été ajoutés à 48,50 mg (0,1600 mmol) de H_3NOTA puis il a été ajouté, sous agitation, de la base KOH 0,1 M jusqu'à obtenir

une solution à pH = 5. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Des cristaux blancs, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

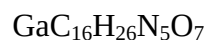
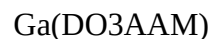
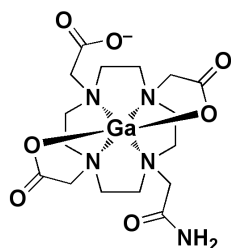
- **RMN ^1H (600 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 3,186–3,199 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 3,476–3,489 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 3,847 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$).
- **RMN ^{71}Ga (183 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 170,0 (s).
- **Spectrométrie de Masse MS-ESI :** m/z 368,0373 $[\text{M-H}]^-$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1}) :** 1678 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1292 ($\nu_{\text{C-O}}$).
- **Analyse élémentaire** calculée pour $\text{GaC}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_6$: C 38,95 % ; H 4,90 % ; N 11,36 %. Obtenue : C 38,86 % ; H 4,85 % ; N 11,33 %.

XIV.1.b $\text{Ga}(\text{HDOA})$



7,20 mL (0,2503 mmol) de solution de sel métallique GaCl_3 anhydre $[\text{M}] = 0,03477 \text{ M}$ dans $[\text{HCl}] = 0,10075 \text{ M}$ (Sigma Aldrich, 99,999 %) ont été ajoutés à 100,34 mg (0,2507 mmol) de $\text{H}_4\text{DOTA} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ puis il a été ajouté, sous agitation, de la base KOH 0,1 M jusqu'à obtenir une solution à pH = 5. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Des cristaux blancs, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

- **RMN ^{71}Ga (183 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 199 (s).
- **Spectrométrie de Masse MS-ESI :** m/z 469,0286 $[\text{M-H}]^-$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1}) :** 3342 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1657 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1602 (δ_{NH_2}) ; 1315 ($\nu_{\text{C-O}}$).

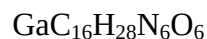
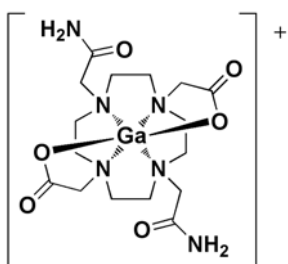
XIV.1.c $[Ga(HDO3AAM)]Cl$ 

$M_{\text{mol}} = 470,13 \text{ g.mol}^{-1}$

$M_{\text{exacte}} = 469,1088 \text{ g.mol}^{-1}$

10,00 mL (0,35 mmol) de solution de sel métallique $GaCl_3$ anhydre $[M] = 0,03477 \text{ M}$ dans $[HCl] = 0,10075 \text{ M}$ (Sigma Aldrich, 99,999 %) ont été ajoutés à 185,40 mg (0,35 mmol) de $(H_5DO3AAM)Cl_2 \cdot H_2O$ puis il a été ajouté, sous agitation, de la base KOH 0,1 M jusqu'à obtenir une solution à $pH = 5$. Le mélange est porté à $50^\circ C$ pendant 3 h sous agitation. Des cristaux blancs, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

- **RMN ^{71}Ga (183 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 198 (s).
- **Spectrométrie de Masse MS-ESI :** m/z 492,1007 $[M+Na]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1}) :** 2973 (ν_{O-H}) ; 1727 ; 1684 ($\nu_{C=O}$) ; 1625 (δ_{NH_2}) ; 1203 (ν_{C-O}).
- **Analyse élémentaire** calculée pour $Ga_2C_{32}H_{64}Cl_2N_{10}O_{19} \cdot H_2O$: C 34,28 % ; H 5,93 % ; N 12,49 %. Obtenue : C 34,74 % ; H 5,50 % ; N 12,90 %.

XIV.1.d $[Ga(DO2A2AM)]NO_3$ 

$M_{\text{mol}} = 470,16 \text{ g.mol}^{-1}$

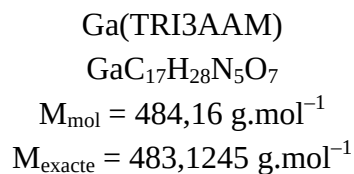
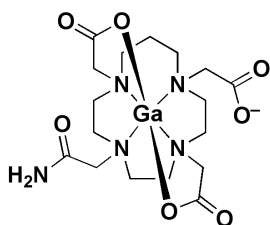
$M_{\text{exacte}} = 469,1326 \text{ g.mol}^{-1}$

2,90 mL (0,1008 mmol) de solution de sel métallique $GaCl_3$ anhydre $[M] = 0,03477 \text{ M}$ dans $[HCl] = 0,10075 \text{ M}$ (Sigma Aldrich, 99,999 %) ont été ajoutés à 51,25 mg (0,1000 mmol) de $(H_4DO2A2AM)Cl_2 \cdot 2H_2O$ puis il a été ajouté, sous agitation, de la base KNO_3 0,1 M jusqu'à obtenir une solution à $pH = 5$. Le mélange est porté à $50^\circ C$ pendant 3 h sous agitation. Des cristaux blancs, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

- **RMN ^{71}Ga (183 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 198 (s).
- **Spectrométrie de Masse MS-ESI :** m/z 469,1327 $[M]^+$.

- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3372 ($\nu_{\text{N-H}}$) ; 1674 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1624 (δ_{NH_2}) ; 1354 ($\nu_{\text{C-O}}$).
- **Analyse élémentaire** calculée pour $\text{GaC}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_9 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C 32,78 % ; H 5,85 % ; N 16,73 %. Obtenue : C 32,59 % ; H 5,61 % ; N 16,48 %.

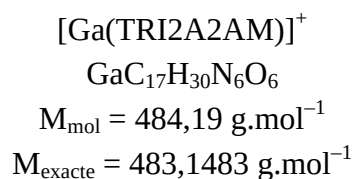
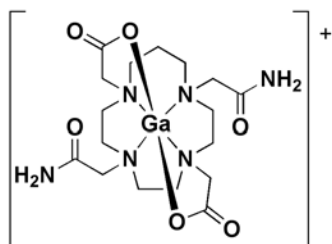
XIV.1.e $[\text{Ga}(\text{HTRI3AAM})]\text{Cl}$



5,00 mL (0,1739 mmol) de solution de sel métallique GaCl_3 anhydre $[\text{M}] = 0,03477 \text{ M}$ dans $[\text{HCl}] = 0,10075 \text{ M}$ (Sigma Aldrich, 99,999 %) ont été ajoutés à 97,86 mg (0,1739 mmol) de $(\text{H}_6\text{TRI3AAM})\text{Cl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ puis il a été ajouté, sous agitation, de la base KOH 0,1 M jusqu'à obtenir une solution à $\text{pH} = 5$. Le mélange est porté à 50°C pendant 3 h sous agitation. Le composé, obtenu par évaporation lente de la solution, a été collecté sous la forme d'une poudre blanche, puis séché sous vide secondaire.

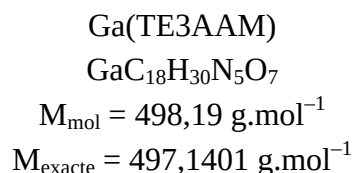
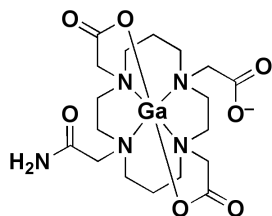
- **RMN ^1H (600 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$)** : δ (ppm) 2,084 (m, 2H, $\text{CH}_2 \beta$) ; 3,276–3,373 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 3,816 ; 3,827 ; 3,833 ; 3,859 (s, 8H, $\text{CH}_2\text{-COOH/CH}_2\text{-CONH}_2$).
- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 484,1327 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 522,0877 $[\text{M}+\text{K}]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 1685 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1610 (δ_{NH_2}) ; 1365 ($\nu_{\text{C-O}}$).

XIV.1.f $[\text{Ga}(\text{TRI2A2AM})]\text{Cl}$



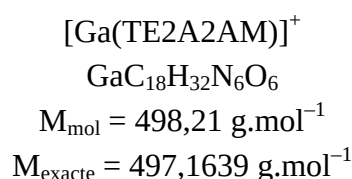
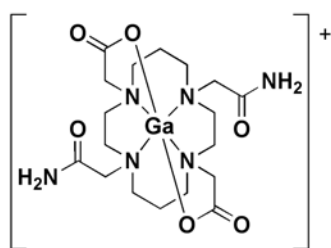
2,90 mL (0,1008 mmol) de solution de sel métallique GaCl_3 anhydre $[\text{M}] = 0,03477 \text{ M}$ dans $[\text{HCl}] = 0,10075 \text{ M}$ (Sigma Aldrich, 99,999 %) ont été ajoutés à 59,48 mg (0,0998 mmol) de $(\text{H}_5\text{TRI2A2AM})\text{Cl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ puis il a été ajouté, sous agitation, de la base KOH 0,1 M jusqu'à obtenir une solution à $\text{pH} = 5$. Le mélange est porté à 50°C pendant 3 h sous agitation. Le composé, obtenu par évaporation lente de la solution, a été collecté sous la forme d'une poudre blanche, puis séché sous vide secondaire.

- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 483,1527 $[M]^+$; 522,0891 $[M+K]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 1671 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1620 (δ_{NH_2}) ; 1344 ($\nu_{\text{C-O}}$).

XIV.1.g $[\text{Ga}(\text{HTE3AAM})]\text{Cl}$ 

8,70 mg (0,0501 mmol) de sel métallique GaCl_3 (Sigma Aldrich, 99,999 %) ont été ajoutés à 25,83 mg (0,0504 mmol) de $\text{H}_3\text{TE3AAM} \cdot 4,5\text{H}_2\text{O}$ préalablement dissous dans 15 mL d'eau pure. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Le composé, obtenu par évaporation lente de la solution, a été collecté sous la forme d'une poudre blanche, puis séché sous vide secondaire.

- **RMN ^1H (600 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$)** : δ (ppm) 2,001 (s large, 4H, $\text{CH}_2 \beta$) ; 3,201–3,284 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 3,433(m, 8H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 3,853 ; 3,856 ; 3,872 ; 3,900 (s, 8H, $\text{CH}_2\text{-COOH/CH}_2\text{-CONH}_2$).
- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 520,1316 $[M+\text{Na}]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3364 ($\nu_{\text{N-H}}$) ; 2971 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1646 ($\nu_{\text{C=O}}$; δ_{NH_2}) ; 1352 ($\nu_{\text{C-O}}$).

XIV.1.h $\text{Ga}(\text{TE2A2AM})$ 

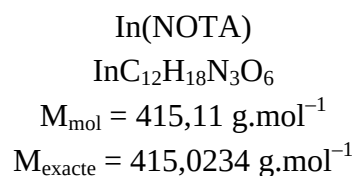
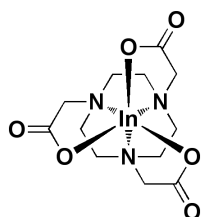
7,36 mg (0,0423 mmol) de sel métallique GaCl_3 (Sigma Aldrich, 99,999 %) ont été ajoutés à 20,00 mg (0,0413 mmol) de $\text{H}_2\text{TE2A2AM} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ préalablement dissous dans 15 mL d'eau pure. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Le composé, obtenu par évaporation lente de la solution, a été collecté sous la forme d'une poudre blanche, puis séché sous vide secondaire.

- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 497,1419 $[M]^+$.

- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3410 ($\nu_{\text{N-H}}$) ; 2850 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1656 ($\nu_{\text{C=O}}$; δ_{NH_2}) ; 1345 ($\nu_{\text{C-O}}$).

XIV.2 Complexes d'indium(III)

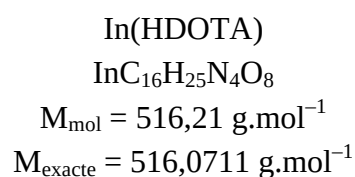
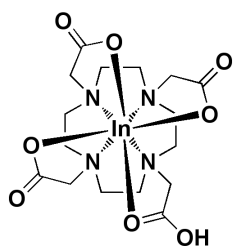
XIV.2.a In(NOTA)



32,83 mg (0,1484 mmol) de sel métallique InCl_3 (Alfa Aesar, 99,999 %) ont été ajoutés à 45,00 mg (0,1485 mmol) de H_3NOTA puis il a été ajouté, sous agitation, de la base KOH 0,1 M jusqu'à obtenir une solution à $\text{pH} = 5$. Le mélange est porté à 50°C pendant 3 h sous agitation. Des cristaux blancs, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

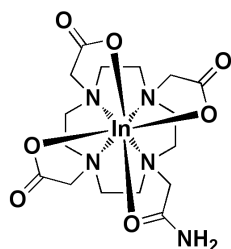
- **RMN ^1H (600 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$)** : δ (ppm) 3,085 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 3,215–3,235 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 3,708 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$).
- **RMN ^{115}In (131,5 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$)** : δ (ppm) 120 (s large).
- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 438,0275 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 454,0020 $[\text{M}+\text{K}]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 1615 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1365 ($\nu_{\text{C-O}}$).

XIV.2.b In(HDOTA)



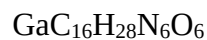
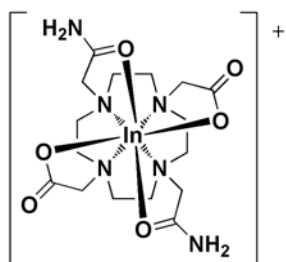
22,39 mg (0,1012 mmol) de sel métallique InCl_3 (Alfa Aesar, 99,999 %) ont été ajoutés à 40,00 mg (0,1000 mmol) de $\text{H}_4\text{DOTA}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ puis il a été ajouté, sous agitation, de la base KOH 0,1 M jusqu'à obtenir une solution à $\text{pH} = 5$. Le mélange est porté à 50°C pendant 3 h sous agitation. Des cristaux blancs, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

- **RMN ^1H (600 MHz, D_2O , $T = 298\text{ K}$) :** δ (ppm) 2,787 ; 2,797 ; 2,808 ; 2,815 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$) ; 3,214–3,427 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{-N}$).
- **Spectrométrie de Masse MS-ESI :** m/z 515,0566 $[\text{M-H}]^-$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1}) :** 2970–2873 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1630 ($\nu_{\text{C=O}}$; δ_{NH_2}) ; 1369 ($\nu_{\text{C-O}}$).

XIV.2.c *In*(DO3AAM)*In*(DO3AAM) $\text{InC}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_7$ $M_{\text{mol}} = 515,23\text{ g.mol}^{-1}$ $M_{\text{exacte}} = 515,0871\text{ g.mol}^{-1}$

9,33 mg (0,0422 mmol) de sel métallique InCl_3 (Alfa Aesar, 99,999 %) a été ajouté, sous agitation, à 20,15 mg (0,0424 mmol) de $\text{H}_3\text{DO3AAM}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ préalablement dissous dans 10 mL d'eau pure. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Des cristaux blancs, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

- **RMN ^1H (600 MHz, D_2O , $T = 298\text{ K}$) :** δ (ppm) 2,760–2,836 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 3,167 (s large, 8H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 3,361 (s large, 6H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$) ; 3,648 (s large, 2H, $\text{CH}_2\text{-CONH}_2$).
- **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (151 MHz, D_2O , $T = 298\text{ K}$) :** δ (ppm) 36,55 ; 49,21 ; 58,63 ($\text{CH}_2\text{-N}$) ; 175,05 (CO-NH_2) ; 177,11 ; 177,28 ; 177,38 (CO-OH).
- **RMN ^1H (600 MHz, D_2O , $T = 358\text{ K}$) :** δ (ppm) 3,318–3,398 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 3,665–3,745 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 3,907 (dd, 6H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$) ; 4,192 (s 2H, $\text{CH}_2\text{-CONH}_2$).
- **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (151 MHz, D_2O , $T = 358\text{ K}$) :** δ (ppm) 37,41 ; 51,11 ; 51,34 ; 51,64 ; 51,67 ; 57,04 ; 59,78 ($\text{CH}_2\text{-N}$) ; 175,49 (CO-NH_2) ; 177,15 ; 177,28 ; 177,48 (CO-OH).
- **Spectrométrie de Masse MS-ESI :** m/z 516,0950 $[\text{M+H}]^+$; 538,0769 $[\text{M+Na}]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1}) :** 3350 ($\nu_{\text{N-H}}$) ; 2878 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1611 ($\nu_{\text{C=O}}$; δ_{NH_2}) ; 1373 ($\nu_{\text{C-O}}$).

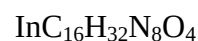
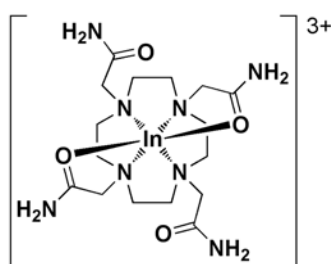
XIV.2.d $[In(DO2A2AM)]Cl$ 

$$M_{mol} = 515,25 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$M_{exacte} = 515,1109 \text{ g.mol}^{-1}$$

9,25 mg (0,0418 mmol) de sel métallique $InCl_3$ (Alfa Aesar, 99,999%) a été ajouté, sous agitation, à 20,17 mg (0,0425 mmol) de $H_2DO2A2AM \cdot 4H_2O$ préalablement dissous dans 10 mL d'eau pure. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Des cristaux blancs, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

- **RMN 1H (600 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 2,799–2,847 (m, 8H, CH_2-N) ; 3,159–3,716 (s large, 16H, $CH_2-N/CH_2-COOH/CH_2-CONH_2$).
- **RMN 1H (600 MHz, D_2O , $T = 358 \text{ K}$) :** δ (ppm) 2,764–2,824 (m, 8H, CH_2-N) ; 3,117–3,176 (m, 8H, CH_2-N) ; 3,340 (s, 4H, CH_2-COOH) ; 3,624 (s 4H, CH_2-CONH_2).
- **Spectrométrie de Masse MS-ESI :** m/z 515,1082 $[M]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1}) :** 3302 (ν_{N-H}) ; 3103 (ν_{O-H}) ; 1672 ($\nu_{C=O}$) ; 1615 (δ_{NH_2}) ; 1364 (ν_{C-O}).

XIV.2.e $[In(DOTAM)]Cl_3$ 

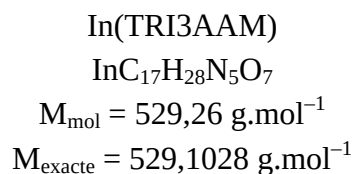
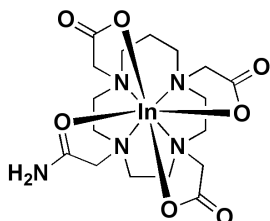
$$M_{mol} = 515,30 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$M_{exacte} = 515,1585 \text{ g.mol}^{-1}$$

55,29 mg (0,2500 mmol) de sel métallique $InCl_3$ (Alfa Aesar, 99,999%) a été ajouté, sous agitation, à 100,12 mg (0,2501 mmol) de DOTAM préalablement dissous dans 20 mL d'eau pure. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Des cristaux blancs, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

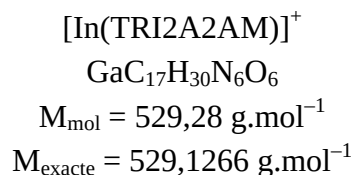
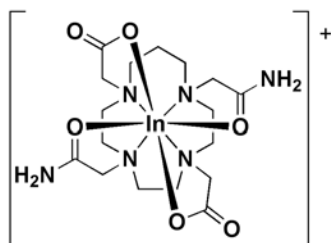
- **RMN 1H (300 MHz, D_2O , $T = 298 \text{ K}$) :** δ (ppm) 2,806–2,849 (m, 8H, CH_2-N) ; 3,173 (s large, 8H, CH_2-N) ; 3,654 (s large, 8H, CH_2-COOH).

- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 257,0716 $[M-H]^+$; 513,1401 $[M-2H]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3423–3313 (ν_{N-H}) ; 1662 ($\nu_{C=O}$) ; 1612–1589 (δ_{NH_2}).

XIV.2.f *In*(TRI3AAM)

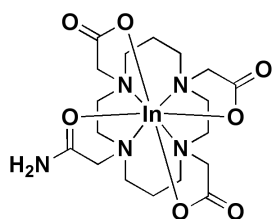
66,85 mg (0,3023 mmol) de sel métallique InCl_3 (Alfa Aesar, 99,999 %) ont été ajoutés à 168,86 mg (0,3000 mmol) de $(\text{H}_6\text{TRI3AAM})\text{Cl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ puis il a été ajouté, sous agitation, de la base KOH 0,1 M jusqu'à obtenir une solution à pH = 5. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Le composé, obtenu par évaporation lente de la solution, a été collecté sous la forme d'une poudre blanche, puis séché sous vide secondaire.

- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 528,1089 $[M-H]^+$; 564,0857 $[M+\text{Cl}]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3367 (ν_{N-H}) ; 2960 (ν_{O-H}) ; 1613 ($\nu_{C=O}$; δ_{NH_2}) ; 1376 (ν_{C-O}).

XIV.2.g $[\text{In}(\text{TRI2A2AM})]^+\text{Cl}^-$ 

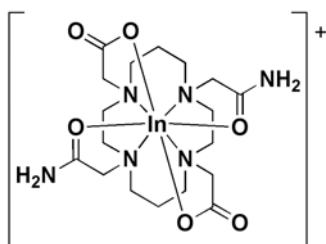
12,00 mg (0,0543 mmol) de sel métallique InCl_3 (Alfa Aesar, 99,999 %) ont été ajoutés à 32,00 mg (0,0537 mmol) de $\text{H}_5\text{TRI2A2AM})\text{Cl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ puis il a été ajouté, sous agitation, de la base KOH 0,1 M jusqu'à obtenir une solution à pH = 5. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Le composé, obtenu par évaporation lente de la solution, a été collecté sous la forme d'une poudre blanche, puis séché sous vide secondaire.

- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 529,1198 $[M]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 1678 ($\nu_{C=O}$) ; 1624 (δ_{NH_2}) ; 1369 (ν_{C-O}).

XIV.2.h *In*(TE3AAM)*In*(TE3AAM) $\text{InC}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_7$ $M_{\text{mol}} = 543,28 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{\text{exacte}} = 543,1184 \text{ g.mol}^{-1}$

11,12 mg (0,0503 mmol) de sel métallique InCl_3 (Alfa Aesar, 99,999 %) ont été ajoutés, sous agitation, à 25,94 mg (0,0506 mmol) de $\text{H}_3\text{TE3AAM} \cdot 4,5\text{H}_2\text{O}$ préalablement dissous dans 15 mL d'eau pure. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Le composé, obtenu par évaporation lente de la solution, a été collecté sous la forme d'une poudre blanche, puis séché sous vide secondaire.

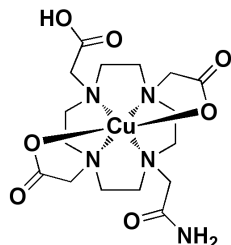
- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 542,1128 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3124 ($\nu_{\text{N-H}}$) ; 2987 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1639 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1610 (δ_{NH_2}) ; 1357($\nu_{\text{C-O}}$).

XIV.2.i $[\text{In}(\text{TE2A2AM})]\text{Cl}$  $[\text{In}(\text{TE2A2AM})]^+$ $\text{InC}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6$ $M_{\text{mol}} = 543,31 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{\text{exacte}} = 543,1422 \text{ g.mol}^{-1}$

9,10 mg (0,0411 mmol) de sel métallique InCl_3 (Alfa Aesar, 99,999 %) ont été ajoutés, sous agitation, à 20,00 mg (0,0413 mmol) de $\text{H}_2\text{TE2A2AM} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ préalablement dissous dans 15 mL d'eau pure. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Le composé, obtenu par évaporation lente de la solution, a été collecté sous la forme d'une poudre blanche, puis séché sous vide secondaire.

- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 543,1321 $[\text{M}]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3313 ($\nu_{\text{N-H}}$) ; 3013 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1650 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1611 (δ_{NH_2}) ; 1386 ($\nu_{\text{C-O}}$).

XIV.3 Complexes de cuivre(II)

XIV.3.a $[Cu(H_2DO3AAM)]ClO_4$ 

Cu(HDO3AAM)

 $CuC_{16}H_{27}N_5O_7$ $M_{mol} = 464,97 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{exacte} = 464,1206 \text{ g.mol}^{-1}$

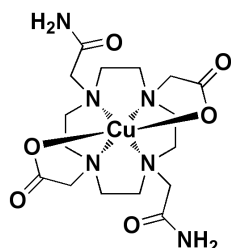
3,60 mL (0,1084 mmol) de solution de sel métallique $Cu(ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$ de $[M] = 0,03010 \text{ M}$ (Merck, 99 %) ont été ajoutés, sous agitation, à 45,08 mg (0,0948 mmol) de $H_3DO3AAM \cdot 4H_2O$ préalablement dissous dans 15 mL d'eau pure. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Des cristaux bleus, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

➤ **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 465,1420 $[M+H]^+$; 487,1253 $[M+Na]^+$; 931,2730 $[2M+H]^+$; 953,2535 $[2M+Na]^+$.

➤ **UV-visible (tampon PBS ; pH = 7,4 ; I = 0,16 M NaCl/KCl)** : $\lambda (d-d) = 727 \text{ nm}$; $\epsilon (d-d) = 110 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$; $\lambda (M-N) = 270 \text{ nm}$; $\epsilon (M-N) = 4040 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

➤ **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3421 (ν_{N-H}) ; 3117–2568 (ν_{O-H}) ; 1727 ; 1664 ($\nu_{C=O}$) ; 1603 (δ_{NH_2}) ; 1244 (ν_{C-O}) ; 1073 (ν_{Cl-O}) ; 621 (ν_{Cl-O}).

➤ **Analyse élémentaire** calculée pour $CuC_{16}H_{28}ClN_5O_{11} \cdot H_2O$: C 33,14 % ; H 5,18 % ; N 12,00%. Obtenue : C 32,84 % ; H 5,29 % ; N 11,69 %.

XIV.3.b $[Cu(H_2DO2A2AM)](ClO_4)_2$ 

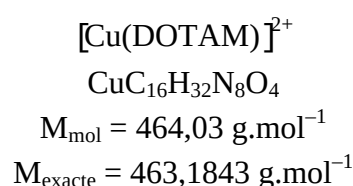
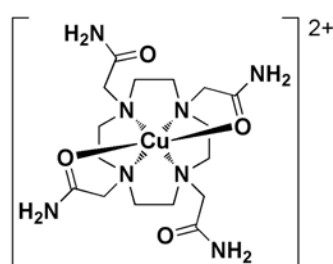
Cu(DO2A2AM)

 $CuC_{16}H_{28}N_6O_6$ $M_{mol} = 463,98 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{exacte} = 463,1366 \text{ g.mol}^{-1}$

3,50 mL (0,1054 mmol) de solution de sel métallique $Cu(ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$ de $[M] = 0,03010 \text{ M}$ (Merck, 99 %) ont été ajoutés, sous agitation, à 50,18 mg (0,1058 mmol) de $H_2DO2A2AM \cdot 4H_2O$ préalablement dissous dans 15 mL d'eau pure. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Des cristaux bleus, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

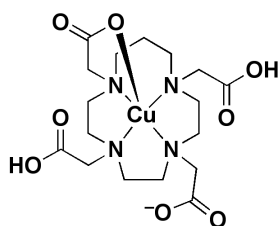
- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 464,1451 $[M+H]^+$.
- **UV-visible (tampon PBS ; pH = 7,4 ; I = 0,16 M NaCl/KCl)** : λ ($d-d$) = 734 nm ; ε ($d-d$) = 130 $M^{-1} cm^{-1}$; λ (M–N) = 269 nm ; ε (M–N) = 4270 $M^{-1} cm^{-1}$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3569–3404 ($\nu_{N=H}$) ; 3120 (ν_{O-H}) ; 1724 ; 1664 ($\nu_{C=O}$) ; 1605 (δ_{NH_2}) ; 1214 (ν_{C-O}) ; 1086 (ν_{Cl-O}) ; 622 (ν_{Cl-O}).
- **Analyse élémentaire** calculée pour $CuC_{16}H_{30}Cl_2N_6O_{14} \cdot 3H_2O$: C 26,73 % ; H 5,05 % ; N 11,69 %. Obtenue : C 27,06 % ; H 4,94 % ; N 11,36 %.

XIV.3.c $[Cu(DOTAM)](ClO_4)_2$



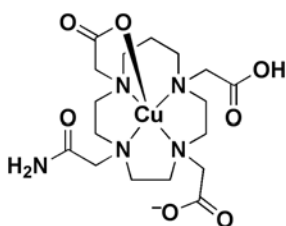
6,65 mL (0,2002 mmol) de solution de sel métallique $Cu(ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$ de $[M] = 0,03010$ M (Merck, 99 %) ont été ajoutés, sous agitation, à 80,30 mg (0,2005 mmol) de DOTAM préalablement dissous dans 15 mL d'eau pure. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Des cristaux verts, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 462,1794 $[M-H]^+$.
- **UV-visible (tampon PBS ; pH = 7,4 ; I = 0,16 M NaCl/KCl)** : λ ($d-d$) = 728 nm ; ε ($d-d$) = 160 $M^{-1} cm^{-1}$; λ (M–N) = 310 nm ; ε (M–N) = 3840 $M^{-1} cm^{-1}$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3594 ; 3406 ($\nu_{N=H}$) ; 3330 (ν_{O-H}) ; 1677 ; 1667 ($\nu_{C=O}$) ; 1618 (δ_{NH_2}) ; 1333 (ν_{C-O}) ; 1059 (ν_{Cl-O}) ; 620 (ν_{Cl-O}).
- **Analyse élémentaire** calculée pour $CuC_{16}H_{32}Cl_2N_8O_{12} \cdot 2H_2O$: C 27,49 % ; H 5,19 % ; N 16,03 %. Obtenue : C 27,88 % ; H 4,96 % ; N 15,81 %.

XIV.3.d $[Cu(H_3TRITA)]ClO_4$ Cu(H₂TRITA)CuC₁₇H₂₈N₄O₈ $M_{\text{mol}} = 479,98 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{\text{exacte}} = 479,1203 \text{ g.mol}^{-1}$

8,30 mL (0,2498 mmol) de solution de sel métallique Cu(ClO₄)₂•2H₂O de [M] = 0,03010 M (Merck, 99 %) ont été ajoutés, sous agitation, à 104,70 mg (0,2502 mmol) de H₄TRITA•H₂O préalablement dissous dans 15 mL d'eau pure. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Des cristaux bleus foncés, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 502,1102 $[M+Na]^+$.
- **UV-visible (tampon PBS ; pH = 7,4 ; I = 0,16 M NaCl/KCl)** : λ (d-d) = 630 nm ; ε (d-d) = 190 M⁻¹ cm⁻¹ ; λ (M-N) = 326 nm ; ε (M-N) = 5970 M⁻¹ cm⁻¹.
- **Infrarouge (ATR, cm⁻¹)** : 2963 (ν_{O-H}) ; 1726 ; 1667 ($\nu_{C=O}$) ; 1224 (ν_{C-O}) ; 1063 (ν_{Cl-O}) ; 622 (ν_{Cl-O}).
- **Analyse élémentaire** calculée pour Cu₂C₃₄H₅₈Cl₂N₈O₂₄•11H₂O : C 30,05 % ; H 5,93 % ; N 8,25 %. Obtenue : C 30,16 % ; H 5,76 % ; N 8,20 %.

XIV.3.e $[Cu(HTRI3AAM)]$ 

Cu(HTRI3AAM)

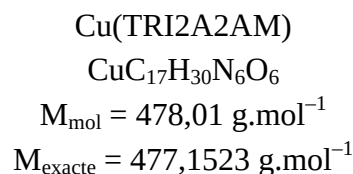
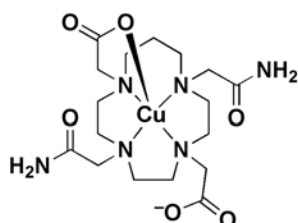
CuC₁₇H₂₉N₅O₇ $M_{\text{mol}} = 478,99 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{\text{exacte}} = 478,1363 \text{ g.mol}^{-1}$

51,14 mg (0,3000 mmol) de sel métallique CuCl₂•2H₂O (Merck, 99 %) ont été ajoutés à 168,86 mg (0,3000 mmol) de (H₆TRI3AAM)Cl₃•2H₂O puis il a été ajouté, sous agitation, de la base KOH 0,1 M jusqu'à obtenir une solution à pH = 5. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Le composé, obtenu par évaporation lente de la solution, a été collecté sous la forme d'une poudre bleue, puis séché sous vide secondaire.

- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 477,1195 $[M]^+$.
- **UV-visible (tampon PBS ; pH = 7,4 ; I = 0,16 M NaCl/KCl)** : λ (d-d) = 625 nm ; ε (d-d) = 220 M⁻¹ cm⁻¹ ; λ (M-N) = 322 nm ; ε (M-N) = 5340 M⁻¹ cm⁻¹.

- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3332 ($\nu_{\text{N=H}}$) ; 2955 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1678 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1592 (δ_{NH_2}) ; 1378 ($\nu_{\text{C-O}}$).

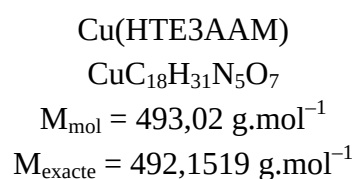
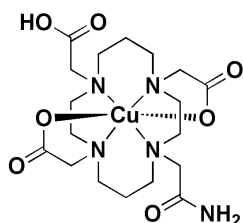
XIV.3.f $[\text{Cu}(\text{TRI2A2AM})]$



17,10 mg (0,1003 mmol) de sel métallique $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Merck, 99 %) ont été ajoutés à 59,79 mg (0,1003 mmol) de $(\text{H}_5\text{TRI2A2AM})\text{Cl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ puis il a été ajouté, sous agitation, de la base KOH 0,1 M jusqu'à obtenir une solution à pH = 5. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Le composé, obtenu par évaporation lente de la solution, a été collecté sous la forme d'une poudre bleue, puis séché sous vide secondaire.

- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 478,1652 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 516,1208 $[\text{M}+\text{K}]^+$.
- **UV-visible (tampon PBS ; pH = 7,4 ; I = 0,16 M NaCl/KCl)** : $\lambda(d-d) = 626 \text{ nm}$; $\varepsilon(d-d) = 240 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$; $\lambda(\text{M-N}) = 322 \text{ nm}$; $\varepsilon(\text{M-N}) = 4820 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3313 ($\nu_{\text{N=H}}$) ; 2962 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1677 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1596 (δ_{NH_2}) ; 1381 ($\nu_{\text{C-O}}$).

XIV.3.g $[\text{Cu}(\text{HTE3AAM})]$

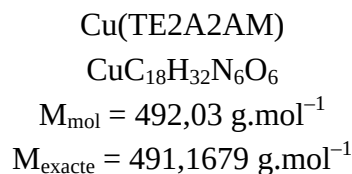
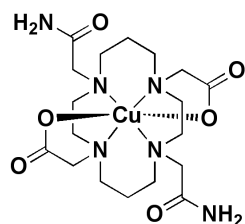


5,20 mL (0,1565 mmol) de solution de sel métallique $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de $[\text{M}] = 0,03010 \text{ M}$ (Merck, 99 %) ont été ajoutés, sous agitation, à 80,68 mg (0,1574 mmol) de $\text{H}_3\text{TE3AAM} \cdot 4,5\text{H}_2\text{O}$ préalablement dissous dans 15 mL d'eau pure. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Des cristaux bleus, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 493,1581 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- **UV-visible (tampon PBS ; pH = 7,4 ; I = 0,16 M NaCl/KCl)** : $\lambda(d-d) = 634 \text{ nm}$; $\varepsilon(d-d) = 50 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$; $\lambda(\text{M-N}) = 300 \text{ nm}$; $\varepsilon(\text{M-N}) = 5770 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3375 ; 3217 ($\nu_{\text{N=H}}$) ; 2949–2874 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1722 ; 1657 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1590 (δ_{NH_2}) ; 1219 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 1085 ($\nu_{\text{Cl-O}}$) ; 622 ($\nu_{\text{Cl-O}}$).
- **Analyse élémentaire** calculée pour $\text{CuC}_{18}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_{11}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C 34,40 % ; H 5,61 % ; N 11,14 %. Obtenue : C 34,42 % ; H 5,95 % ; N 10,84 %.

XIV.3.h $[\text{Cu}(\text{TE2A2AM})]$



3,43 mL (0,1032 mmol) de solution de sel métallique $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de $[\text{M}] = 0,03010 \text{ M}$ (Merck, 99 %) ont été ajoutés, sous agitation, à 50,00 mg (0,1032 mmol) de $\text{H}_2\text{TE2A2AM}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ préalablement dissous dans 15 mL d'eau pure. Le mélange est porté à 50 °C pendant 3 h sous agitation. Des cristaux bleu clair et vert, obtenus par évaporation lente de la solution, ont été collectés, puis séchés sous vide secondaire.

- **UV-visible (tampon PBS ; pH = 7,4 ; I = 0,16 M NaCl/KCl)** : $\lambda(d-d) = 640 \text{ nm}$; $\varepsilon(d-d) = 41 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$; $\lambda(\text{M-N}) = 295 \text{ nm}$; $\varepsilon(\text{M-N}) = 4046 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Cristaux bleus clairs $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})](\text{ClO}_4)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ et $[\text{Cu}(\text{TE2A2AM})]$:

- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 492,1753 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3425–3192 ($\nu_{\text{N=H}}$) ; 290–2876 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1682 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1600 (δ_{NH_2}) ; 1213 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 1061 ($\nu_{\text{Cl-O}}$) ; 622 ($\nu_{\text{Cl-O}}$).
- **Analyse élémentaire** calculée pour $\text{Cu}_2\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{Cl}_2\text{N}_{12}\text{O}_{20}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C 34,90 % ; H 5,86 % ; N 13,57 %. Obtenue : C 35,26 % ; H 5,85 % ; N 13,41 %.

Cristaux verts $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})](\text{ClO}_4)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

- **Spectrométrie de Masse MS-ESI** : m/z 492,1778 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- **Infrarouge (ATR, cm^{-1})** : 3438 ; 3285 ($\nu_{\text{N=H}}$) ; 2966–2913 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1733 ; 1663 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1590 (δ_{NH_2}) ; 1144 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 1059 ($\nu_{\text{Cl-O}}$) ; 623 ($\nu_{\text{Cl-O}}$).
- **Analyse élémentaire** calculée pour $\text{CuC}_{18}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_{14}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C 29,66 % ; H 5,25 % ; N 11,53 %. Obtenue : C 30,00 % ; H 5,57 % ; N 11,49 %.

Annexe :

Données Cristallographiques

I Ligands

Tableau 60 : Données cristallographiques pour l'espèce (H₅DO3AAM)Cl₂•4H₂O.

Formule brute	C ₁₆ H ₃₉ Cl ₂ N ₅ O ₁₁
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	548,41
Couleur	Incolore
Système	Triclinique
Groupe spatial	<i>P</i> –1
<i>a</i> (Å)	9,6837(2)
<i>b</i> (Å)	11,1062(2)
<i>c</i> (Å)	12,5240(2)
α (°)	96,249(1)
β (°)	90,190(1)
γ (°)	108,687(1)
<i>V</i> (Å ³)	1267,31(4)
<i>Z</i>	2
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,385
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	0,313
<i>F</i> (000)	560
Dimensions du cristal (mm ³)	0,32 × 0,30 × 0,15
θ (°)	2,22 – 27,45
<i>T</i> (K)	115(2)
λ (Mo K α) (Å)	0,71073
Nombre de réflexions collectées	11147
Nombre de réflexions indépendantes	5776 [<i>R</i> (int) = 0,0223]
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0,0484 ; 0,1336
$\Delta\rho_{\text{max}} ; \Delta\rho_{\text{min}}$ (e.Å ⁻³)	1,143 ; -0,560
GOF ^b	1,024

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où *n* et *p* correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 61 : Données cristallographiques pour l'espèce (H₄DO2A2AM)Cl₂•3H₂O.

Formule brute	C ₁₆ H ₃₈ Cl ₂ N ₆ O ₉
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	529,41
Couleur	Incolore
Système	Orthorhombique
Groupe spatial	<i>P ccn</i>
<i>a</i> (Å)	25,406(5)
<i>b</i> (Å)	13,515(5)
<i>c</i> (Å)	15,221(5)
<i>V</i> (Å ³)	5226(3)
<i>Z</i>	8
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,330
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	0,302
<i>F</i> (000)	2208
Dimensions du cristal (mm ³)	0,25 × 0,12 × 0,12
θ (°)	2,68 – 27,48
<i>T</i> (K)	115(2)
λ (Mo K α) (Å)	0,71069
Nombre de réflexions collectées	11181
Nombre de réflexions indépendantes	5959 [<i>R</i> (int) = 0,0466]
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0,0869 ; 0,2438
$\Delta\rho_{\text{max}}$; $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	1,654 ; -0,569
GOF ^b	1,032

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où *n* et *p* correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 62 : Données cristallographiques pour l'espèce (H₇TE3AAM)Cl₄•H₂O•MeOH.

Formule brute	C ₁₉ H ₄₃ Cl ₄ N ₅ O ₉
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	627,38
Couleur	Incolore
Système	Monoclinique
Groupe spatial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>a</i>
<i>a</i> (Å)	12,957(5)
<i>b</i> (Å)	9,630(5)
<i>c</i> (Å)	13,220(5)
β (°)	117,870(5)
<i>V</i> (Å ³)	1458,2(1)
<i>Z</i>	2
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,518
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	0,469
<i>F</i> (000)	698
Dimensions du cristal (mm ³)	0,32 × 0,30 × 0,12
θ (°)	1,74 – 27,46
<i>T</i> (K)	115(2)
λ (Mo K α) (Å)	0,71069
Nombre de réflexions collectées	6285
Nombre de réflexions indépendantes	3326 [<i>R</i> (int) = 0,0273]
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0,0594 ; 0,1675
$\Delta\rho_{\text{max}}$; $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	1,324 ; -0,916
GOF ^b	1,046

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où *n* et *p* correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 63 : Données cristallographiques pour l'espèce (H₆TE₂A₂AM)Cl₄•2H₂O.

Formule brute	C ₁₈ H ₄₂ Cl ₄ N ₆ O ₈
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	612,37
Couleur	Incolore
Système	Monoclinique
Groupe spatial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	7,3900(3)
<i>b</i> (Å)	12,9936(5)
<i>c</i> (Å)	17,3211(6)
β (°)	114,275(2)
<i>V</i> (Å ³)	1516,2(1)
<i>Z</i>	2
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,420
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	0,447
<i>F</i> (000)	688
Dimensions du cristal (mm ³)	0,25 × 0,17 × 0,05
θ (°)	3,02 – 27,50
<i>T</i> (K)	115(2)
λ (Mo K α) (Å)	0,71069
Nombre de réflexions collectées	6406
Nombre de réflexions indépendantes	3470 [<i>R</i> (int) = 0,0504]
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0,0479 ; 0,0993
$\Delta\rho_{\text{max}}$; $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0,573 ; -0,610
GOF ^b	1,045

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où *n* et *p* correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 64 : Données cristallographiques pour l'espèce $\text{H}_2\text{TE}_2\text{A}_2\text{AM} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Formule brute	$\text{C}_{18}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_{10}$
Masse moléculaire (g.mol^{-1})	502,58
Couleur	Incolore
Système	Triclinique
Groupe spatial	$P - 1$
a (Å)	8,2213(4)
b (Å)	8,9041(3)
c (Å)	9,3734(4)
α (°)	64,884(2)
β (°)	88,029(3)
γ (°)	71,722(2)
V (Å ³)	585,83(4)
Z	1
ρ_{calc} (g.cm^{-3})	1,425
μ (Mo $K\alpha$) (mm^{-1})	0,115
F (000)	272
Dimensions du cristal (mm^3)	$0,35 \times 0,22 \times 0,12$
θ (°)	2,42 – 27,51
T (K)	115(2)
λ (Mo $K\alpha$) (Å)	0,71073
Nombre de réflexions collectées	4795
Nombre de réflexions indépendantes	2670 [$R(\text{int}) = 0,0186$]
R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$] ^a	0,0374 ; 0,0879
$\Delta\rho_{\text{max}} ; \Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å^{-3})	0,331 ; -0,204
GOF ^b	1,057

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où n et p correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

II Complexes de gallium(III)

Tableau 65 : Données cristallographiques pour l'espèce Ga(NOTA).

Formule brute	C ₁₂ H ₁₈ GaN ₃ O ₆
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	370,01
Couleur	Incolore
Système	Monoclinique
Groupe spatial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	8,8265(3)
<i>b</i> (Å)	13,4315(7)
<i>c</i> (Å)	12,7694(5)
β (°)	116,044(2)
<i>V</i> (Å ³)	1360,1(1)
<i>Z</i>	4
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,807
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	2,060
<i>F</i> (000)	760
Dimensions du cristal (mm ³)	0,25 × 0,07 × 0,05
θ (°)	2,33 – 27,45
<i>T</i> (K)	115(2)
λ (Mo K α) (Å)	0,71069
Nombre de réflexions collectées	5528
Nombre de réflexions indépendantes	3089 [<i>R</i> (int) = 0,0219]
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0,0286 ; 0,0660
$\Delta\rho_{\text{max}}$; $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0,398 ; -0,484
GOF ^b	1,039

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où *n* et *p* correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 66 : Données cristallographiques pour l'espèce 2([Ga(HDO3AAM)]Cl•3,5H₂O).

Formule brute	C ₃₂ H ₆₈ Cl ₂ Ga ₂ N ₁₀ O ₂₁
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	1138,24
Couleur	Incolore
Système	Orthorhombique
Groupe spatial	<i>P bca</i>
<i>a</i> (Å)	10,6142(2)
<i>b</i> (Å)	18,7792(4)
<i>c</i> (Å)	22,9934(5)
<i>V</i> (Å ³)	4583,2(2)
<i>Z</i>	4
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,654
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	1,383
<i>F</i> (000)	2384
Dimensions du cristal (mm ³)	0,22 × 0,20 × 0,10
θ (°)	1,77 – 27,48
<i>T</i> (K)	115(2)
λ (Mo K α) (Å)	0,71069
Nombre de réflexions collectées	9833
Nombre de réflexions indépendantes	5233 [<i>R</i> (int) = 0,0251]
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0,0608 ; 0,1260
$\Delta\rho_{\text{max}}$; $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	1,040 ; -0,825
GOF ^b	1,120

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où *n* et *p* correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 67 : Données cristallographiques pour l'espèce $[\text{Ga}(\text{DO2A2AM})](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Formule brute	$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{GaN}_7\text{O}_{12}$
Masse moléculaire (g.mol^{-1})	586,20
Couleur	Incolore
Système	Monoclinique
Groupe spatial	$P 2_1/c$
a (Å)	15,839(5)
b (Å)	9,217(5)
c (Å)	19,721(4)
β (°)	126,47(2)
V (Å ³)	2315,1(2)
Z	4
ρ_{calc} (g.cm^{-3})	1,682
μ (Mo $\text{K}\alpha$) (mm^{-1})	1,267
$F(000)$	1224
Dimensions du cristal (mm^3)	$0,20 \times 0,10 \times 0,07$
θ (°)	$2,07 - 27,49$
T (K)	115(2)
λ (Mo $\text{K}\alpha$) (Å)	0,71073
Nombre de réflexions collectées	9796
Nombre de réflexions indépendantes	5285 [$R(\text{int}) = 0,0386$]
R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$] ^a	0,0437 ; 0,0833
$\Delta\rho_{\text{max}} ; \Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å^{-3})	0,415 ; -0,498
GOF ^b	1,077

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où n et p correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

III Complexe d'indium(III)

Tableau 68 : Données cristallographiques pour l'espèce $2([\text{In}(\text{HDO2A2AM})])\text{Cl}\cdot\text{InCl}_6\cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Formule brute	$\text{C}_{32}\text{H}_{66}\text{Cl}_7\text{In}_3\text{N}_{12}\text{O}_{16}$
Masse moléculaire ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	1467,56
Couleur	Incolore
Système	Orthorhombique
Groupe spatial	$P\ bn2_1$
a (Å)	10,538(5)
b (Å)	17,081(5)
c (Å)	28,496(5)
V (Å ³)	5129(3)
Z	4
ρ_{calc} ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	1,330
μ (Mo $K\alpha$) (mm^{-1})	1,778
$F(000)$	2912
Dimensions du cristal (mm^3)	$0,17 \times 0,15 \times 0,07$
θ (°)	2,06 – 27,49
T (K)	115(2)
λ (Mo $K\alpha$) (Å)	0,71069
Nombre de réflexions collectées	11244
Nombre de réflexions indépendantes	11244 [$R(\text{int}) = 0,0000$]
R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$] ^a	0,0419 ; 0,0769
$\Delta\rho_{\text{max}} ; \Delta\rho_{\text{min}}$ ($\text{e}\ \text{\AA}^{-3}$)	1,122 ; -0,957
GOF ^b	0,982

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où n et p correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

IV Complexes de cuivre(II)

Tableau 69 : Données cristallographiques pour l'espèce $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO3AAM})]\text{ClO}_4$.

Formule brute	$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{ClCuN}_5\text{O}_{11}$
Masse moléculaire (g.mol^{-1})	565,42
Couleur	Bleu clair
Système	Triclinique
Groupe spatial	$P - 1$
a (Å)	8,3701(5)
b (Å)	9,4829(6)
c (Å)	15,597(1)
α (°)	97,596(3)
β (°)	99,796(3)
γ (°)	114,616(3)
V (Å ³)	1080,2(1)
Z	2
ρ_{calc} (g.cm^{-3})	1,738
μ (Mo $K\alpha$) (mm^{-1})	1,206
$F(000)$	586
Dimensions du cristal (mm^3)	$0,07 \times 0,05 \times 0,02$
θ (°)	$1,36 - 27,43$
T (K)	115(2)
λ (Mo $K\alpha$) (Å)	0,71069
Nombre de réflexions collectées	8886
Nombre de réflexions indépendantes	4868 [$R(\text{int}) = 0,0631$]
R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$] ^a	0,0819 ; 0,1409
$\Delta\rho_{\text{max}} ; \Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å^{-3})	0,710 ; -0,486
GOF ^b	1,183

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où n et p correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 70 : Données cristallographiques pour l'espèce $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DO}_2\text{A}_2\text{AM})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2,9\text{H}_2\text{O}$.

Formule brute	$\text{C}_{16}\text{H}_{35,8}\text{Cl}_2\text{CuN}_6\text{O}_{16,9}$
Masse moléculaire (g.mol^{-1})	717,14
Couleur	Bleu
Système	Orthorhombique
Groupe spatial	$P\ cba$
a (Å)	16,8352(5)
b (Å)	15,1477(4)
c (Å)	21,5506(4)
V (Å ³)	5495,7(2)
Z	8
ρ_{calc} (g.cm^{-3})	1,733
μ (Mo $K\alpha$) (mm^{-1})	1,078
$F(000)$	2976,8
Dimensions du cristal (mm^3)	$0,30 \times 0,12 \times 0,10$
θ (°)	$1,89 - 27,47$
T (K)	115(2)
λ (Mo $K\alpha$) (Å)	0,71073
Nombre de réflexions collectées	32915
Nombre de réflexions indépendantes	6291 [$R(\text{int}) = 0,0798$]
R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$] ^a	0,0621 ; 0,1167
$\Delta\rho_{\text{max}} ; \Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å^{-3})	1,371 ; -1,475
GOF ^b	1,062

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où n et p correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 71 : Données cristallographiques pour l'espèce [Cu(DOTAM)](ClO₄)₂•H₂O.

Formule brute	C ₁₆ H ₃₄ Cl ₂ CuN ₈ O ₁₃
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	680,95
Couleur	Vert
Système	Triclinique
Groupe spatial	<i>P</i> –1
<i>a</i> (Å)	9,3784(3)
<i>b</i> (Å)	12,2754(4)
<i>c</i> (Å)	12,9823(4)
α (°)	99,556(2)
β (°)	108,428(1)
γ (°)	106,445(1)
<i>V</i> (Å ³)	1305,21(7)
<i>Z</i>	2
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,733
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	1,122
<i>F</i> (000)	766
Dimensions du cristal (mm ³)	0,12 × 0,10 × 0,10
θ (°)	1,72 – 27,50
<i>T</i> (K)	115(2)
λ (Mo K α) (Å)	0,71073
Nombre de réflexions collectées	11263
Nombre de réflexions indépendantes	5951 [<i>R</i> (int) = 0,0355]
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0,0442 ; 0,0849
$\Delta\rho_{\text{max}}$; $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0,496 ; -0,937
GOF ^b	1,072

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où *n* et *p* correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 72 : Données cristallographiques pour l'espèce 2([Cu(H₃TRITA)]ClO₄•3,5H₂O).

Formule brute	C ₃₆ H ₇₆ Cl ₂ Cu ₂ N ₈ O ₃₁
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	1315,02
Couleur	Bleu foncé
Système	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Groupe spatial	Monoclinique
<i>a</i> (Å)	13,070(5)
<i>b</i> (Å)	12,529(5)
<i>c</i> (Å)	17,553(4)
β (°)	118,59(2)
<i>V</i> (Å ³)	2523,8(2)
<i>Z</i>	2
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,691
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	1,055
<i>F</i> (000)	1340
Dimensions du cristal (mm ³)	0,15 × 0,10 × 0,10
θ (°)	1,77 – 27,43
<i>T</i> (K)	115(2)
λ (Mo K α) (Å)	0,71073
Nombre de réflexions collectées	10981
Nombre de réflexions indépendantes	5725 [<i>R</i> (int) = 0,0500]
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0,0520 ; 0,0975
$\Delta\rho_{\text{max}}$; $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0,809 ; -0,621
GOF ^b	1,052

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où *n* et *p* correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 73 : Données cristallographiques pour l'espèce [Cu(TRITAM)](NO₃)₂•3H₂O.

Formule brute	C ₁₇ H ₄₀ CuN ₁₀ O ₁₃
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	656,13
Couleur	Bleu
Système	Triclinique
Groupe spatial	<i>P</i> –1
<i>a</i> (Å)	9,5956(2)
<i>b</i> (Å)	10,9387(3)
<i>c</i> (Å)	13,1066(4)
α (°)	80,377(1)
β (°)	82,169(1)
γ (°)	82,891(1)
<i>V</i> (Å ³)	1336,51(6)
<i>Z</i>	2
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,630
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	0,901
<i>F</i> (000)	690
Dimensions du cristal (mm ³)	0,20 × 0,15 × 0,10
θ (°)	3,39 – 27,50
<i>T</i> (K)	110(2)
λ (Mo K α) (Å)	0,71069
Nombre de réflexions collectées	10350
Nombre de réflexions indépendantes	6046 [<i>R</i> (int) = 0,0278]
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0,0531 ; 0,1331
$\Delta\rho_{\text{max}}$; $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	1,113 ; -0,669
GOF ^b	1,023

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où *n* et *p* correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 74 : Données cristallographiques pour l'espèce [Cu(HTE3AAM)]•H₂O.

Formule brute	C ₁₈ H ₃₃ CuN ₅ O ₈
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	511,03
Couleur	Bleu clair
Système	Triclinique
Groupe spatial	<i>P</i> –1
<i>a</i> (Å)	7,4970(4)
<i>b</i> (Å)	8,9615(3)
<i>c</i> (Å)	9,1858(5)
α (°)	77,651(3)
β (°)	67,187(2)
γ (°)	77,821(3)
<i>V</i> (Å ³)	550,06(5)
<i>Z</i>	1
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,597
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	1,054
<i>F</i> (000)	279
Dimensions du cristal (mm ³)	0,10 × 0,07 × 0,07
θ (°)	2,35 – 27,45
<i>T</i> (K)	115(2)
λ (Mo K α) (Å)	0,71069
Nombre de réflexions collectées	4360
Nombre de réflexions indépendantes	2471 [<i>R</i> (int) = 0,0251]
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0,0445 ; 0,0982
$\Delta\rho_{\text{max}}$; $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	1,103 ; -0,522
GOF ^b	1,113

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où *n* et *p* correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 75 : Données cristallographiques pour l'espèce $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Formule brute	$\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{CuN}_6\text{O}_{16}$
Masse moléculaire (g.mol^{-1})	728,98
Couleur	Vert
Système	Monoclinique
Groupe spatial	$P 2_1/c$
a (Å)	9,2247(2)
b (Å)	9,6712(2)
c (Å)	16,3106(4)
β (°)	105,162(1)
V (Å ³)	1404,48(5)
Z	2
ρ_{calc} (g.cm^{-3})	1,724
μ (Mo $\text{K}\alpha$) (mm^{-1})	1,054
$F(000)$	758
Dimensions du cristal (mm^3)	$0,37 \times 0,22 \times 0,20$
θ (°)	$2,29 - 27,47$
T (K)	115(2)
λ (Mo $\text{K}\alpha$) (Å)	0,71073
Nombre de réflexions collectées	6127
Nombre de réflexions indépendantes	3202 [$R(\text{int}) = 0,0123$]
R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$] ^a	0,0270 ; 0,0643
$\Delta\rho_{\text{max}} ; \Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å^{-3})	0,297 ; -0,429
GOF ^b	1,085

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où n et p correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 76 : Données cristallographiques pour les espèces $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{TE2A2AM})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ et $\text{Cu}(\text{TE2A2AM})$.

Formule brute	$\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_{12}\text{O}_{22}$
Masse moléculaire (g.mol^{-1})	1221,01
Couleur	Bleu clair
Système	Orthorhombique
Groupe spatial	$Pbc2_1$
a (Å)	7,4567(3)
b (Å)	18,2725(5)
c (Å)	20,7001(8)
β (°)	114,718(5)
V (Å ³)	2507,8(2)
Z	2
ρ_{calc} (g.cm^{-3})	1,612
μ (Mo $K\alpha$) (mm^{-1})	1,046
$F(000)$	1268
Dimensions du cristal (mm^3)	$0,37 \times 0,20 \times 0,07$
θ (°)	1,31 – 27,48
T (K)	115(2)
λ (Mo $K\alpha$) (Å)	0,71069
Nombre de réflexions collectées	20588
Nombre de réflexions indépendantes	5743 [$R(\text{int}) = 0,0498$]
R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$] ^a	0,0834 ; 0,2101
$\Delta\rho_{\text{max}} ; \Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å^{-3})	2,812 ; -1,839
GOF ^b	1,031

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où n et p correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 77 : Données cristallographiques pour l'espèce $\text{Na}_2[\text{Cu}(\text{TE2A2AMH}_2)] \cdot 2\text{NaClO}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$.

Formule brute	$\text{C}_{18}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{CuN}_6\text{Na}_4\text{O}_{22}$
Masse moléculaire (g.mol^{-1})	925,01
Couleur	Violet
Système	Triclinique
Groupe spatial	$P - 1$
a (Å)	8,4593(3)
b (Å)	8,7146(3)
c (Å)	13,8721(4)
α (°)	72,697(2)
β (°)	76,469(2)
γ (°)	62,862(1)
V (Å ³)	863,05(5)
Z	1
ρ_{calc} (g.cm^{-3})	1,780
μ (Mo $K\alpha$) (mm^{-1})	0,935
$F(000)$	479
Dimensions du cristal (mm^3)	$0,25 \times 0,12 \times 0,07$
θ (°)	2,69 – 27,48
T (K)	115(2)
λ (Mo $K\alpha$) (Å)	0,71073
Nombre de réflexions collectées	7289
Nombre de réflexions indépendantes	3904 [$R(\text{int}) = 0,0164$]
R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$] ^a	0,0314 ; 0,0827
$\Delta\rho_{\text{max}} ; \Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å^{-3})	0,412 ; -0,836
GOF ^b	1,066

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où n et p correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 78 : Données cristallographiques pour l'espèce [Cu(TETAM)](ClO₄)₂•H₂O.

Formule brute	C ₁₈ H ₃₈ Cl ₂ CuN ₈ O ₁₃
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	709,00
Couleur	Bleu
Système	Orthorhombique
Groupe spatial	<i>P bc</i> 2 ₁
<i>a</i> (Å)	7,4563(3)
<i>b</i> (Å)	18,2725(5)
<i>c</i> (Å)	20,7001(8)
<i>V</i> (Å ³)	2820,4(2)
<i>Z</i>	4
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,670
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	1,042
<i>F</i> (000)	1476
Dimensions du cristal (mm ³)	0,15 × 0,12 × 0,12
θ (°)	2,44 – 27,47
<i>T</i> (K)	115(2)
λ (Mo K α) (Å)	0,71073
Nombre de réflexions collectées	5948
Nombre de réflexions indépendantes	5948 [<i>R</i> (int) = 0,0000]
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0,0503 ; 0,1040
$\Delta\rho_{\text{max}} ; \Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0,765 ; -0,599
GOF ^b	1,058

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où *n* et *p* correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 79 : Données cristallographiques pour l'espèce [Cu(TETAM)](ClO₄)₂•2H₂O.

Formule brute	C ₁₈ H ₄₀ Cl ₂ CuN ₈ O ₁₄
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	727,02
Couleur	Vert clair
Système	Triclinique
Groupe spatial	<i>P</i> –1
<i>a</i> (Å)	7,5885(3)
<i>b</i> (Å)	9,5572(3)
<i>c</i> (Å)	10,2260(4)
α (°)	106,101(2)
β (°)	90,859(2)
γ (°)	99,403(2)
<i>V</i> (Å ³)	701,55(4)
<i>Z</i>	1
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,721
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	1,052
<i>F</i> (000)	379
Dimensions du cristal (mm ³)	0,20 × 0,15 × 0,12
θ (°)	2,60 – 27,41
<i>T</i> (K)	115(2)
λ (Mo K α) (Å)	0,71073
Nombre de réflexions collectées	5712
Nombre de réflexions indépendantes	3172 [<i>R</i> (int) = 0,0218]
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0,0318 ; 0,0710
$\Delta\rho_{\text{max}}$; $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0,392 ; -0,456
GOF ^b	1,078

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où *n* et *p* correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Tableau 80 : Données cristallographiques pour l'espèce Cu(TETAMH₂)•4H₂O.

Formule brute	C ₁₈ H ₄₂ CuN ₈ O ₈
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	562,14
Couleur	Violet
Système	Monoclinique
Groupe spatial	<i>C</i> 2/ <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	17,534(1)
<i>b</i> (Å)	8,7417(6)
<i>c</i> (Å)	19,3404(9)
β (°)	113,531(3)
<i>V</i> (Å ³)	2717,8(3)
<i>Z</i>	4
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,374
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	0,858
<i>F</i> (000)	1196
Dimensions du cristal (mm ³)	0,12 × 0,07 × 0,05
θ (°)	3,83 – 27,54
<i>T</i> (K)	115(2)
λ (Mo K α) (Å)	0,71073
Nombre de réflexions collectées	4134
Nombre de réflexions indépendantes	3086 [<i>R</i> (int) = 0,0200]
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0,0534 ; 0,1248
$\Delta\rho_{\text{max}}$; $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	1,226 ; -0,487
GOF ^b	1,118

^a $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, $wR_2 = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [\omega(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

^b $\text{GOF} = \{\Sigma [\omega(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ où *n* et *p* correspondent respectivement au nombre de réflexions et de paramètres ajustés.

Bibliographie

- [1] C. M. Lederer, V. S. Shirley, *Table of Isotopes*, 7ème édition, Wiley & Sons, New York, **1978**.
- [2] Y. Liu, C. Wu, *Pure Appl. Chem.*, **1991**, 63, 427.
- [3] R. B. Firestone, S. Y. F. Chu, C. M. Baglin, *Table of Isotopes*, 8ème édition, Wiley & Sons, New York, **1999**.
- [4] D. J. Kwekkeboom, E. P. Krenning, W. H. Bakker, H. Y. Oei, P. P. Kooij, S. W. Lamberts, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **1993**, 20, 283.
- [5] A. Heppeler, S. Froidevaux, H. R. Mäcke, E. Jermann, M. Behe, P. Powell, M. Hennig, *Chem.—Eur. J.*, **1999**, 5, 1974.
- [6] S. Liu, D. S. Edwards, *Bioconjugate Chem.*, **2001**, 12, 7.
- [7] M. Lubberink, V. Tolmachev, C. Widstroem, A. Bruskin, H. Lundqvist, J.-E. Westlin, *J. Nucl. Med.*, **2002**, 43, 1391.
- [8] V. Rufini, M. L. Calcagni, R. P. Baum, *Semin. Nucl. Med.*, **2006**, 36, 228.
- [9] D. J. Kwekkeboom, J. Mueller-Brand, G. Paganelli, L. B. Anthony, S. Pauwels, L. K. Kvols, T. M. O'Dorisio, R. Valkema, L. Bodei, M. Chinol, H. R. Mäcke, E. P. Krenning, *J. Nucl. Med.*, **2005**, 46, 62S.
- [10] A. Heppeler, J. P. André, I. Buschmann, X. Wang, J.-C. Reubi, M. Hennig, T. A. Kaden, H. R. Mäcke, *Chem.—Eur. J.*, **2008**, 14, 3026.
- [11] L. G. Strauss, A. Dimitrakopoulou-Strauss, *Methods Mol. Biol.*, **2009**, 480, 187.
- [12] S. Liu, D. S. Edwards, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2235.
- [13] D. Storch, M. Behe, M. A. Walter, J. Chen, P. Powell, R. Mikolajczak, H. R. Mäcke, *J. Nucl. Med.*, **2005**, 46, 1561.
- [14] A. Plachcinska, R. Mikolajczak, J. Kozak, K. Rzeszutek, J. Kusmirek, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2006**, 33, 1041.
- [15] J. Kosowicz, R. Mikolajczak, R. Czepczynski, K. Ziemnicka, M. Gryczynska, J. Sowinski, *Cancer Biother. Radiopharm.*, **2007**, 22, 613.
- [16] R. Czepczynski, M. G. Parisella, J. Kosowicz, R. Mikolajczak, K. Ziemnicka, M. Gryczynska, J. Sowinski, A. Signore, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2007**, 34, 1635.
- [17] D. Baty, P. Chames, *Immuno-anal. Biol. Spec.*, **2006**, 21, 255.
- [18] M. M. Hart, R. H. Adamson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1971**, 68, 1623.
- [19] P. J. Blower, J. S. Lewis, J. Zweit, *Nucl. Med. Biol.*, **1996**, 23, 957.
- [20] C. J. Anderson, T. J. Wadas, E. H. Wong, G. R. Weisman, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2008**, 52, 185.
- [21] M. Shokeen, C. J. Anderson, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42, 832.
- [22] R. L. Hayes, K. F. Hübner, *Metal Ions in Biology System*, Marcel Dekker, New-York, **1983**.
- [23] R. Hayes, *Handbook of toxicity of inorganic compounds*, Marcel Dekker, New-York, **1988**.
- [24] D. E. Reichert, J. S. Lewis, C. J. Anderson, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 184, 3.
- [25] M. De Jong, W. H. Bakker, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **1997**, 24, 368.
- [26] K. Tanaka, K. Fukase, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 815.
- [27] M. De Jong, W. A. P. Breeman, D. J. Kwekkeboom, R. Valkema, E. P. Krenning, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42, 873.
- [28] F. Denat, S. Brandès, R. Guillard, *Synlett*, **2000**, 561.
- [29] F. Boschetti, F. Denat, R. Guillard, H. Ledon, H. Chollet, J.-L. Babouhot, *Novel methods of preparing nitrogen macrocycles*, Demande PCT WO 03/029228, **2003**.

- [30] F. Boschetti, F. Denat, E. Espinosa, J.-M. Lagrange, R. Guillard, *Chem. Commun.*, **2004**, 588.
- [31] F. Boschetti, F. Denat, E. Espinosa, A. Tabard, Y. Dory, R. Guillard, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 7042.
- [32] Y. Rousselin, N. Sok, F. Boschetti, R. Guillard, F. Denat, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 1688.
- [33] Y. Nagame, M. Unno, H. Nakahara, Y. Murakami, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1978**, 29, 615.
- [34] F. E. Little, M. C. Lagunas-Solar, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1983**, 34, 631.
- [35] J. Steyn, B. R. Meyer, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1973**, 24, 369.
- [36] C. Naidoo, T. N. van der Walt, *Appl. Radiat. Isot.*, **2001**, 54, 915.
- [37] N. P. van der Meulen, T. N. van der Walt, *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.*, **2007**, 62, 483.
- [38] D. Nayak, S. Lahiri, *Appl. Radiat. Isot.*, **2001**, 54, 189.
- [39] A. C. A. Da Costa, S. G. F. Leite, *Biotechnol. Lett.*, **1991**, 13, 559.
- [40] D. Nayak, A. Banerjee, S. Lahiri, *Appl. Radiat. Isot.*, **2007**, 65, 891.
- [41] F. Yamamoto, E. Tsukamoto, K. Nakada, T. Takei, S. Zhao, M. Asaka, N. Tamaki, *Ann. Nucl. Med.*, **2004**, 18, 519.
- [42] M. Fani, J. P. André, H. R. Mäcke, *Contrast Media Mol. Imaging*, **2008**, 3, 67.
- [43] R. M. Lambrecht, M. Sajjad, *Radiochim. Acta*, **1988**, 43, 171.
- [44] S. Mirzadeh, R. M. Lambrecht, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **1996**, 202, 7.
- [45] K. P. Zhernosekov, D. V. Filosofov, R. P. Baum, P. Aschoff, H. Bihl, A. A. Razbash, M. Jahn, M. Jennewein, F. Roesch, *J. Nucl. Med.*, **2007**, 48, 1741.
- [46] I. Velikyan, G. J. Beyer, B. Langstroem, *Bioconjugate Chem.*, **2004**, 15, 554.
- [47] W. A. P. Breeman, M. Jong, E. Blois, B. F. Bernard, M. Konijnenberg, E. P. Krenning, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2005**, 32, 478.
- [48] H. Lundqvist, V. Tolmachev, A. Bruskin, L. Einarsson, P. Malmberg, *Appl. Radiat. Isot.*, **1995**, 46, 859.
- [49] V. Tolmachev, P. Bernhardt, E. Forssell-Aronsson, H. Lundqvist, *Nucl. Med. Biol.*, **2000**, 27, 183.
- [50] F. M. Nortier, S. J. Mills, G. F. Steyn, *Appl. Radiat. Isot.*, **1990**, 41, 1201.
- [51] B. Mukhopadhyay, S. Lahiri, K. Mukhopadhyay, A. Ramaswami, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2003**, 256, 307.
- [52] D. W. McCarthy, R. E. Shefer, R. E. Klinkowstein, L. A. Bass, W. H. Margeneau, C. S. Cutler, C. J. Anderson, M. J. Welch, *Nucl. Med. Biol.*, **1997**, 24, 35.
- [53] X. Sun, C. J. Anderson, *Methods Enzymol.*, **2004**, 386, 237.
- [54] J. Y. Kim, H. Park, J. C. Lee, K. M. Kim, K. C. Lee, H. J. Ha, T. H. Choi, G. I. An, G. J. Cheon, *Appl. Radiat. Isot.*, **2009**, 67, 1190.
- [55] V. S. Le, J. Howse, M. Zaw, P. Pellegrini, A. Katsifis, I. Greguric, R. Weiner, *Appl. Radiat. Isot.*, **2009**, 67, 1324.
- [56] X. Hou, U. Jacobsen, J. C. Jorgensen, *Appl. Radiat. Isot.*, **2002**, 57, 773.
- [57] A. Hermanne, F. Tarkanyi, S. Takacs, S. F. Kovalev, A. Ignatyuk, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B*, **2007**, 258, 308.
- [58] S. Watanabe, Y. Iida, N. Suzui, T. Katabuchi, S. Ishii, N. Kawachi, H. Hanaoka, S. Matsushashi, K. Endo, N. S. Ishioka, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2009**, 280, 199.
- [59] A. Obata, S. Kasamatsu, D. W. McCarthy, M. J. Welch, H. Saji, Y. Yonekura, Y. Fujibayashi, *Nucl. Med. Biol.*, **2003**, 30, 535.
- [60] M. A. Avila-Rodriguez, J. A. Nye, R. J. Nickles, *Appl. Radiat. Isot.*, **2007**, 65, 1115.
- [61] L. P. Szajek, W. Meyer, P. Plascjak, W. C. Eckleman, *Radiochim. Acta*, **2005**, 93, 239.

- [62] L. So, P. Pellegrini, A. Katsifis, J. Howse, I. Greguric, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2008**, 277, 451.
- [63] K. Hilgers, T. Stoll, Y. Skakun, H. H. Coenen, S. M. Qaim, *Appl. Radiat. Isot.*, **2003**, 59, 343.
- [64] I. Spahn, H. H. Coenen, S. M. Qaim, *Radiochim. Acta*, **2004**, 92, 183.
- [65] K. Abbas, J. Kozempel, M. Bonardi, F. Groppi, A. Alfarano, U. Holzwarth, F. Simonelli, H. Hofman, W. Horstmann, E. Menapace, L. Leseticky, N. Gibson, *Appl. Radiat. Isot.*, **2006**, 64, 1001.
- [66] J. Kozempel, K. Abbas, F. Simonelli, M. Zampese, U. Holzwarth, N. Gibson, L. Leseticky, *Radiochim. Acta*, **2007**, 95, 75.
- [67] M. A. Hassanein, H. El-Said, M. A. El-Amir, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2006**, 269, 75.
- [68] I. Novak-Hofer, P. A. Schubiger, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2002**, 29, 821.
- [69] R. Schwarzbach, K. Zimmermann, P. Blaeuenstein, A. Smith, P. A. Schubiger, *Appl. Radiat. Isot.*, **1995**, 46, 329.
- [70] I. E. Alekseev, V. V. Darmograi, N. S. Marchenkov, *Radiochemistry*, **2005**, 47, 502.
- [71] A. K. Dasgupta, L. F. Mausner, S. C. Srivastava, *Appl. Radiat. Isot.*, **1991**, 42, 371.
- [72] G. L. DeNardo, S. J. DeNardo, D. L. Kukis, R. T. O'Donnell, S. Shen, D. S. Goldstein, L. A. Kroger, Q. Salako, D. A. Denardo, G. R. Mirick, L. F. Mausner, S. C. Srivastava, C. F. Meares, *Anticancer Res.*, **1998**, 18, 2779.
- [73] R. T. O'Donnell, G. L. DeNardo, D. L. Kukis, K. R. Lamborn, S. Shen, A. Yuan, D. S. Goldstein, G. R. Mirick, S. J. DeNardo, *Clin. Cancer Res.*, **1999**, 5, 3330.
- [74] R. T. O'Donnell, G. L. DeNardo, D. L. Kukis, K. R. Lamborn, S. Shen, A. Yuan, D. S. Goldstein, C. E. Carr, G. R. Mirick, S. J. DeNardo, *J. Nucl. Med.*, **1999**, 40, 2014.
- [75] G. R. Mirick, R. T. O'Donnell, S. J. DeNardo, S. Shen, C. F. Meares, G. L. DeNardo, *Nucl. Med. Biol.*, **1999**, 26, 841.
- [76] K. Zimmermann, S. Gianollini, P. A. Schubiger, I. Novak-Hofer, *Nucl. Med. Biol.*, **1999**, 26, 943.
- [77] L. A. Kroger, G. L. DeNardo, P. H. Gumerlock, C. Y. Xiong, M. D. Winthrop, X. B. Shi, P. C. Mack, T. Leshchinsky, S. J. DeNardo, *Cancer Biother. Radiopharm.*, **2001**, 16, 213.
- [78] T. Wun, D. S. Kwon, J. M. Tuscano, *BioDrugs*, **2001**, 15, 151.
- [79] K. Zimmermann, J. Grunberg, M. Honer, S. Ametamey, S. P. August, I. Novak-Hofer, *Nucl. Med. Biol.*, **2003**, 30, 417.
- [80] M. Frier, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2004**, 4, 61.
- [81] M. Gomez, D. J. Sanchez, J. L. Domingo, J. Corbella, *Arch. Toxicol.*, **1992**, 66, 188.
- [82] M. T. Colomina, J. M. Llobet, J. J. Sirvent, J. L. Domingo, J. Corbella, *Food Chem. Toxicol.*, **1993**, 31, 847.
- [83] G. A. Kerckaert, R. Brauning, R. A. LeBoeuf, R. J. Isfort, *Environ. Health Persp.*, **1996**, 104, 1075.
- [84] M. Omura, M. Hirata, A. Tanaka, M. Zhao, Y. Makita, N. Inoue, K. Gotoh, N. Ishinishi, *Toxicol. Lett.*, **1996**, 89, 123.
- [85] D. L. Morgan, C. J. Shines, S. P. Jeter, M. E. Blazka, M. R. Elwell, R. E. Wilson, S. M. Ward, H. C. Price, P. D. Moskowitz, *Toxicol. Appl. Pharm.*, **1997**, 147, 399.
- [86] S. J. S. Flora, P. Kumar, G. M. Kannan, G. P. Rai, *Toxicol. Lett.*, **1998**, 94, 103.
- [87] S. J. S. Flora, *J. Occup. Health*, **2000**, 42, 105.
- [88] R. S. Bockman, M. A. Repo, R. P. Warrell, Jr., J. G. Pounds, G. Schidlovsky, B. M. Gordon, K. W. Jones, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1990**, 87, 4149.
- [89] C. Loc'h, B. Maziere, D. Comar, *J. Nucl. Med.*, **1980**, 21, 171.
- [90] M. E. Raichle, *Adv. Chem. Ser.*, **1981**, 197, 419.

- [91] V. L. Alvarez, M. L. Wen, C. Lee, A. D. Lopes, J. D. Rodwell, T. J. McKearn, *Nucl. Med. Biol.*, **1986**, 13, 347.
- [92] M. Koizumi, K. Endo, M. Kunimatsu, H. Sakahara, T. Nakashima, Y. Kawamura, Y. Watanabe, Y. Ohmomo, Y. Arano, *J. Immunol. Methods*, **1987**, 104, 93.
- [93] P. J. Blower, *Ann. Rep. Prog. Chem. A*, **2002**, 98, 615.
- [94] M. J. Clarke, F. Zhu, D. R. Frasca, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2511.
- [95] M. Thiel, T. Schilling, D. C. Gey, R. Ziegler, P. Collery, B. K. Keppler, *Contrib. Oncol.*, **1999**, 54, 439.
- [96] L. R. Bernstein, T. Tanner, C. Godfrey, B. Noll, *Met.-Based Drugs*, **2000**, 7, 33.
- [97] M. Van Hulle, K. De Cremer, R. Cornelis, *Fresen. J. Anal. Chem.*, **2000**, 368, 293.
- [98] M. E. Blazka, J. S. Tepper, D. Dixon, D. W. Winsett, R. W. Oconnor, M. I. Luster, *Environ. Res.*, **1994**, 67, 68.
- [99] R. E. Chapin, M. W. Harris, E. S. Hunter, III, B. J. Davis, B. J. Collins, A. C. Lockhart, *Fund. Appl. Toxicol.*, **1995**, 27, 140.
- [100] J. A. Marcusson, K. Cederbrant, J. Heilborn, *Contact Dermatitis*, **1998**, 38, 297.
- [101] M. Nakajima, H. Takahashi, M. Sasaki, Y. Kobayashi, Y. Ohno, M. Usami, *Teratogen. Carcin. Mut.*, **2000**, 20, 219.
- [102] M. Omura, K. Yamazaki, A. Tanaka, M. Hirata, Y. Makita, N. Inoue, *J. Occup. Health*, **2000**, 42, 196.
- [103] G. Ungvary, E. Szakmary, E. Tatrai, A. Hudak, M. Naray, V. Morvai, *J. Toxicol. Environ. Health A*, **2000**, 59, 27.
- [104] V. H. Ferm, S. J. Carpenter, *Toxicol. Appl. Pharm.*, **1970**, 16, 166.
- [105] M. Nakajima, H. Takahashi, M. Sasaki, Y. Kobayashi, T. Awano, D. Irie, K. Sakemi, Y. Ohno, M. Usami, *Teratogen. Carcin. Mut.*, **1998**, 18, 231.
- [106] V. Morvai, G. Ungvary, E. Szakmary, *J. Toxicol. Environ. Health A*, **2001**, 62, 397.
- [107] G. Ungvary, E. Tatrai, E. Szakmary, M. Naray, *J. Toxicol. Environ. Health A*, **2001**, 62, 387.
- [108] J. P. Mahoney, J. A. Bush, C. J. Gubler, W. H. Moretz, G. E. Cartwright, M. M. Wintrobe, *J. Lab. Clin. Med.*, **1955**, 46, 702.
- [109] J. A. Bush, J. P. Mahoney, H. Markowitz, C. J. Gubler, G. E. Cartwright, M. M. Wintrobe, *J. Clin. Invest.*, **1955**, 34, 1766.
- [110] E. D. Harris, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1991**, 196, 130.
- [111] M. K. Holland, I. G. White, *Contraception*, **1988**, 38, 685.
- [112] V. V. Gabuchyan, *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **1987**, 28.
- [113] C. D. Hebert, M. R. Elwell, G. S. Travlos, C. J. Fitz, J. R. Bucher, *Fund. Appl. Toxicol.*, **1993**, 21, 461.
- [114] M. Lecyk, *Zool. Pol.*, **1980**, 28, 101.
- [115] G. C. Llewellyn, E. A. Floyd, G. D. Hoke, L. B. Weekley, T. D. Kimbrough, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **1985**, 35, 149.
- [116] D. S. Haddad, L. A. Al-Alousi, A. H. Kantarjian, *Funct. Dev. Morphol.*, **1991**, 1, 17.
- [117] C. Tomlin, *A world compendium - The pesticide manual, incorporating the agrochemicals handbook*, Crop Protection Publications, London, **1994**.
- [118] L. C. Chen, S. M. Peoples, M. O. Amdur, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **1991**, 52, 187.
- [119] H. F. Smyth, Jr., C. P. Carpenter, C. S. Weil, U. C. Pozzani, J. A. Striegel, J. S. Nycum, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **1969**, 30, 470.
- [120] E. W. Schafer, W. A. Bowles, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **1985**, 14, 111.
- [121] NIOSH, *Registry of toxic effect of chemical substances National Institute for Occupational Health.*, Chem-Bank, Cincinnati, **1993**.
- [122] R. P. Gleason, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **1968**, 29, 461.
- [123] H. K. Chuttani, P. S. Gupta, S. Gulati, D. N. Gupta, *Am. J. Med.*, **1965**, 39, 849.

- [124] R. E. Burch, H. K. J. Hahn, J. F. Sullivan, *Clin. Chem.*, **1975**, 21, 501.
- [125] D. J. Hnatowich, F. Virzi, P. W. Doherty, *J. Nucl. Med.*, **1985**, 26, 503.
- [126] S. J. Wagner, M. J. Welch, *J. Nucl. Med.*, **1979**, 20, 428.
- [127] S. M. Yeh, C. F. Meares, D. A. Goodwin, *J. Radioanal. Chem.*, **1979**, 53, 327.
- [128] W. C. Cole, S. J. DeNardo, C. F. Meares, M. J. McCall, G. L. DeNardo, A. L. Epstein, H. A. O'Brien, M. K. Moi, *Nucl. Med. Biol.*, **1986**, 13, 363.
- [129] A. P. H. Farnsworth, A. T. M. Vaughan, *Nucl. Med. Biol.*, **1989**, 16, 499.
- [130] A. E. Martell, R. M. Smith, R. J. Motekaitis, *NIST Critically Selected Stability Constants of Metal Complexes Database, version 8.0*, Gaithersburg, MD, **2004**.
- [131] P. Aisen, A. Leibman, J. Zweier, *J. Biol. Chem.*, **1978**, 253, 1930.
- [132] S. Kulprathipanja, D. J. Hnatowich, R. Beh, D. Elmaleh, *Int. J. Nucl. Med. Biol.*, **1979**, 6, 138.
- [133] R. A. Bulman, *Coord. Chem. Rev.*, **1980**, 31, 221.
- [134] N. D. Chasteen, *Adv. Inorg. Biochem.*, **1983**, 5, 201.
- [135] W. R. Harris, V. L. Pecoraro, *Biochemistry*, **1983**, 22, 292.
- [136] D. J. Lurie, F. A. Smith, A. Shukri, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1985**, 36, 57.
- [137] H. Otsuki, A. Brunetti, E. S. Owens, R. D. Finn, R. G. Blasberg, *J. Nucl. Med.*, **1989**, 30, 1676.
- [138] J. W. Critchfield, C. L. Keen, *Metabolism*, **1992**, 41, 1087.
- [139] H. Sun, H. Li, P. J. Sadler, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2817.
- [140] W. R. Harris, *Biochemistry*, **1983**, 22, 3920.
- [141] W. R. Harris, J. Sheldon, *Inorg. Chem.*, **1990**, 29, 119.
- [142] W. R. Harris, Y. Chen, K. Wein, *Inorg. Chem.*, **1994**, 33, 4991.
- [143] W. R. Harris, Z. Wang, C. Brook, B. Yang, A. Islam, *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 5880.
- [144] A. Ricciu, F. Secco, M. Venturini, B. Garcia, J. M. Leal, *Chem.—Eur. J.*, **2001**, 7, 4613.
- [145] D. K. Cabbiness, D. W. Margerum, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 2151.
- [146] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3533.
- [147] R. G. Pearson, *Inorg. Chem.*, **1988**, 27, 734.
- [148] R. G. Pearson, *Inorg. Chim. Acta*, **1995**, 240, 93.
- [149] B. Bosnich, C. K. Poon, M. L. Tobe, *Inorg. Chem.*, **1965**, 4, 1102.
- [150] E. J. Billo, P. J. Connolly, D. J. Sardella, J. P. Jasinski, R. J. Butcher, *Inorg. Chim. Acta*, **1995**, 230, 19.
- [151] X. Liang, J. A. Parkinson, M. Weishaeupl, R. O. Gould, S. J. Paisey, H.-S. Park, T. M. Hunter, C. A. Blindauer, S. Parsons, P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 9105.
- [152] N. W. Alcock, E. H. Curson, N. Herron, P. Moore, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1979**, 1987.
- [153] V. J. Thöm, C. C. Fox, J. C. A. Boeyens, R. D. Hancock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 5947.
- [154] J. Dale, *Acta Chem. Scand.*, **1973**, 27, 1115.
- [155] J. Dale, *Top. Stereochem.*, **1976**, 9, 199.
- [156] M. Meyer, V. Dahaoui-Gindrey, C. Lecomte, R. Guillard, *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, 178-180, 1313.
- [157] R. D. Shannon, *Acta Crystallogr. Section A*, **1976**, A32, 751.
- [158] A. E. Martell, *ACS Monograph, No. 174: Coordination Chemistry, Volume 2*, ACS, Washington, **1978**.
- [159] S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 8287.
- [160] E. T. Clarke, A. E. Martell, *Inorg. Chim. Acta*, **1991**, 181, 273.
- [161] D. A. Moore, P. E. Fanwick, M. J. Welch, *Inorg. Chem.*, **1990**, 29, 672.
- [162] R. Ma, M. J. Welch, J. Reibenspies, A. E. Martell, *Inorg. Chim. Acta*, **1995**, 236, 75.

- [163] Y. Sun, C. J. Anderson, T. S. Pajean, D. E. Reichert, R. D. Hancock, R. J. Motekaitis, A. E. Martell, M. J. Welch, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 458.
- [164] G. Bandoli, A. Dolmella, F. Tisato, M. Porchia, F. Refosco, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 56.
- [165] A. S. Craig, D. Parker, H. Adams, N. A. Bailey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1793.
- [166] D. Shetty, S. Y. Choi, J. M. Jeong, L. Hoigebazar, Y.-S. Lee, D. S. Lee, J.-K. Chung, M. C. Lee, Y. K. Chung, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2010**, 5432.
- [167] N. A. Viola, J. R. S. Rarig, W. Ouellette, R. P. Doyle, *Polyhedron*, **2006**, 25, 3457.
- [168] R. Marsh, *Acta Crystallogr. Section B*, **2009**, 65, 782.
- [169] V. Kubicek, J. Havlicková, J. Kotek, G. Tircsó, P. Hermann, E. Tóth, I. Lukes, *Inorg. Chem.*, **2010**, 49, 10960.
- [170] W. Niu, E. H. Wong, G. R. Weisman, Y. Peng, C. J. Anderson, L. N. Zakharov, J. A. Golen, A. L. Rheingold, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2004**, 3310.
- [171] J. P. L. Cox, A. S. Craig, I. M. Helps, K. J. Jankowski, D. Parker, M. A. W. Eaton, A. T. Millican, K. Millar, N. R. A. Beeley, B. A. Bsoyce, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2567.
- [172] M. Studer, C. F. Meares, *Bioconjugate Chem.*, **1992**, 3, 337.
- [173] T. J. McMurry, M. Brechbiel, C. Wu, O. A. Gansow, *Bioconjugate Chem.*, **1993**, 4, 236.
- [174] M. W. Brechbiel, T. J. McMurry, O. A. Gansow, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 3691.
- [175] J. P. André, H. R. Mäcke, M. Zehnder, L. Macko, K. G. Akyel, *Chem. Commun.*, **1998**, 1301.
- [176] M. I. M. Prata, A. C. Santos, C. F. G. C. Geraldies, J. J. P. de Lima, *Nucl. Med. Biol.*, **1999**, 26, 707.
- [177] K.-P. Eisenwiener, M. I. M. Prata, I. Buschmann, H.-W. Zhang, A. C. Santos, S. Wenger, J. C. Reubi, H. R. Mäcke, *Bioconjugate Chem.*, **2002**, 13, 530.
- [178] C. T. Yang, Y. Li, S. Liu, *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 8988.
- [179] C. Broan, J. P. Cox, A. S. Craig, R. Katakya, D. Parker, A. Harrison, A. M. Randall, G. Ferguson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 87.
- [180] A. S. Craig, I. M. Helps, D. Parker, H. Adams, N. A. Bailey, M. G. Williams, J. M. A. Smith, G. Ferguson, *Polyhedron*, **1989**, 8, 2481.
- [181] U. Bossek, D. Hanke, K. Wieghardt, B. Nuber, *Polyhedron*, **1993**, 12, 1.
- [182] A. Riesen, T. A. Kaden, W. Ritter, H. R. Mäcke, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 460.
- [183] S. Liu, Z. He, W. Y. Hsieh, P. E. Fanwick, *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 8831.
- [184] E. Espinosa, M. Meyer, D. Berard, R. Guillard, *Acta Crystallogr. Section C*, **2002**, 58, m119.
- [185] J. D. Silversides, C. C. Allan, S. J. Archibald, *Dalton Trans.*, **2007**, 971.
- [186] A. Pasquarello, I. Petri, P. S. Salmon, O. Parisel, R. Car, E. Tóth, D. H. Powell, H. E. Fischer, L. Helm, A. E. Merbach, *Science*, **2001**, 291, 856.
- [187] P. Frank, M. Benfatto, R. K. Szilagyi, P. D'Angelo, L. S. Della, K. O. Hodgson, *Inorg. Chem.*, **2005**, 44, 1922.
- [188] G. J. Bridger, R. T. Skerlj, S. Padmanabhan, D. Thornton, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 1519.
- [189] R. Guillard, A. G. Bessmertnykh, I. P. Beletskaya, *Synlett*, **1997**, 1190.
- [190] M. Bakaj, M. Zimmer, *J. Mol. Struct.*, **1999**, 508, 59.
- [191] B. König, M. Pelka, M. Klein, I. Dix, P. G. Jones, J. Lex, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2000**, 37, 39.
- [192] T. A. Kaden, *Chimia*, **2000**, 54, 574.

- [193] E. A. Lewis, C. C. Allan, R. W. Boyle, S. J. Archibald, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 3059.
- [194] J. Massue, S. E. Plush, C. S. Bonnet, D. A. Moore, T. Gunnlaugsson, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 8052.
- [195] M. Suchy, R. H. E. Hudson, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4847.
- [196] U. Kreher, M. T. W. Hearn, B. Moubaraki, K. S. Murray, L. Spiccia, *Polyhedron*, **2007**, 26, 3205.
- [197] K. Wieghardt, U. Bossek, P. Chaudhuri, W. Herrmann, B. C. Menke, J. Weiss, *Inorg. Chem.*, **1982**, 21, 4308.
- [198] A. Riesen, M. Zehnder, T. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta*, **1986**, 69, 2067.
- [199] K. Kumar, M. F. Tweedle, M. F. Malley, J. Z. Gougoutas, *Inorg. Chem.*, **1995**, 34, 6472.
- [200] J.-M. Lagrange, Thèse, Université de Bourgogne, Dijon, **2003**.
- [201] R. Delgado, J. J. R. Fraústo da Silva, M. Cândida, T. A. Vaz, *Talanta*, **1986**, 33, 285.
- [202] F. Cuenot, Thèse, Université de Bourgogne, Dijon, **2004**.
- [203] K. S. Woodin, K. J. Heroux, C. A. Boswell, E. H. Wong, G. R. Weisman, W. Niu, S. A. Tomellini, C. J. Anderson, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, 4829.
- [204] C. A. Boswell, X. Sun, W. Niu, G. R. Weisman, E. H. Wong, A. L. Rheingold, C. J. Anderson, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 1465.
- [205] J. E. Sprague, Y. Peng, A. L. Fiamengo, K. S. Woodin, E. A. Southwick, G. R. Weisman, E. H. Wong, J. A. Golen, A. L. Rheingold, C. J. Anderson, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 2527.
- [206] E. H. Wong, G. R. Weisman, D. C. Hill, D. P. Reed, M. E. Rogers, J. S. Condon, M. A. Fagan, J. C. Calabrese, K.-C. Lam, I. A. Guzei, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 10561.
- [207] K. J. Heroux, K. S. Woodin, D. J. Tranchemontagne, P. C. B. Widger, E. Southwick, E. H. Wong, G. R. Weisman, S. A. Tomellini, T. J. Wadas, C. J. Anderson, S. Kassel, J. A. Golen, A. L. Rheingold, *Dalton Trans.*, **2007**, 2150.
- [208] A. Y. Odendaal, A. L. Fiamengo, R. Ferdani, T. J. Wadas, D. C. Hill, Y. Peng, K. J. Heroux, J. A. Golen, A. L. Rheingold, C. J. Anderson, G. R. Weisman, E. H. Wong, *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 3078.
- [209] W. R. Harris, K. N. Raymond, F. L. Weitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2667.
- [210] G. Anderegg, F. Arnaud-Neu, R. Delgado, J. Felcman, K. Popov, *Pure Appl. Chem.*, **2005**, 77, 1445.
- [211] R. Delgado, M. do Carmo Figueira, S. Quintino, *Talanta*, **1997**, 45, 451.
- [212] E. W. Baumann, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1974**, 36, 1827.
- [213] T. Moeller, L. C. Thompson, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1962**, 24, 499.
- [214] A. Bevilacqua, R. I. Gelb, W. B. Hebard, L. J. Zompa, *Inorg. Chem.*, **1987**, 26, 2699.
- [215] E. Brucher, S. Cortes, F. Chavez, A. D. Sherry, *Inorg. Chem.*, **1991**, 30, 2092.
- [216] A. Bianchi, L. Calabi, C. Giorgi, P. Losi, P. Mariani, P. Paoli, P. Rossi, B. Valtancoli, M. Virtuani, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 697.
- [217] E. T. Clarke, A. E. Martell, *Inorg. Chim. Acta*, **1991**, 190, 27.
- [218] E. T. Clarke, A. E. Martell, *Inorg. Chim. Acta*, **1991**, 190, 37.
- [219] Y. Sun, R. J. Motekaitis, A. E. Martell, M. J. Welch, *Inorg. Chim. Acta*, **1995**, 228, 77.
- [220] F. L. Eplattener, I. Murase, A. E. Martell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 837.
- [221] F. C. Hunt, *Nucl. Med. Biol.*, **1988**, 15, 659.
- [222] J. Schuhmacher, G. Klivenyi, W. E. Hull, R. Matys, H. Hauser, H. Kalthoff, W. H. Schmiegell, W. Maier-Borst, S. Matzku, *Nucl. Med. Biol.*, **1992**, 19, 809.
- [223] R. J. Motekaitis, A. E. Martell, M. J. Welch, *Inorg. Chem.*, **1990**, 29, 1463.

- [224] R. Ma, R. J. Motekaitis, A. E. Martell, *Inorg. Chim. Acta*, **1994**, 224, 151.
- [225] C. Hasslerodt, R. J. Motekaitis, A. E. Martell, *Inorg. Chem.*, **1984**, 23, 1188.
- [226] R. M. Dyson, G. A. Lawrance, H. Mäcke, M. Maeder, *Polyhedron*, **1999**, 18, 3243.
- [227] G. Schwarzenbach, *Helv. Chim. Acta*, **1952**, 35, 2344.
- [228] V. J. Thöm, G. D. Hosken, R. D. Hancock, *Inorg. Chem.*, **1985**, 24, 3378.
- [229] T. E. Chantson, R. D. Hancock, *Inorg. Chim. Acta*, **1995**, 230, 165.
- [230] R. D. Hancock, A. E. Martell, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1875.
- [231] A. E. Martell, R. D. Hancock, *Metal complexes in aqueous solutions*, Plenum Press, New-York, **1996**.
- [232] N. Viola-Villegas, R. P. Doyle, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 1906.
- [233] A. Riesen, M. Zehnder, T. A. Kaden, *Acta Crystallogr. Section C*, **1991**, 47, 531.
- [234] C. A. Chang, L. C. Francesconi, M. F. Malley, K. Kumar, J. Z. Gougoutas, M. F. Tweedle, D. W. Lee, L. J. Wilson, *Inorg. Chem.*, **1993**, 32, 3501.
- [235] H. M. Irving, R. J. P. Williams, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3192.
- [236] E. Csajbók, Z. Baranyai, I. Bányai, E. Brücher, R. Király, A. Müller-Fahrnow, J. Platzek, B. Radüchel, M. Schäfer, *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 2342.
- [237] X. Wang, T. Jin, V. Comblin, A. Lopez-Mut, E. Merciny, J. F. Desreux, *Inorg. Chem.*, **1992**, 31, 1095.
- [238] K. Kumar, C. A. Chang, L. C. Francesconi, D. D. Dischino, M. F. Malley, J. Z. Gougoutas, M. F. Tweedle, *Inorg. Chem.*, **1994**, 33, 3567.
- [239] M. Koudelkova, H. Vinsova, V. Jedinakova-Krizova, *J. Chromatogr., A*, **2003**, 990, 311.
- [240] E. Tóth, E. Brücher, *Inorg. Chim. Acta*, **1994**, 221, 165.
- [241] W. P. Cacheris, S. K. Nickle, A. D. Sherry, *Inorg. Chem.*, **1987**, 26, 958.
- [242] S. L. Wu, W. D. Horrocks, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 1497.
- [243] M. F. Loncin, J. F. Desreux, E. Merciny, *Inorg. Chem.*, **1986**, 25, 2646.
- [244] X. Zhu, S. Z. Lever, *Electrophoresis*, **2002**, 23, 1348.
- [245] L. Burai, I. Fabian, R. Kiraly, E. Szilagyi, E. Brucher, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 243.
- [246] H. Maumela, R. D. Hancock, L. Carlton, J. H. Reibenspies, K. P. Wainwright, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 6698.
- [247] R. D. Hancock, P. W. Wade, M. P. Ngwenya, A. S. De Sousa, K. V. Damu, *Inorg. Chem.*, **1990**, 29, 1968.
- [248] L. Ronconi, P. J. Sadler, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252, 2239.
- [249] J. J. Delpuech, *NMR of Newly Accessible Nuclei*, Academic Press, London, **1983**.
- [250] J. F. Hinton, R. W. Briggs, R. K. Harris, B. E. Mann, *NMR and the Periodique Table*, Academic Press, New-York, **1978**.
- [251] J. P. André, H. R. Mäcke, *J. Inorg. Biochem.*, **2003**, 97, 315.
- [252] E. Cole, R. C. B. Copley, J. A. K. Howard, D. Parker, G. Ferguson, J. F. Gallagher, B. Kaitner, A. Harrison, L. Royle, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1994**, 1619.
- [253] J. P. André, H. Mäcke, A. Kaspar, B. Kunnecke, M. Zehnder, L. Macko, *J. Inorg. Biochem.*, **2002**, 88, 1.
- [254] M. I. M. Prata, A. C. Santos, C. F. G. C. Geraldés, J. J. P. de Lima, *J. Inorg. Biochem.*, **2000**, 79, 359.
- [255] M. P. Lowe, S. J. Rettig, C. Orvig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 10446.
- [256] J. L. J. Dearling, P. J. Blower, *Chem. Commun.*, **1998**, 2531.
- [257] P. J. Blower, T. C. Castle, A. R. Cowley, J. R. Dilworth, P. S. Donnelly, E. Labisbal, F. E. Sowrey, S. J. Teat, M. J. Went, *Dalton Trans.*, **2003**, 4416.
- [258] K. D. Karlin, J. Zubietta, *Copper Coordination Chemistry: Biochemical and Inorganic Perspectives*, Adenine Press, New-York, **1983**.

- [259] N. Wei, N. N. Murthy, K. D. Karlin, *Inorg. Chem.*, **1994**, 33, 6093.
- [260] R. D. Hancock, *J. Chem. Educ.*, **1992**, 69, 615.
- [261] T. Kaden, *Helv. Chim. Acta*, **1970**, 53, 617.
- [262] J. Moreau, E. Guillon, J.-C. Pierrard, J. Rimbault, M. Port, M. Aplincourt, *Chem.—Eur. J.*, **2004**, 10, 5218.
- [263] J. A. Drumhiller, F. Montavon, J. M. Lehn, R. W. Taylor, *Inorg. Chem.*, **1986**, 25, 3751.
- [264] M. Eigen, R. G. Wilkins, *Adv. Chem. Ser.*, **1965**, 49, 55.
- [265] H. Elias, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 187, 37.
- [266] R. W. Hay, P. R. Norman, *Inorg. Chim. Acta*, **1980**, 45, L139.
- [267] F. McLaren, P. Moore, A. M. Wynn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 798.
- [268] S. P. Kasprzyk, R. G. Wilkins, *Inorg. Chem.*, **1982**, 21, 3349.
- [269] J. Kotek, P. Lubal, P. Hermann, I. Cisarová, I. Lukes, T. Godula, I. Svobodová, P. Táborský, J. Havel, *Chem.—Eur. J.*, **2003**, 9, 233.
- [270] I. Svobodová, J. Havlicková, J. Plutnar, P. Lubal, J. Kotek, P. Hermann, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 3577.
- [271] A. P. Leugger, L. Hertli, T. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 2296.
- [272] M. Kodama, E. Kimura, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1976**, 116.
- [273] M. Maeder, Y.-M. Neuhold, G. Puxty, P. King, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2003**, 5, 2836.
- [274] M. Kodama, E. Kimura, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1977**, 1473.
- [275] P. G. Lye, G. A. Lawrance, M. Maeder, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 2376.
- [276] R. Buxtorf, T. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta*, **1974**, 57, 1035.
- [277] P. Lubal, J. Malecek, P. Hermann, J. Kotek, J. Havel, *Polyhedron*, **2006**, 25, 1884.
- [278] R. W. Hay, M. P. Pujari, *Inorg. Chim. Acta*, **1985**, 100, L1.
- [279] H. Z. Cai, T. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta*, **1994**, 77, 383.
- [280] P. Lubal, M. Kyvala, P. Hermann, J. Holubová, J. Rohovec, J. Havel, I. Lukes, *Polyhedron*, **2001**, 20, 47.
- [281] L. H. Chen, C. S. Chung, *Inorg. Chem.*, **1988**, 27, 1880.
- [282] S. Froidevaux, A. N. Eberle, M. Christe, L. Sumanovski, A. Heppeler, J. S. Schmiti, K. Eisenwiener, C. Beglinger, H. R. Mäcke, *Int. J. Cancer*, **2002**, 98, 930.
- [283] C. Paul-Roth, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.*, **1995**, 34, 1408.
- [284] V. Alexander, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 273.
- [285] C. J. Carmalt, *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, 223, 217.
- [286] X. Liang, P. J. Sadler, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 246.
- [287] R. Delgado, V. Felix, L. M. P. Lima, D. W. Price, *Dalton Trans.*, **2007**, 2734.
- [288] C. A. Boswell, C. A. S. Regino, K. E. Baidoo, K. J. Wong, A. Bumb, H. Xu, D. E. Milenic, J. A. Kelley, C. C. Lai, M. W. Brechbiel, *Bioconjugate Chem.*, **2008**, 19, 1476.
- [289] D. J. Kwেকেboom, E. P. Krenning, *Semin. Nucl. Med.*, **2002**, 32, 84.
- [290] A. Riesen, M. Zehnder, T. A. Kaden, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1336.
- [291] A. Riesen, M. Zehnder, T. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta*, **1986**, 69, 2074.
- [292] M. Pinsky, D. Avnir, *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 5575.
- [293] D. Casanova, J. Cirera, M. Llunell, P. Alemany, D. Avnir, S. Alvarez, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 1755.
- [294] J. Cirera, E. Ruiz, S. Alvarez, *Chem.—Eur. J.*, **2006**, 12, 3162.
- [295] S. Alvarez, M. Llunell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 3288.
- [296] S. Alvarez, D. Avnir, M. Llunell, M. Pinsky, *New J. Chem.*, **2002**, 26, 996.
- [297] D. Casanova, P. Alemany, J. M. Bofill, S. Alvarez, *Chem.—Eur. J.*, **2003**, 9, 1281.

- [298] S. Alvarez, P. Alemany, D. Casanova, J. Cirera, M. Llunell, D. Avnir, *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, 249, 1693.
- [299] W. Hummel, G. Anderegg, L. Rao, I. Puigdomenech, O. Tochiyama, *Chemical Thermodynamics of Compounds and Complexes of U, Np, Pu, Am, Tc, Se, Ni, Zr with Selected Organics Ligands*, Elsevier, Issy-les-Moulineaux, **2005**.
- [300] G. Anderegg, *Helv. Chim. Acta*, **1965**, 48, 1722.
- [301] C. H. Taliaferro, A. Martell, *Inorg. Chim. Acta*, **1984**, 85, 9.
- [302] F. Cuenot, M. Meyer, E. Espinosa, R. Guillard, *Inorg. Chem.*, **2005**, 44, 7895.
- [303] A. E. Martell, R. J. Motekaitis, E. T. Clarke, R. Delgado, Y. Sun, R. Ma, *Supramol. Chem.*, **1996**, 6, 353.
- [304] R. C. Matthews, D. Parker, G. Ferguson, B. Kaitner, A. Harrison, L. Royle, *Polyhedron*, **1991**, 10, 1951.
- [305] S. Liu, J. Pietryka, C. E. Ellars, D. S. Edwards, *Bioconjugate Chem.*, **2002**, 13, 902.
- [306] P. Vojtisek, P. Cigler, J. Kotek, J. Rudovsky, P. Hermann, I. Lukes, *Inorg. Chem.*, **2005**, 44, 5591.
- [307] B. J. Hathaway, D. E. Billing, *Coord. Chem. Rev.*, **1970**, 5, 143.
- [308] B. J. Hathaway, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1972**, 1196.
- [309] C. C. Su, W. S. Lu, T. Y. Hui, T. Y. Chang, S. L. Wang, F. L. Liao, *Polyhedron*, **1993**, 12, 2249.
- [310] G. A. McLachlan, G. D. Fallon, R. L. Martin, L. Spiccia, *Inorg. Chem.*, **1995**, 34, 254.
- [311] S. Keinan, D. Avnir, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 941.
- [312] E. V. Rybak-Akimova, A. Y. Nazarenko, L. Chen, P. W. Krieger, A. M. Herrera, V. V. Tarasov, P. D. Robinson, *Inorg. Chim. Acta*, **2001**, 324, 1.
- [313] C. F. G. C. Geraldès, M. P. M. Marques, B. De Castro, E. Pereira, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, 559.
- [314] S. Chaves, R. Delgado, J. J. R. F. Da Silva, *Talanta*, **1992**, 39, 249.
- [315] R. Delgado, J. J. R. F. da Silva, *Talanta*, **1982**, 29, 815.
- [316] J. Peisach, W. E. Blumberg, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1974**, 165, 691.
- [317] A. Gembus, B. Corzilius, R. A. Eichel, K. P. Dinse, S. Immel, D. Stumm, M. Flauaus, H. Plenio, *J. Phys. Chem. B*, **2006**, 110, 15012.
- [318] A. J. Bard, L. R. Faulkner, *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, 2ème édition, Wiley & Sons, New-York, **2001**.
- [319] D. W. Marquardt, *J. Soc. Indust. Appl. Math.*, **1963**, 11, 431.
- [320] E. Merck, *Méthodes d'analyses complexométriques avec les TITRIPLEX*, Darmstadt, **1990**.
- [321] C. Mustin, *HRT Acide-Base Titration*, Communication personnelle, Université H. Poincaré, Nancy,
- [322] G. Naja, C. Mustin, B. Volesky, J. Berthelin, *Water Res.*, **2005**, 39, 579.
- [323] D. R. Smith, M. W. Kahng, B. Quintanilla-Vega, B. A. Fowler, *Chem.-Biol. Interact.*, **1998**, 115, 39.
- [324] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Talanta*, **1996**, 43, 1739.
- [325] A. Sabatini, A. Vacca, P. Gans, *Coord. Chem. Rev.*, **1992**, 120, 389.
- [326] C. F. Baes, Jr., R. E. Mesmer, *The Hydrolysis of Cations*, Wiley-Interscience, New-York, **1976**.
- [327] K. J. Powell, P. L. Brown, R. H. Byrne, T. Gajda, G. Hefter, S. Sjöberg, H. Wanner, *Pure Appl. Chem.*, **2007**, 79, 895.
- [328] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7512.
- [329] P. K. Glasoe, F. A. Long, *J. Phys. Chem.*, **1960**, 64, 188.
- [330] P. Salomaa, L. L. Schaleger, F. A. Long, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 1.
- [331] Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.*, **1997**, 276, 307.

- [332] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Crystallogr.*, **1993**, 26, 343.
- [333] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.*, **1999**, 32, 115.
- [334] G. M. Sheldrick, *SHELXS-97, Program for the Solution of Crystal Structures*, Universität de Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.
- [335] G. M. Sheldrick, *SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structures*, Universität de Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.
- [336] L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **1999**, 32, 837.
- [337] L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **1997**, 30, 565.

Communication des résultats

Présentation par affiches

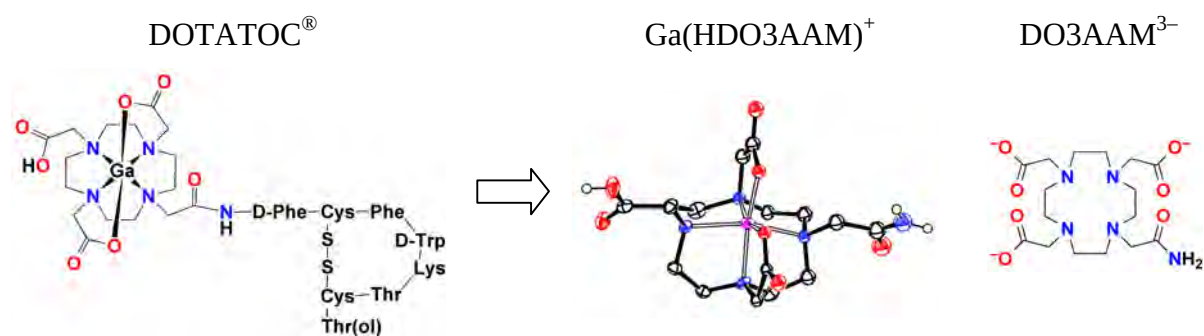
1. *Synthèse et études physico-chimiques de ligands modèles et de leurs complexes métalliques pour le développement de technologies d'imagerie médicale non invasives*
N. ROLLET
IX^{èmes} Journées des Ecoles Doctorales Carnot et Pasteur, Besançon, 15–16 Mai 2008
2. *Etudes physico-chimiques de ligands modèles et de leurs complexes métalliques pour le développement de technologies d'imagerie médicale non invasives*
N. ROLLET, C. BERNHARD, M. MEYER, F. DENAT
2^{èmes} Journées d'Etudes Scientifiques en Chimie des Polyamines Cycliques et Linéaires, Messigny et Ventoux, 23–25 Juin 2008
3. *Etudes physico-chimiques de ligands modèles et de leurs complexes métalliques pour le développement de technologies d'imagerie médicale non invasives*
N. ROLLET
X^{èmes} Journées des Ecoles Doctorales Carnot et Pasteur, Dijon, 14–15 Mai 2009
4. *Etudes physico-chimiques de ligands modèles et de leurs complexes métalliques pour le développement de technologies d'imagerie médicale non invasives*
N. ROLLET, M. MEYER, C. BERNHARD, Y. ROUSSELLIN, F. DENAT
Journées de Chimie de Coordination de la Société Chimique de France, Palaiseau, 28–29 Janvier 2010
5. *Physico-chemical studies of model ligands and their metal complexes in relation to the development of new radiolabeled contrast agents*
N. ROLLET, M. MEYER, C. BERNHARD, Y. ROUSSELLIN, F. DENAT
1^{ères} Journées de Rencontres Franco-Tchèques Vltava de Chimie en Bourgogne, 9–10 Septembre 2010

Présentation par communications orales

1. *Etudes physico-chimiques de ligands modèles et de leurs complexes métalliques pour le développement de technologies d'imagerie médicale non invasives*
N. ROLLET, M. MEYER, C. BERNHARD, Y. ROUSSELLIN, F. DENAT
XI^{èmes} Journées des Ecoles Doctorales Carnot et Pasteur, Besançon, 6–7 Mai 2010
2. *Etude des propriétés de coordination de nouveaux ligands modèles pour l'imagerie médicale*
N. ROLLET, M. MEYER, C. BERNHARD, Y. ROUSSELLIN, F. DENAT
3^{èmes} Journées d'Etudes Scientifiques en Chimie des Polyamines Cycliques et Linéaires, Orléans, 14–16 Juin 2010

Abstract

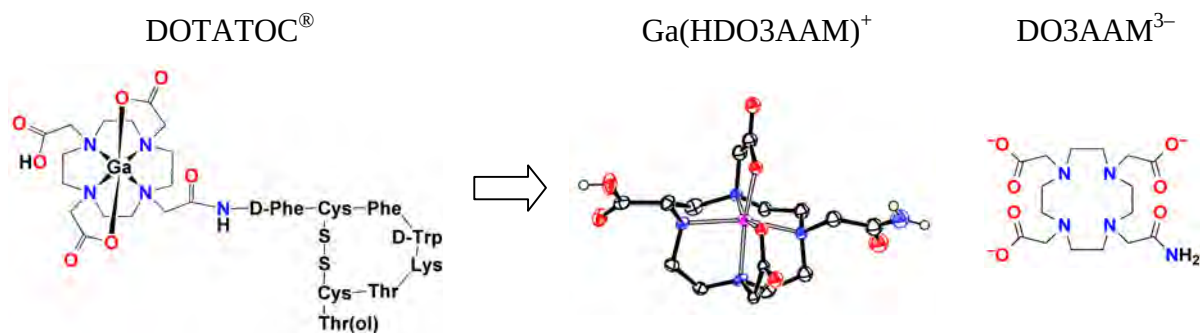
Noninvasive medical imaging techniques such as single-photon emission computed tomography (SPECT) or positron emission tomography (PET), are valuable tools for the development and validation of new therapeutic molecules. That approach requires the conjugation of a radioactive source emitting either γ -rays or positrons with a biological tracer (e.g. DOTATOC[®]). Among the potentially useful radionuclides available, $^{111}\text{In}^{3+}$ (SPECT), $^{64}\text{Cu}^{2+}$, and $^{68}\text{Ga}^{3+}$ (PET) have attracted increasing attention over the last years for medical applications. To minimize the *in vivo* release of the radioactive cation by transmetalation or transchelation with biological ligands, it is essential to trap selectively the targeted radiometal by a suitable bifunctional chelator that forms stable and inert complexes. Many studies involving linear or cyclic sequestering agents have been reported, but their choice has only rarely been supported by a thorough structural, thermodynamic, and kinetic characterization of their coordination properties.



The purpose of our work is to assess the structural and thermodynamic consequences of replacing an acetate binding unit by an amide group that mimics the peptide bond found in the linker of DOTATOC[®]-like radiopharmaceuticals. Complexes incorporating 12, 13, or 14-membered *N*-functionalized tetraazamacrocycles and the targeted cations (Cu^{2+} , Ga^{3+} , In^{3+}) have been isolated and structurally characterized by X-ray diffraction and various spectroscopic methods (NMR, EPR, UV-vis, IR, ESI-MS). Solution equilibrium studies with a range of cations including some biologically important ones (Cu^{2+} , Ga^{3+} , In^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+}) will also be presented, together with electrochemical measurements on some copper(II) complexes which are not likely to be reduced under physiological conditions by biological reducing agents.

Résumé

Les méthodes d'imagerie médicale non invasives, comme la scintigraphie monophotonique (SPECT) ou la tomographie par émission de positons (PET), sont des outils précieux pour le développement et la validation de nouvelles molécules thérapeutiques. Cette approche nécessite la fixation d'une molécule émettrice d'un signal sur un traceur biologique, par exemple par marquage radioisotopique. Parmi les radionucléides largement utilisés en médecine nucléaire, des cations tels que $^{111}\text{In}^{3+}$ pour la SPECT, $^{64}\text{Cu}^{2+}$ et $^{68}\text{Ga}^{3+}$ pour la PET ont été mis en œuvre ces dernières années. Afin de minimiser la distribution de l'élément radioactif par transmétallation ou par transchélation dans l'organisme, il est indispensable de piéger sélectivement le radiométal visé par des ligands adaptés qui forment des complexes stables et inertes vis-à-vis de la démétallation. De nombreux travaux impliquant des ligands polyazotés linéaires ou cycliques ont été entrepris, mais le choix des ligands a rarement été étayé par une caractérisation structurale, thermodynamique et cinétique complète de leurs propriétés de coordination.



L'objet de nos travaux est l'étude physico-chimique de ligands modèles *N*-fonctionnalisés en série tétraazamacrocyclique afin d'évaluer l'impact du remplacement d'un groupe acétate par une fonction acétamide lors de la conjugaison du macrocycle au vecteur biologique via un bras de coordination. Les constantes de formation des complexes avec les isotopes naturels du Cu^{2+} , Ga^{3+} et In^{3+} , ainsi qu'avec les cations métalliques biologiquement importants tels que le Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} et Zn^{2+} ont été mesurées. Par la suite, nous nous sommes efforcés de synthétiser et d'isoler les complexes métalliques formés avec les ions ciblés (Cu^{2+} , Ga^{3+} , In^{3+}) dans le but de les caractériser par différentes méthodes spectroscopiques (RMN, RPE, UV-visible, IR, MS-ESI) ainsi que par diffraction des rayons X. Par ailleurs, les potentiels redox des complexes de cuivre(II) ont été déterminés dans l'optique d'identifier ceux qui ne sont pas susceptibles d'être réduits par les réducteurs physiologiques.

