



Synthèse de complexes métallo-salen et dérivés pour la biocatalyse et l'assemblage supramoléculaire

Lauréline Lecarme

► To cite this version:

Lauréline Lecarme. Synthèse de complexes métallo-salen et dérivés pour la biocatalyse et l'assemblage supramoléculaire. Chimie inorganique. Université de Grenoble, 2014. Français. NNT : 2014GREN038 . tel-01557539

HAL Id: tel-01557539

<https://theses.hal.science/tel-01557539>

Submitted on 6 Jul 2017

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Chimie inorganique et bio-inorganique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Lauréline LECARME

Thèse dirigée par **Fabrice THOMAS**
codirigée par **Olivier JARJAYES**

préparée au sein du **Département de Chimie Moléculaire (Laboratoire de chimie inorganique redox)**
dans l'**École Doctorale Chimie et Science du Vivant**

Synthèse de complexes métallo-salen et dérivés pour la biocatalyse et l'assemblage supramoléculaire

Thèse soutenue publiquement le **4 décembre 2014**,
devant le jury composé de :

Madame, Geneviève PRATVIEL

Directeur de recherche CNRS à l'Université de Toulouse, Rapporteur

Monsieur, Dominique MANDON

Directeur de recherche CNRS à l'Université de Brest, Rapporteur

Monsieur, Ally AUKAULOO

Professeur à l'Université de Paris-Sud 11, Examineur

Monsieur, Eric DEFRANCQ

Professeur à l'Université Joseph Fourier, Président du jury

Monsieur, Fabrice THOMAS

Professeur à l'Université Joseph Fourier, Examineur

Monsieur Olivier JARJAYES

Maître de Conférences à l'Université Joseph Fourier, Examineur



A ma famille,

A tout ce qui m'ont soutenu durant toutes ces années

Remerciements

Je remercie très sincèrement mes directeurs de thèse, Fabrice et Olivier, de s'être acharnés afin de me garder tout ce temps (5 ans ça commence à faire). De m'avoir ainsi donné l'opportunité de réaliser cette thèse dans leur laboratoire. Merci à eux pour leur soutien, leurs conseils et leur bonne humeur.

Je remercie le Dr Geneviève Pratviel et le Dr Dominique Mandon d'avoir accepté de rapporter ce travail, ainsi que le Pr Ally Aukauloo et le Pr Eric Defrancq de bien vouloir faire partie du jury.

Je remercie également tous les membres du Département de Chimie Moléculaire avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, discuter, rigoler ou simplement de partager un simple bonjour dans le couloir. Un grand merci aux membres de l'équipe CIRE pour leur accueil et les bons moments passés ensemble, plus particulièrement Damien (Dadou) avec qui j'ai révé de chimie supramoléculaire et partagé de très bon moments autour de trucs à boire et à manger ; Gisèle sans qui rien ne serait possible ; Guy, Catherine et Amaury.

Un très grand merci à Tim Storr pour son accueil et son soutien lors de notre collaboration, pour le « poutine » géant et la partie de curling. Je remercie bien entendu mon double canadien Linus, pour sa bonne humeur partagée et ses blagues intraduisibles, pour le match de Hockey, pour la cuillère en bois au foot, les fonds de tartes, l'imitation parfaite du mouton et bien plus encore.

Merci aux partenaires du projet ANR QUARPEDIEM, plus particulièrement Romaric et Enora pour leur compation et aide en SPR, ainsi que Aurore pour nos longs échanges par mail plus ou moins professionnels.

Je tiens aussi à remercier le Hélène Jamet qui m'a formé au Docking, m'a consacré beaucoup de son temps et m'a souvent dit « ne t'inquiète pas Lauréline, on va y arriver ».

Merci à Christian (Cricri) de m'avoir initié à la cristallo et pour toutes ces jolies structures obtenues, au final il était bon mon poisson.

Merci aux thésards et postdoc (anciens et nouveaux), particulièrement Amélie avec qui j'ai lié de vrais liens d'amitié et passé une super première année ; Jules et sa crête d'avant soutenance ainsi que les rigolades à propos de tout et surtout de rien ; Elina pour les pauses café et bonbons suédois salés ainsi que les sorties girly avec Nikita ; Youssef, Margot, Assyl, Matt, Aurélie, Gilou ...

Merci à tout mes compatriotes eux aussi docteurs (le meilleur cru bien sûr), Bertrand, Rémi, Pew, Gregounet, Goli, Julbo soutien moral de rédaction et soutenance (on l'a fait), Mélina, Joséphine, Clem, Baptiste, Marta et tous les autres.
Et ceux qui ne le sont pas mais c'est comme si : Adrien, Etienne, Laulau, pti Ju ...

Un merci particuliers aux pompiers qui m'ont eux aussi, à leur manière, soutenue le long de ces 3 années.

Merci à tous mes amis qui m'ont permis de changer d'air, m'ont remis sur le droit chemin (ou pas), m'ont donné du bonheur, du courage en bien davantage. Vous êtes tous formidables : Audrey, Vaness, Camille, Ludo, Erwan, Louise, G, Vincent, Mélanie, Mélissa, Hélène ...

Enfin le plus grand merci et tout mon amour à ma famille qui ont toujours cru en moi et on été présent dans les bons comme les mauvais moments. Merci à mes merveilleux parents et mon frère adoré, ma mémé, la famille proche et plus éloignée et bien entendu un grand merci à Nico.

Sommaire

Abréviations.....	7
Avant-propos	9
Chapitre I. Introduction bibliographique.....	13
Partie 1. Les salen.....	15
1.1 Historique.....	15
1.2 Applications	16
1.2.1 Réactivité des complexes salen, catalyseur de Jacobsen.....	16
1.2.2 Auto-assemblage	18
1.2.3 Optique non linéaire	20
1.2.4 Cristaux liquides	21
1.2.5 Domaine thérapeutique.....	22
1.2.6 Biomimétisme pro-radicalaire	23
Partie 2. Radicaux phénoxy.....	25
2.1 Historique.....	25
2.2 Salen pro-radicalaires.....	26
2.2.1 Structure électronique et stabilisation	26
2.2.2 Aspect pro-radicalaire des ligands salen libres	28
2.2.3 Métal rédox innocent : complexes salen de zinc.....	29
2.2.4 Métaux rédox actifs : métallo-salen de nickel, cuivre, manganèse et fer	30
2.3 Dérivés dipyrroïques de salen.....	40
2.3.1 Oxydation des complexes dipyrrophenolates	41
Partie 3. Salen en tant que molécule thérapeutique	45
3.1 Télomères.....	45
3.1.1 Historique	45
3.1.2 Structure et fonctions	46
3.2 Télomérase	49
3.2.1 Historique	49
3.2.2 Structure et fonctions	50
3.2.3 Elongation du télomère par la télomérase.....	51
3.3 G-quadruplexe	52
3.3.1 Historique	52
3.3.2 Structures et fonctions.....	53

3.4 Les G-quadruplexes en tant que cibles thérapeutiques.....	57
3.4.1 Télomère et G-quadruplexes	57
3.4.2 Stratégie antitumorale	59
3.4.3 Molécules ciblant les G-quadruplexes	60
3.5 Méthodes de caractérisation des complexes ligands/G-quadruplexes.....	67
3.5.1 Spectroscopie optique : UV-vis et CD.....	67
3.5.2 Spectroscopie de fluorescence (FRET) par tests de fusion.....	69
3.5.3 Méthode de SPR	70
3.5.4 Études théoriques	73
3.5.5 Méthode biochimique <i>in vitro</i> : TRAP.....	74
3.5.6 Bilan	75
 Chapitre II. Chimie pro-radicalaire des complexes salen et dérivés	
dipyrrhénolates	77
 Partie 1. Complexes salen de fer	81
1.1 Introduction.....	81
1.2 Synthèse des ligands et complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$, $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$, $[(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})]$ et $[(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})]$	82
1.3 Caractérisation structurale des complexes	83
1.3.1 Structures des monomères $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$	83
1.3.2 Structures des dimères $[(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})]$ et $[(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})]$	84
1.3.3 Comparaison monomères – dimères	86
1.4 Spectroscopie UV-vis : équilibre monomère $\leftrightarrow$ dimère en solution.....	86
1.5 Spectroscopie Mössbauer des complexes neutres	88
1.6 Electrochimie des complexes	89
1.6.1 Monomères $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$	90
1.6.2 Dimères $[(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})]$ et $[(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})]$	92
1.7 Spectroscopie UV-visible (UV-vis) et proche infrarouge (IR) des complexes	93
1.7.1 Complexes neutres	93
1.7.2 Complexes oxydés électrochimiquement.....	94
1.7.3 Complexes oxydés chimiquement.....	96
1.7.4 Conclusion.....	98
1.8 Caractérisation par calculs théoriques des complexes neutres et monooxydés ...	98
1.8.1 Monomères $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$	98
1.8.2 Dimères $[(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})]$ et $[(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})]$	101
1.9 RPE des complexes	103

1.9.1	Monomères $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1tBu})\text{Cl}]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1OMe})\text{Cl}]$	103
1.9.2	Dimères $[(\text{1tBu})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1tBu})]$ et $[(\text{1OMe})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1OMe})]$	105
1.10	Conclusion	106
Partie 2. Dipyrrophenolates		107
2.1	Introduction	107
2.2	Synthèse du ligand et des complexes neutres	108
2.3	Complexes de cuivre $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{10Ph})\cdot]$ et de nickel $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{10Ph})\cdot]$	110
2.3.1	Caractérisation structurale des complexes neutres et structures électroniques par calculs DFT	110
2.3.2	Electrochimie des complexes	113
2.3.3	Spectroscopie UV-vis proche IR des complexes neutres	115
2.3.4	Spectroscopie UV-vis proche IR des complexes dioxydés cationiques	117
2.3.5	Spectroscopie RPE des complexes mono et dioxydés	119
2.4	Complexes de manganèse $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{10Ph})]$ et de fer $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{10Ph})]$	121
2.4.1	Caractérisation structurale des complexes neutres et calculs DFT	121
2.4.2	Electrochimie des complexes	124
2.4.3	Caractérisation structurale et théorique du complexe de manganèse oxydé	125
2.4.4	Caractérisation structurale et théorique du complexe de fer oxydé	128
2.4.5	Spectroscopie UV-vis proche IR des complexes neutres et oxydés et analyse des transitions par DFT	132
2.4.6	RPE des complexes	136
2.5	Conclusion	138
Partie 3. Réactivité des complexes dipyrrophenolates		141
3.1	Introduction	141
3.1.1	Oxydation d'alcool primaire en aldéhyde	142
3.1.2	Oxygénation d'alcènes	145
3.2	Conditions de catalyse	151
3.3	Oxydation de l'alcool benzylique	151
3.4	Oxygénation du styrène	153
3.5	Conclusion	159
Chapitre III. Salen en tant que molécules ciblant les G-quadruplexes		161
Partie 1. Salen de nickel fonctionnalisés en para du phénol		165
1.1	Conception et synthèse des composés	165
1.1.1	Synthèse des complexes	166

1.1.2	Synthèse des précurseurs salicylaldéhydes	166
1.1.3	Synthèse des précurseurs phénylènediamines	167
1.2	Structure du complexe 9	168
1.3	Interaction des complexes avec l'ADN	169
1.3.1	Spectroscopie de fluorescence (FRET) par tests de fusion	170
1.3.2	Résonance plasmonique de surface (SPR)	173
1.4	Etudes théoriques	176
1.5	Méthode biochimique <i>in vitro</i> : TRAP-G4	180
1.6	Conclusion	182
Partie 2.	Salen de nickel fonctionnalisés en ortho et méta	183
2.1	Conception des composés	183
2.2	Synthèse des composés	184
2.2.1	Synthèse des complexes	184
2.2.2	Synthèse des syntons salicylaldéhydes fonctionnalisés en <i>méta</i>	185
2.2.3	Synthèse des syntons salicylaldéhydes fonctionnalisés en <i>ortho</i>	186
2.3	Spectroscopie de fluorescence (FRET) par tests de fusion	187
2.4	Résonance plasmonique de surface (SPR)	189
2.5	Etudes théoriques	192
2.6	Etude biochimique <i>in vitro</i> : TRAP-G4	194
2.7	Conclusion	196
	Conclusion générale	197
	Partie expérimentale	203
Partie 1.	Methods	203
1.1	Electron Paramagnetic Resonance (EPR) spectroscopy	203
1.2	Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy	203
1.3	Mass spectrometry (MS)	203
1.4	Microanalysis	203
1.5	Electrochemistry	204
1.6	Ultraviolet-visible and near-infrared spectroscopy (UV-vis-NIR)	204
1.7	Crystal structure analysis	204
1.8	Gas chromatography	206
1.9	Computational details	206
1.9.1	Chapter II	206
1.9.2	Chapter III	207

1.10	FRET-melting.....	208
1.11	Surface Plasmon Resonance (SPR) studies.....	208
1.12	Biological studies	209
Partie 2. Synthesis		211
2.1	Complexes synthesis and chemical oxydation: Chapter I	211
2.1.1	Synthesis	211
2.1.2	Chemical oxydation	217
2.2	Complexes and precursors synthesis: Chapter II.....	218
2.2.1	Precursors and complexes 1 to 9	218
2.2.2	Precursors and complexes 10 to 15.....	231
Bibliographie		243

Abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique	NaOCl	Hypochlorite de sodium
ARN	Acide Ribonucléique	NCI	Non-Covalent Interactions
AgSbF ₆	Hexafluoroantimonate d'argent	NHE	Normal Hydrogen Electrode
CD	Circular Dichroism	NIR	Near Infrared
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane	NMI	N-méthylimidazole
CH ₃ CN	Acétonitrile	OMe	méthoxy
CPG	Chromatographie en phase gazeuse	ONL	Optique Non Linéaire
CT	Charge Transfer	PCET	Proton-Coupled Electron Transfer
CV	Cyclic Voltametry	PCR	Polymerase Chain Reaction
Cyt. P450	Cytochrome P450	PhIO	Iodosylbenzène
ee	Excès énantiomérique	RMN	Nuclear Magnetic Resonance
Et ₃ N	Triéthylamine	RPE	Electron Paramagnetic Resonance
FAM	Fluorescein amidite	RX	Rayons X
Fc	Ferrocène	SPR	Surface Plasmon Resonance
FRET	Förster / fluorescence resonance energy transfer	TAMRA	Tetraméthylrhodamine
G4	G-quadruplexe	TBAP	tétra-n-butylammonium perchlorate
G4-BMI	G4 Binding Mode Index	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
GO	Galactose Oxydase	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidine 1-oxyl
HMTA	Hexaméthylènetétramine	TERC	telomerase RNA
HOMO	Highest occupied molecular orbital	TERT	Telomerase reverse transcriptase
IC ₅₀	Concentration inhibant de 50% un paramètre	TFA	acide trifluoroacétique
ILCT	Intervalence Charge Transfer	TMP	tétramésitylporphyrine
K _D	Constante de dissociation	TPP	tétraphénylporphyrine
LLCT	Ligand to Ligand Charge Transfer	TRAP	Telomeric Repeat Amplification Protocol
LUMO	Lowest occupied molecular orbital	UV-vis	Ultraviolet-visible
<i>m</i> -CPBA	acide métachloroperbenzoïque	VdW	Van der Waals
MeOH	Méthanol		
MLCT	Metal to Ligand Charge Transfer		

Avant-propos

Les composés salen forment une famille de ligands extrêmement modulaire et dont les constantes de complexation sont très élevées pour un grand nombre de métaux. Cette grande modularité résulte de leur voie de synthèse, qui consiste à assembler les deux briques de base que sont l'aldéhyde salicylique et la diamine en présence de métal. En jouant sur la nature du centre métallique et la fonctionnalisation (au niveau des phénols et de l'espaceur diamine) il est possible de conférer aux complexes salen des propriétés très variées (biomimétisme du site actif de métalloprotéines, réactivité, auto-assemblage, cristaux liquide, nanostructures ...). Nous avons utilisé dans cette thèse la charpente salen (et son dérivé dipyrrophénol) pour appréhender des thématiques appartenant à deux grands domaines que sont la chimie biomimétique et la chimie médicinale.

Cette thèse est logiquement divisée en deux grandes parties qui traitent indépendamment de chacun de ces domaines d'application. Comme nous le verrons par la suite ces deux domaines ne sont non seulement pas déconnectés l'un de l'autre, mais peuvent au contraire être parfaitement complémentaires.

L'aspect de la chimie biomimétique que nous avons exploré est la modélisation du site actif de métalloenzymes radicalaires. Les protéines radicalaires que nous avons choisies de modéliser sont les plus emblématiques : La Galactose Oxydase, dont le site actif radicalaire représente l'état natif (« resting state ») de l'enzyme et le Cytochrome P450, dans lequel l'espèce radicalaire est un intermédiaire réactionnel (instable). Les propriétés singulièrement différentes du radical sont attribuées à sa nature même (phénoxy vs porphyrinyl), celle du métal (cuivre vs fer) ainsi que l'environnement protéique. Nous avons conçu des ligands salen dans lesquels les phénols sont enrichis en électrons de manière à favoriser leur oxydation en radicaux phénoxy et à stabiliser l'espèce radicalaire (pour faciliter les caractérisations). Nous avons ensuite développé une nouvelle famille de composés très proches des salens, les dipyrrophénol. Ce type de ligand a la particularité de rassembler dans une seule entité les motifs rédox actifs que l'on retrouve dans la Galactose Oxydase et le Cytochrome P450, respectivement le phénol et une demi-porphyrine. Ces ligands ont été métallés par des cations divalents (Ni^{II} et Cu^{II}) ainsi que trivalents (Fe^{III} et Mn^{III}). Après avoir démontré par différentes techniques spectroscopiques, structurales, théoriques et électrochimiques que l'oxydation des précurseurs phénoliques conduisait à des complexes radicalaires, nous aborderons l'aspect

réactivité : nous évaluerons ainsi l'aptitude de ces complexes radicalaires à catalyser des réactions d'oxydation (alcools) et d'oxygénation (oléfines).

Nous développerons dans un deuxième chapitre l'aspect chimie médicinale, avec comme cible les G-quadruplexes de l'ADN. Ces topologies particulières de l'ADN se rencontrent aux extrémités des chromosomes (télomères) et dans les séquences promoteurs d'oncogènes. Il apparaît de plus en plus clairement que le repliement (ou non !) de l'ADN sous forme G-quadruplexe est une des clés qui conduit à l'immortalisation des cellules cancéreuses. Ces structures jouent également un rôle dans le développement de certains cancers. Ces études ont été récompensées par le prix Nobel de médecine et physiologie décerné récemment à E. Blackburn. Le repliement de l'ADN télomérique sous la forme de G-quadruplexe inhibe le fonctionnement d'une enzyme, la télomérase, directement impliquée dans l'immortalisation des cellules tumorales. Nous avons utilisé le ligand salophen comme charpente de base et fonctionnalisé les phénols ainsi que le pont diaminobenzène par des chaînes alkylimidazolium. Les complexes de nickel que nous avons développés se sont avérés être d'excellent inhibiteurs de la télomérase (avec des IC_{50} pouvant atteindre la dizaine de nM). Les études de stabilisation thermodynamique (K_D) et thermique confirment l'aptitude de ces salophen à interagir fortement et spécifiquement avec les G-quadruplexes. Nous avons de nouveau associé la chimie théorique à nos études, ce qui a permis de proposer des modes d'interaction de nos composés.

Chapitre I

Introduction bibliographique

Partie 1.....	Les salen	
.....		15
Partie 2.....	Radicaux phénoxyes	
.....		25
Partie 3.....	Salen en tant que molécule thérapeutique	
.....		45

Partie 1. Les salen

1.1 Historique

Le mot « salen » est un acronyme largement utilisé pour désigner une famille de composés bisimine ayant une structure dérivée de la *N,N'*-bis(salicylaldéhyde)éthylènediimine. Le premier complexe métallosalen a été rapporté par P. Pfeiffer et al. en 1933.¹

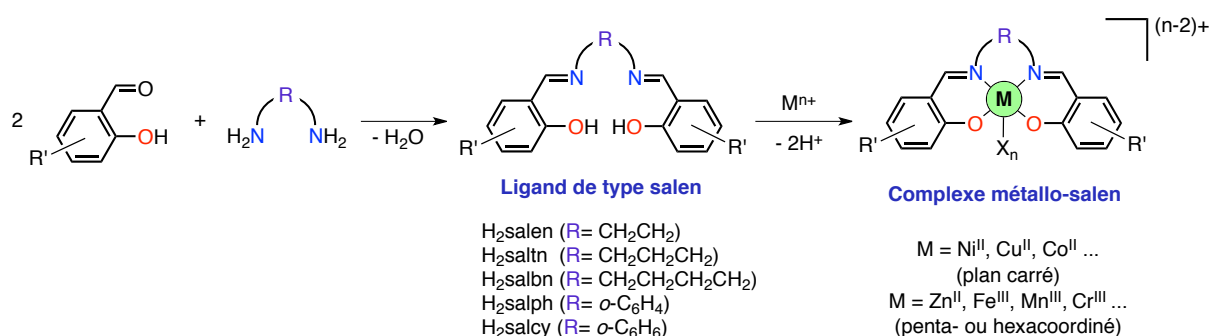


Schéma 1 : Synthèse de ligands salen et de leurs complexes (X= ligand exogène).

Le ligand salen et ses analogues sont des composés versatiles et très abondamment décrits en raison de leur production aisée et de leur chimie de coordination compatible avec une grande variété d'ions métalliques. Le fait de pouvoir moduler facilement des paramètres tels que l'encombrement stérique ou les propriétés électroniques du ligand contribue au succès de cette famille de ligand. La formation de l'imine s'effectue facilement par condensation de deux équivalents de précurseurs salicylaldéhydes avec un précurseur diamine (Schéma 1). D'ordinaire, cet assemblage se fait spontanément mais il peut aussi être favorisé par effet gabarit avec l'ajout d'un métal. Cette réaction est le plus souvent réalisée dans un solvant protique polaire tel que l'éthanol ou le méthanol, et en général le produit désiré est facilement isolé par précipitation.

¹ Pfeiffer, P.; Breith, E.; Lubbe, E.; Tsumaki, T. *Ann. der Chemie, Justus Liebig's* **1933**, 503, 84–130.

Des complexes salen ont été décrits pour la plupart des métaux de transition, post-transition, actinides et lanthanides.²⁻¹² Selon le métal choisi, la sphère de coordination peut être N2O2 tétradentate, N2O2X pentadentate ou N2O2X2 hexadentate ; les géométries correspondantes étant plan carré, tétraèdre, pyramide à base carré ou octaèdre. Ces géométries se rencontrent principalement pour les métaux d. Dans le cas de métaux f, des complexes sandwichs sont obtenus avec le métal en coordination supérieure à huit.

1.2 Applications

Les complexes métallo-salen trouvent des applications dans des domaines extrêmement variés : catalyse,¹⁰ dépollution, magnétisme,^{13,14} médecine, biomimétisme,¹⁵ optique non linéaire,¹⁶⁻¹⁹ cristaux liquides,²⁰ nanotechnologies...²¹⁻²³ Cette liste non exhaustive illustre le potentiel de cette famille de ligand décrite pour la première fois il y a 80 ans. Nous allons présenter par la suite quelques exemples représentatifs de leur utilisation.

1.2.1 Réactivité des complexes salen, catalyseur de Jacobsen

Les complexes salen catalysent de nombreuses transformations chimiques.²⁴ Le tableau 1 résume de façon non exhaustive les différentes réactions catalysées. Les applications les plus célèbres sont l'époxydation d'oléfines,¹⁰ l'addition 1,2 de différents

² Kochem, A.; Jarjays, O.; Baptiste, B.; Philouze, C.; Vezin, H.; Tsukidate, K.; Tani, F.; Orio, M.; Shimazaki, Y.; Thomas, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1068–1072.

³ Rotthaus, O.; Jarjays, O.; Perez Del Valle, C.; Philouze, C.; Thomas, F. *Chem. Commun.* **2007**, *1*, 4462–4464.

⁴ Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 2895–2898.

⁵ Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897–5898.

⁶ Tamura, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Tet. Lett.* **2003**, *44*, 3301–3303.

⁷ Edulji, S. K.; Nguyen, S. T. *Organometallics* **2003**, *22*, 3374–3381.

⁸ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315–5316.

⁹ Saito, B.; Katsuki, T. *Tet. Lett.* **2001**, *42*, 3873–3876.

¹⁰ Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063–7064.

¹¹ Mougél, V.; Horeglad, P.; Nocton, G.; Pécaut, J.; Mazzanti, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8477–8480.

¹² Copping, R.; Mougél, V.; Den Auwer, C.; Berthon, C.; Moisy, P.; Mazzanti, M. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 10900–10902.

¹³ Whiteoak, C. J.; Salassa, G.; Kleij, A. W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 622–631.

¹⁴ Zhou, H.-B.; Wang, J.; Wang, H.-S.; Xu, Y.-L.; Song, X.-J.; Song, Y.; You, X.-Z. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6868–6877.

¹⁵ Lyons, C. T.; Stack, T. D. P. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 528–540.

¹⁶ Trujillo, A.; Fuentealba, M.; Carrillo, D.; Manzur, C.; Ledoux-Rak, I.; Hamon, J.-R.; Saillard, J.-Y. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 2750–2764.

¹⁷ Bella, S. Di; Fragala, I. *Synth. Met.* **2000**, *115*, 191–196.

¹⁸ Lacroix, P. G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, *2*, 339–348.

¹⁹ Averseng, F.; Lacroix, P. G.; Malfant, I.; Lenoble, G.; Cassoux, P.; Nakatani, K.; Maltey-Fanton, I.; Delaire, J. A.; Aukauloo, Chem. Mater. **1999**, *11*, 995–1002.

²⁰ Abe, Y.; et al. *Inorg. Chim. Acta* **2012**, *392*, 254–260.

²¹ Shultz, A. M.; Sarjeant, A. A.; Farha, O. K.; Hupp, J. T.; Nguyen, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13252–13255.

²² Wezenberg, S. J.; Kleij, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2354–2364.

²³ Kleij, A. W. *Dalton Trans.* **2009**, 4635–4639.

²⁴ Katsuki, T. *Synlett* **2003**, *3*, 281–297.

nucléophiles sur des dérivés carbonyles^{4,25,26} ou encore l'ouverture asymétrique d'époxydes.^{27,28}

Métal	Réaction	Métal	Réaction
Mn		Zn	
EPOXYDATION D'ALCENE ¹⁰		ADDITION D'ALCYNE SUR CETONE ⁴	
Cr		Ru	
OUVERTURE DE CYCLE EPOXYDE ⁵		SULFIMIDATION ⁶	
Cr		Ru	
HETERO-DIES-ALDER ²⁹		CYCLOPROPANATION ³⁰	
Fe		Zr	
CYCLOPROPANATION D'OLEFINE ⁷		BAEYER - VILLIGER ³¹	
Co		Al	
OUVERTURE D'EPOXYDE ²⁸		REACTION DE STRECKER ⁸	
Cu		Ti	
AZIRIDINATION D'ALCENE ³²		SULFOXIDATION ⁹	
Zn		V	
ADDITION DE ZINC DIETHYLE SUR ALDEHYDE ²⁵		CYANATION D'ALDEHYDE ²⁶	

Tableau 1 : Réactions chimiques utilisant des complexes métallo-salen en tant que catalyseur.³³

A l'heure actuelle, le complexe salen le plus utilisé en catalyse est celui de Jacobsen et Katsuki (Figure 1-A).^{10,34,35} Il s'agit d'un complexe de Mn^{III} qui catalyse l'époxydation

²⁵ DiMauro, E. F.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3053–3056.

²⁶ Belokon', Y.; North, M.; Parsons, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1617–1619.

²⁷ Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421–31.

²⁸ Tokunaga, M. *Science* **1997**, 277, 936–938.

²⁹ Schaus, S. E.; Brånalt, J.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 403–405.

³⁰ Miller, J. a; Jin, W.; Nguyen, S. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2953–2956.

³¹ Watanabe, A.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Tet. Lett.* **2002**, 43, 4481–4485.

³² Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5326–5327.

³³ Baleizão, C.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3987–4043.

³⁴ Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801–2803.

³⁵ Zhang, W.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2296–2298.

asymétrique d'alcènes avec des excès énantiomériques pouvant dépasser 99%. Ce complexe salen possède deux atomes de carbone sp^3 chiraux (*) au voisinage du centre métallique. La présence de ces deux centres stéréogènes permet un excellent contrôle stéréochimique dans l'étape d'époxydation. De plus, la molécule possède quatre groupements encombrés (*tert*-butyles) sur ses cycles aromatiques, qui permettent d'orienter le substrat par rapport au centre catalytique.²⁴ Le catalyseur de Jacobsen peut réagir avec une grande variété d'oxydants, tels que le peroxyde d'hydrogène, l'hypochlorite de sodium et l'iodosylbenzène, pour former l'espèce activée Mn^V -oxo capable d'époxyder le substrat alcène (Figure 1-B). Différents modes d'approche du substrat sur le métal et d'activation de l'alcène ont été décrits et seront détaillés dans le Chapitre II, Partie 3.

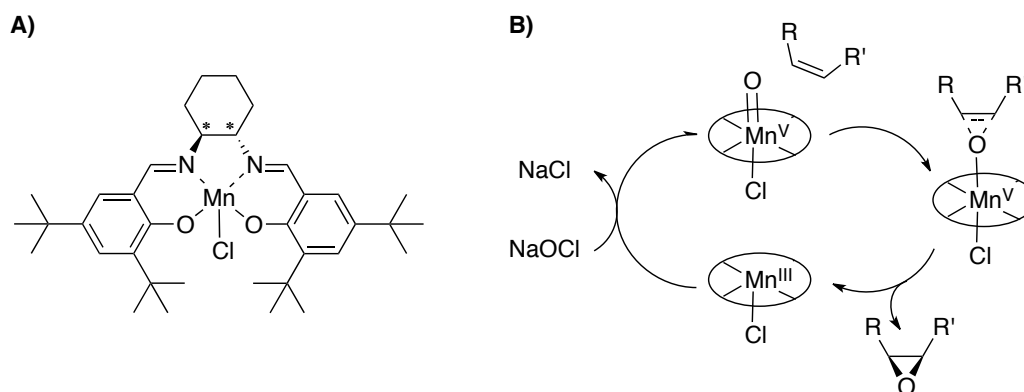


Figure 1 : A) Complexe de Jacobsen. B) Catalyse d'époxydation d'alcène par le Mn(salen) avec NaOCl en oxydant.

1.2.2 Auto-assemblage

Des boîtes organiques métalliques appelées MOF (Metal Organic Framework) ont attiré une attention considérable en raison de leurs propriétés uniques en tant que matériaux microporeux hautement adaptables pour une multitude d'applications potentielles, comme notamment le stockage, la séparation chirale, la détection et reconnaissance chimique, l'échange d'ions, l'administration de médicaments, ou encore en catalyse.^{13,21,36}

Les complexes salen de Zn^{II} ont été récemment développés dans le but de former des structures supramoléculaires. C'est la propriété qu'a l'ion Zn^{II} à coordonner en position axiale des ligands azotés bidentates (ex : dipyridyl) qui est utilisée pour construire des assemblages. On peut prendre comme exemple le complexe Zn^{II} -bis-salphen décrit par Reek *et al.* qui,

³⁶ Kleij, A. W. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10520–10529.

combiné à des dérivés bipyridiniques, conduit à des polymères de coordination à la fois en solution et à l'état solide. En faisant varier l'espace entre deux pyridines, ils ont élaboré des boîtes supramoléculaires qui s'alignent à l'état solide, formant ainsi des matériaux poreux (Figure 2-A).³⁷ La taille des pores peut être facilement modulée en changeant la longueur de chaîne de l'espaceur diazoté.^{13,22,23}

Les salphen de Zn^{II} ont également été directement fonctionnalisés par des groupements pyridines. Une mono-fonctionnalisation au niveau du pont induit l'auto-assemblage des complexes sous la forme de cages moléculaires.^{38,39} Lorsqu'une double fonctionnalisation est réalisée en position *para*, ils s'auto-assemblent sous la forme de boucles et carrés en présence d'un sel de platine faisant office de colle (Figure 2-C).⁴⁰ Le même type d'approche peut être utilisé pour construire des édifices supramoléculaires en remplaçant les pyridines par des carboxylates.⁴¹

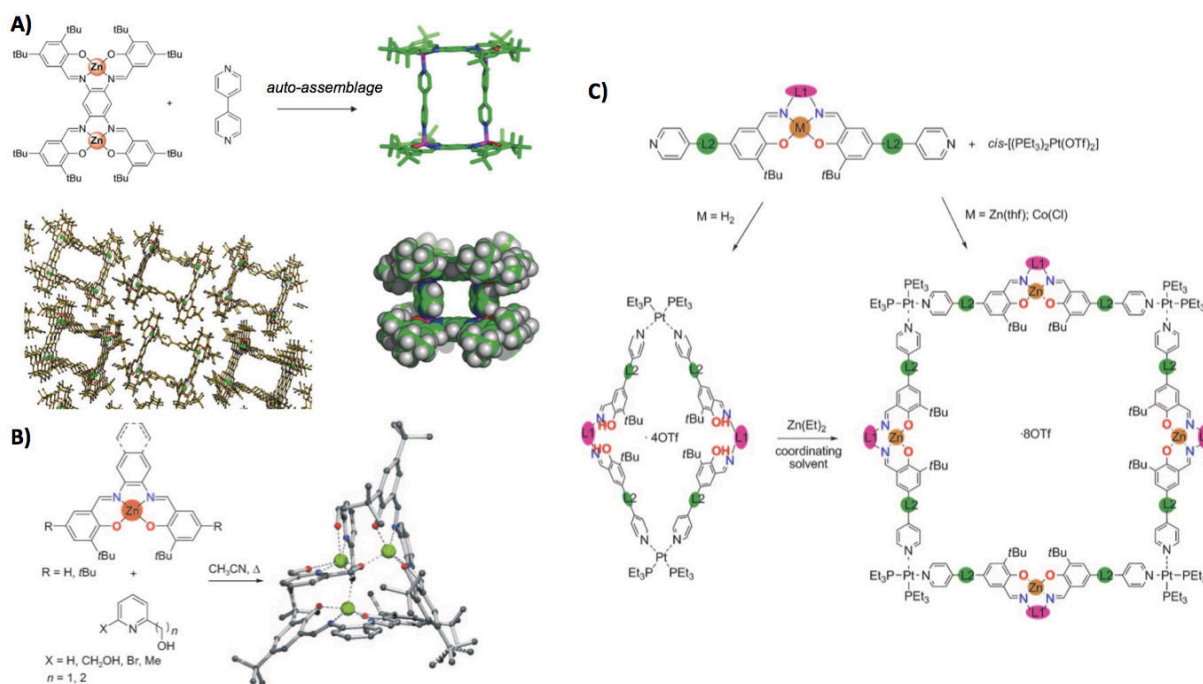


Figure 2 : Formation de A) boîtes supramoléculaires (MOF) et leur disposition à l'état solide dans les matériaux poreux,³⁷ B) structure de type pyramidale³⁸ et C) équilibre boucle/carré induit par la présence ou non de Zn^{II} dans le ligand.⁴⁰

Une autre stratégie pour obtenir des oligomères à base de salen consiste à utiliser des ions lanthanides, leur nombre de coordination usuel étant largement supérieur au nombre de donneur du salen. Des sandwichs moléculaires dans lesquels le ligand salen coordine de part

³⁷ Kuil, M.; Puijk, I. M.; Kleij, A. W.; Tooke, D. M.; Spek, A. L.; Reek, J. N. H. *Chem. As. J.* **2009**, *4*, 50–57.

³⁸ Escudero-Adan, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Kleij, A. W. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 410–412.

³⁹ Sun, S.-S.; Stern, C. L.; Nguyen, S. T.; Hupp, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6314–6326.

⁴⁰ Kleij, A. W.; Kuil, M.; Tooke, D. M.; Spek, A. L.; Reek, J. N. H. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5829–5831.

⁴¹ Kitaura, R.; Onoyama, G.; Sakamoto, H.; Matsuda, R.; Noro, S.; Kitagawa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2684–2687.

et d'autre du métal sont ainsi obtenus (Figure 3-B et C).⁴²⁻⁴⁷ Des complexes polynucléaires de lanthanides et des polymères de coordination ont été décrits (Figure 3-C) à partir de neuf ligands flexibles de type salen (Figure 3-A). La stœchiométrie et la structure de ces complexes sont dépendantes du type de ligand (plus ou moins flexible) ainsi que des lanthanides utilisés (rayon ionique différent) (Figure 3-C). Dans ces complexes de lanthanides, les ligands salen sont de plus capables de stabiliser les centres Ln^{III} et de les sensibiliser en leur transférant efficacement de l'énergie.⁴⁴ Les oligomères obtenus sont donc luminescents avec des applications potentielles en optique, électroluminescence et en imagerie médicale.

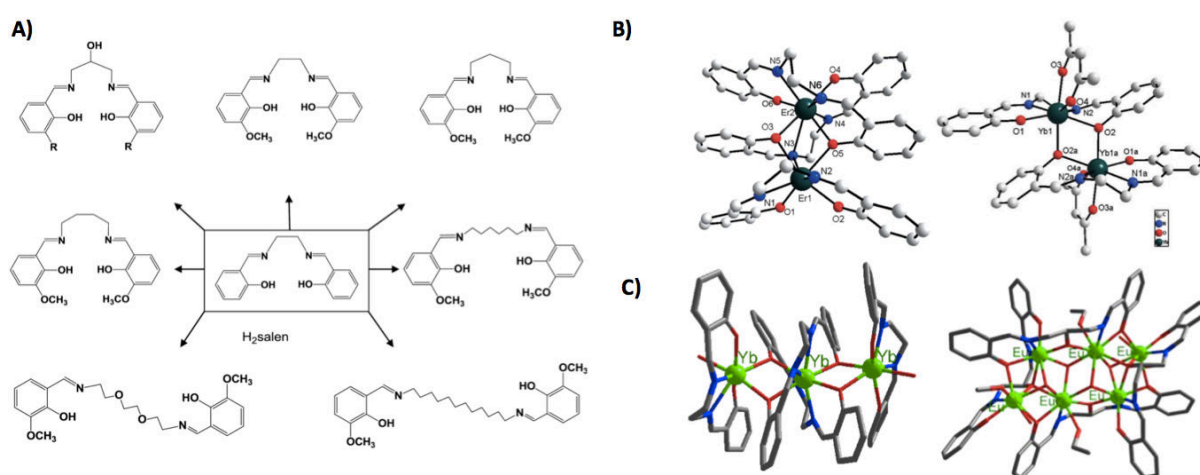


Figure 3 : A) Type de salen utilisé pour les métallopolymères de lanthanides.⁴⁴ Exemples de structures cristallographiques B) binucléaires de Er(III) et Yb(III) ;⁴⁵ C) trinucléaire de Yb(III) et hexanucléaire de Eu(III).⁴⁴

1.2.3 Optique non linéaire

L'optique non linéaire traite de toutes les modifications induites et subies par un faisceau lumineux en interaction avec la matière. Les dispositifs basés sur ce principe sont nombreux et concernent différents domaines, en particulier la médecine, les communications optiques (fibre optique), les capteurs, le traitement et le stockage de l'information. Ces propriétés peuvent être apportées par des composés avec une structure de type D- π -A, contenant à la fois un groupe électrodonneur (D) et un groupe accepteur d'électrons (A) lié au moyen d'un système π délocalisé, entraînant une délocalisation de charge par résonance.

⁴² Feng, W.; Zhang, Y.; Lü, X.; Hui, Y.; Shi, G.; Zou, D.; Song, J.; Fan, D.; Wong, W.-K.; Jones, R. a. *Cryst. Eng. Comm.* **2012**, *14*, 3456–3463.

⁴³ Yan, P.-F.; Chen, S.; Chen, P.; Zhang, J.-W.; Li, G.-M. *Cryst. Eng. Comm.* **2011**, *13*, 36–39.

⁴⁴ Yang, X.; Jones, R. a.; Huang, S. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *273–274*, 63–75.

⁴⁵ Gao, T.; Yang, Y.; Sun, W.-B.; Li, G.-M.; Hou, G.-F.; Yan, P.-F.; Li, J.-T.; Ding, D.-D. *Cryst. Eng. Comm.* **2013**, *15*, 6213–6220.

⁴⁶ Yang, Y.; Yan, P.-F.; Gao, P.; Gao, T.; Hou, G.-F.; Li, G.-M. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **2013**, *23*, 1211–1218.

⁴⁷ Feng, W *et al. J. Mater. Chem. C* **2014**, *2*, 1489–1499.

L'introduction d'un centre métallique améliore grandement les fonctionnalités structurales, électroniques et optiques. Le métal peut se comporter comme un donneur ou accepteur d'électrons en raison de la richesse des propriétés d'oxydo-réduction des métaux de transition. De par leur accessibilité en synthèse, leur stabilité thermique, le rôle actif du métal qui est un constituant du pont polarisable dans le système A- π -D et la présence de transferts de charges (CT) de basses énergies (Figure 4-A), de nombreux complexes métallo-salen (Ni, Co, Cu, Mn) ont été décrits en tant que matériaux ONL.^{16,17,19,48} Dans ces composés, la complexation du ligand par le métal va contraindre la géométrie du complexe. Cette géométrie est généralement plane et engendre toujours une amélioration de l'ONL du complexe par rapport à celle du ligand libre.

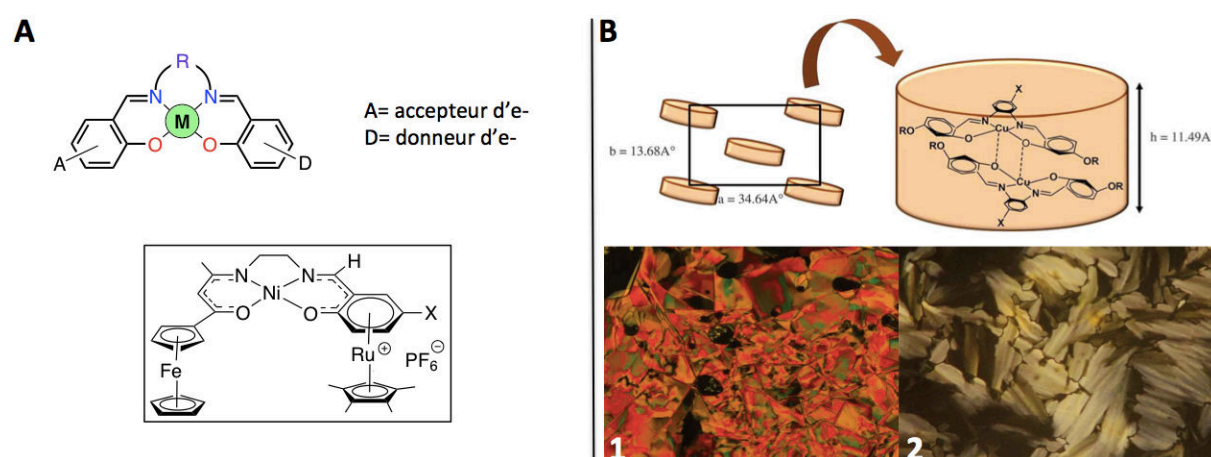


Figure 4 : A) Schéma d'un chromophore et exemple avec un complexe salen de Ni.¹⁶ B) Arrangement de métallo-salphen de Cu^{II} en mésophase colonnaire et à différentes températures (1→100°C, 2→152°C).⁴⁹

1.2.4 Cristaux liquides

Les métallo-salen, lorsqu'ils sont adéquatement substitués, peuvent former des cristaux liquides ; ils sont de ce fait métallomésogènes. Ils attirent de plus en plus l'attention grâce à la possibilité de combiner les propriétés physico-chimiques du métal (couleur, magnétisme, polarisabilité, comportement rédox actif, etc) avec celles du squelette organique (balance hydrophile/hydrophobe). Il est ainsi possible de conférer du thermochromisme, du magnétisme, de la luminescence ou photosensibilité à la mésophase. Les métallomésogènes

⁴⁸ Costes, J. P.; Lamère, J. F.; Lepetit, C.; Lacroix, P. G.; Dahan, F.; Nakatani, K. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1973–1982.

⁴⁹ Datta, C.; Chakrabarty, R.; Das, G.; Bhattacharjee, C. R.; Mondal, P. *Liq. Cryst.* **2014**, *41*, 541–551.

les plus courants dans la famille des salen sont des complexes de Cu(II)^{49–51} et Ni(II).^{50,52} Cependant d'autres métaux présentent d'intéressantes propriétés comme le Pt(II),²⁰ le Mn(III)⁵³ ou encore avec une combinaison cuivre-lanthanide.⁵⁴ Très récemment, l'équipe de Mondal a synthétisé une série de métallo-salphen de Cu(II) avec différents espaceurs diamines.⁴⁹ Ils ont démontré dans un premier temps que les ligands seuls sont non mésomorphes mais qu'une fois complexés ils présentent des propriétés mésomorphes (colonnaires) (Figure 4-B). Ils ont aussi démontré que la formation de mésophase dépend grandement de la fonctionnalisation de l'espaceur.

1.2.5 Domaine thérapeutique

Le *cis*-platine est certainement l'anticancéreux inorganique le plus connu et il reste à l'heure actuelle une référence (avec ses dérivés). En chimiothérapie, les complexes métalliques ont une aptitude naturelle à s'associer avec l'ADN grâce à leur caractère cationique. Ils peuvent également s'associer aux protéines induisant des réponses cellulaires. Le métal peut ensuite conférer au complexe, en outre des propriétés d'interactions, de la réactivité. Celle-ci peut être hydrolytique (catalysée par l'acidité de Lewis du métal), une réaction rédox ou une photoréaction. Les complexes interagissent avec les biomolécules principalement de façon non covalente : empilement π - π sur ou entre des groupes hétérocycliques aromatiques comme les bases nucléiques (intercalation) ou certains résidus hydrophobes (protéines), liaisons hydrogènes et interactions de van der Waals ainsi que pont salin (squelette polyphosphate anionique de l'ADN et chaînes latérales d'acides aminés).

De nombreux complexes salen sont connus pour couper efficacement l'ADN.^{55–67} La coupure est induite par ajout de H₂O₂ ou d'ascorbate aux complexes de cuivre. Il en résulte la

⁵⁰ Blake, A. B.; Chipperfield, J. R.; Hussain, J. W.; Paschke, R.; Sinn, E. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1125–1129.

⁵¹ Abe, Y.; Nakazima, N.; Tanase, T.; Katano, S.; Mukai, H.; Ohta, K. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2007**, *466*, 129–147.

⁵² Abe, Y.; Akao, H.; Yoshida, Y.; Takashima, H.; Tanase, T.; Mukai, H.; Ohta, K. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 3147–3155.

⁵³ Chico, R.; Domínguez, C.; Donnio, B.; Coco, S.; Espinet, P. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5977–5983.

⁵⁴ Binnemans, K.; Lodewyckx, K.; Donnio, B.; Guillon, D. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1101–1105.

⁵⁵ Muller, J. G.; Paikoff, S. J.; Rokita, S. E.; Burrows, C. J. *J. Inorg. Biochem.* **1994**, *54*, 199–206.

⁵⁶ Gravert, D. J.; Griffin, J. H. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4837–4847.

⁵⁷ Shrivastava, H. Y.; Unni Nair, B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *279*, 980–983.

⁵⁸ Khan, N. H.; Pandya, N.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Agrawal, S.; Bajaj, H. C.; Pandya, J.; Gupte, A. *Spectrochim. Acta. A.* **2009**, *74*, 113–119.

⁵⁹ Peng, B.; Zhou, W.-H.; Yan, L.; Liu, H.-W.; Zhu, L. *Transit. Met. Chem.* **2009**, *34*, 231–237.

⁶⁰ Rabindra Reddy, P.; Shilpa, A. *Chem. Biodivers.* **2011**, *8*, 1245–1265.

⁶¹ Jeslin Kanaga Inba, P.; Annaraj, B.; Thalamuthu, S.; Neelakantan, M. *Spectrochim. Acta. A.* **2013**, *104*, 300–309.

⁶² Routier, S.; Vezin, H.; Lamour, E.; Bernier, J. L.; Catteau, J. P.; Bailly, C. *Nucleic Acids Res.* **1999**, *27*, 4160–4166.

⁶³ Routier, S.; Joanny, V.; Zaparucha, A.; Vezin, H.; Catteau, J.; Bernier, J.; Bailly, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 863–868.

⁶⁴ Kou, Y.; Tian, J.; Li, D.; Gu, W.; Liu, X.; Yan, S.; Liao, D.; Cheng, P. *Dalton Trans.* **2009**, 2374–2382.

⁶⁵ Muller, J. G.; Anne, L.; Paikoff, S. J.; Duarte, V.; Tang, N.; Perez, R. J.; Rokita, S. E.; Burrows, C. J.; Uni, S.; York, N.; Brook, S. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *186*, 761–774.

⁶⁶ Mandal, S. S.; Kumar, N. V.; Varshney, U.; Bhattacharya, S. *J. Inorg. Biochem.* **1996**, *63*, 265–272.

formation de radicaux $\text{HO}^\bullet$ responsables de l'activité de coupure. Dans cette thématique, nous pouvons citer une étude comparative récente de complexes salphen et salen dinucléaires de Cu^{II} synthétisés par Reddy et Shilpa,⁶⁰ qui s'intercalent dans l'ADN et provoquent une coupure oxydative. Le complexe salphen se lie et coupe l'ADN de manière plus efficace que le complexe salen à cause de la présence d'un cycle phényle aromatique qui pourrait être impliqué dans des interactions π - π supplémentaires avec les bases de l'ADN. Dans une autre étude, il a été montré que le même type de complexe salen pourrait s'associer au protéasome, induisant l'apoptose des cellules.^{68,69} Dans le contexte des acides nucléiques, l'activité des métallo-salen ne se réduit pas à l'intercalation et à la coupure de l'ADN duplex mais concerne aussi la stabilisation d'édifices tels que les G-quadruplexes.⁷⁰ Une partie de ce travail de thèse est dédiée à ce sujet et sera traité en détail dans la partie 3 et dans le chapitre 3.

1.2.6 Biomimétisme pro-radicalaire

Afin de mieux comprendre et reproduire l'activité catalytique des enzymes, de nombreux chercheurs ont développé une approche biomimétique.

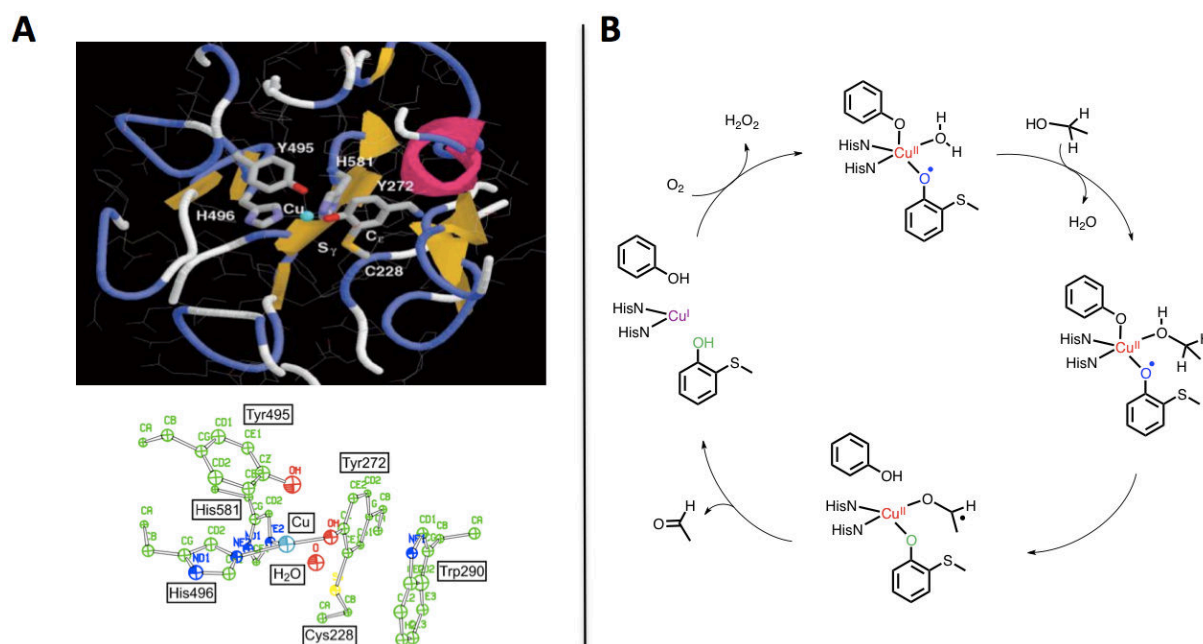


Figure 5 : A) Site actif de la GO inactive : structure cristallographique. Site actif de $\text{Cu}(\text{II})$ avec la liaison covalente entre la Tyr-272 et la Cys-228 en rouge.⁷¹ B) Cycle catalytique de la GO.

⁶⁷ Mandal, S. S.; Varshney, U.; Bhattacharya, S. *Bioconj. Chem.* **1997**, 8, 798–812.

⁶⁸ Zhang, X.; Bi, C.; Fan, Y.; Cui, Q.; Chen, D.; Xiao, Y.; Dou, Q. P. *Int. J. Mol. Med.* **2008**, 22, 677–682.

⁶⁹ Daniel, K. G.; Gupta, P.; Harbach, R. H.; Guida, W. C.; Dou, Q. P. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, 67, 1139–1151.

⁷⁰ Parkinson, G. N.; Lee, M. P. H.; Neidle, S. *Nature* **2002**, 417, 876–880.

Dans notre laboratoire, l'un des thèmes est la synthèse de mimes de la Galactose Oxydase (GO), une métalloenzyme à cuivre capable d'oxyder une large gamme d'alcools primaires avec O_2 en aldéhyde correspondant et H_2O_2 . Le site actif de l'enzyme comprend un radical tyrosinyle (phénoxyle) coordonné à un ion Cu^{II} . L'oxydation de l'alcool se fait par une réaction coopérative de transfert à deux électrons (Figure 5) impliquant le radical phénoxyle.⁷¹⁻⁷⁵

Les complexes salen constituent les mimes de GO les plus utilisés :⁷⁶ le ligand possède deux phénolates coordonnés donc deux unités pro-phénoxyles comme l'enzyme. Le succès des salen dans cette thématique réside dans la facilité à moduler les propriétés électroniques des phénolates, tout comme l'encombrement et la géométrie autour du centre métallique.

⁷¹ Branchaud, B. P.; Montague-Smith, M. P.; Kosman, D. J.; McLaren, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 798–800.

⁷² Whittaker, M. M.; Ballou, D. P.; Whittaker, J. W. *Biochemistry* **1998**, *37*, 8426–8436.

⁷³ Whittaker, M. M.; Whittaker, J. W. *Biochemistry* **2001**, *40*, 7140–7148.

⁷⁴ Wachter, R. M.; Branchaud, B. P. *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1384*, 43–54.

⁷⁵ Whittaker, J. W. *Arch. Biochem. Biophys.* **2005**, *433*, 227–239.

⁷⁶ Thomas, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2007, 2379–2404.

Partie 2. Radicaux phénoxyles

2.1 Historique

Le terme de radical « phénoxyle » a été employé pour la première fois en 1914 par Pummerer⁷⁷ pour désigner des espèces impliquées dans l'oxydation de naphthols et phénanthrols. Le radical 2,4,6-tri-*tert*-butylphénoxyle, décrit en 1953 par Cook et Müller, fait partie des premiers radicaux phénoxyles stables.^{78,79} Le mot « stable » signifie une espèce isolable et manipulable sans précaution particulière.⁸⁰

La première structure par diffraction des rayons X d'un radical phénoxyle a été publiée en 1969 par D. Williams (radical galvinoxyl).⁸¹ Cependant, la basse résolution ne permettait pas de visualiser de façon précise les changements structuraux associés à l'oxydation. C'est seulement 40 ans après, en 2008, que la première structure par diffraction des rayons X à haute résolution a été déterminée pour le radical tri-*tert*-butylphénoxyle.⁸²

Au début des années 70, l'équipe de Reichard a montré que des radicaux phénoxyles pouvaient être produits sur la chaîne latérale phénolique d'une tyrosine (radical tyrosyl) et être impliqués dans des processus biologiques.⁸³ Cette hypothèse fut largement vérifiée par la suite et de nombreux autres systèmes biologiques impliquant ces radicaux tyrosyls ont été décrits.^{84,85} La caractérisation du site actif de la Galactose Oxydase en 1990 a permis de montrer que ces radicaux pouvaient également se trouver coordonnés à un ion métallique dans une protéine.^{86,87}

Afin de mieux comprendre cette association, les chimistes ont par la suite développé un grand nombre de complexes impliquant des radicaux phénoxyles coordonnés, en particulier basés sur la charpente salen.^{76,88,89} Fait intéressant, des radicaux phénoxyles coordonnés furent détectés dès la fin des années 80 lors d'investigations sur des complexes salen de Ni^{II} oxydés

⁷⁷ Pummerer, R.; Frankfurter, F. *Chem. Ber.* **1914**, 47, 2957–2973.

⁷⁸ Cook, C. D.; Woodworth, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 6242–6244.

⁷⁹ Müller, E.; Ley, K. *Chem. Ber.* **1954**, 87, 922–934.

⁸⁰ Altwicker, E. R. *Chem. Rev.* **1967**, 67, 475–531.

⁸¹ Williams, D. E. *Mol. Phys.* **1968**, 16, 145–151.

⁸² Manner, V. W.; Markle, T. F.; Freudenthal, J. H.; Roth, J. P.; Mayer, J. M. *Chem. Commun.* **2008**, 246, 256–258.

⁸³ Ehrenberg, A.; Reichard, P. *J. Biol. Chem.* **1972**, 247, 3485–3488.

⁸⁴ Pierre, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 251–257.

⁸⁵ Stubbe, J.; van der Donk, W. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 705–762.

⁸⁶ Borman, C. D.; Saysell, C. G.; Sokolowski, A.; Twitchett, M. B.; Wright, C.; Sykes, A. G. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 190–192, 771–779.

⁸⁷ Whittaker, J. W. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2347–2363.

⁸⁸ Krüger, H. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1999**, 38, 627–631.

⁸⁹ Itoh, S.; Taki, M.; Fukuzumi, S. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 198, 3–20.

à un électron. Bien que le signal RPE indiquait que le produit majoritaire était un complexe radical- Ni^{II} , il fut cependant attribué à une impureté paramagnétique résultant de la décomposition d'un complexe de Ni^{III} .^{90,91} C'est en 1993 que Wieghardt *et al.* ont décrit clairement la formation d'un complexe radical phénoxye lors d'oxydations chimiques et photochimiques d'un complexe comportant l'entité Fe^{III} -phénolate.⁹² La première structure par diffraction des rayons X d'un complexe comportant un radical phénoxye coordonné a été publiée trois ans plus tard par la même équipe et il s'agit d'un complexe de Cr^{III} .⁹³ Par la suite, de nombreux complexes comportant des phénoxyes coordonnés ont été décrits avec divers métaux tels que Ni^{II} , Fe^{III} , Ga^{III} , Cu^{II} , Co^{II} , Pd^{II} et Pt^{II} .^{15,76,89,94–100}

2.2 Salen pro-radicalaires

2.2.1 Structure électronique et stabilisation

Les radicaux phénoxyes sont déficitaires en électrons, ce qui les rend réactifs et donc instables. Une stratégie visant à les stabiliser a donc été développée afin de permettre leur manipulation et leur caractérisation. Pour cela, il est nécessaire de considérer leur distribution électronique.

Le «trou» électronique des radicaux phénoxyes est souvent décrit comme localisé sur l'atome d'oxygène. Cependant cette représentation n'est pas tout à fait correcte. En réalité il est plus exact de prendre en compte les formes de résonance (Schéma 2-a). Il apparaît ainsi que la densité de spin n'est pas uniquement localisée sur l'oxygène mais qu'une partie importante se trouve sur les positions *ortho* et *para*.¹⁰¹ L'oxydation de phénolates non protégés en positions *ortho* et *para* conduit donc toujours à des dimères ou oligomères

⁹⁰ Castro, B. De; Freire, C. *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 5113–5119.

⁹¹ Pinho, D.; Gomes, P.; Freire, C.; Castro, B. De *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1483–1493.

⁹² Hockertz, J.; Steenken, S.; Wieghardt, J. K.; Hildebrandt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11222–11230.

⁹³ Sokolowski, A.; Bothe, E.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *Chem. Commun.* **1996**, 14, 1671–1672.

⁹⁴ Kochem, A.; Kanso, H.; Baptiste, B.; Arora, H.; Philouze, C.; Jarjayes, O.; Vezin, H.; Luneau, D.; Orio, M.; Thomas, F. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 10557–10571.

⁹⁵ Asami, K.; Takashina, A.; Kobayashi, M.; Iwatsuki, S.; Yajima, T.; Kochem, A.; van Gastel, M.; Tani, F.; Kohzuma, T.; Thomas, F.; Shimazaki, Y. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 2283–2293.

⁹⁶ Orio, M.; Jarjayes, O.; Kanso, H.; Philouze, C.; Neese, F.; Thomas, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4989–4992.

⁹⁷ Storr, T.; Wasinger, E. C.; Pratt, R. C.; Stack, T. D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 119, 5290–5293.

⁹⁸ Shimazaki, Y.; Stack, T. D. P.; Storr, T. *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 8383–8392.

⁹⁹ Shimazaki, Y. *Adv. Mater. Phys. Chem.* **2013**, 3, 60–71.

¹⁰⁰ Shimazaki, Y.; Yamauchi, O. *Indian J. Chem.* **2011**, 50, 383–394.

¹⁰¹ Thomas, F. In *Stable Radicals. Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds*; **2010**; pp. 281–316.

(Schéma 2-b). Afin de stabiliser les radicaux phénoxyles il est donc nécessaire de protéger ces positions.^{102,103}

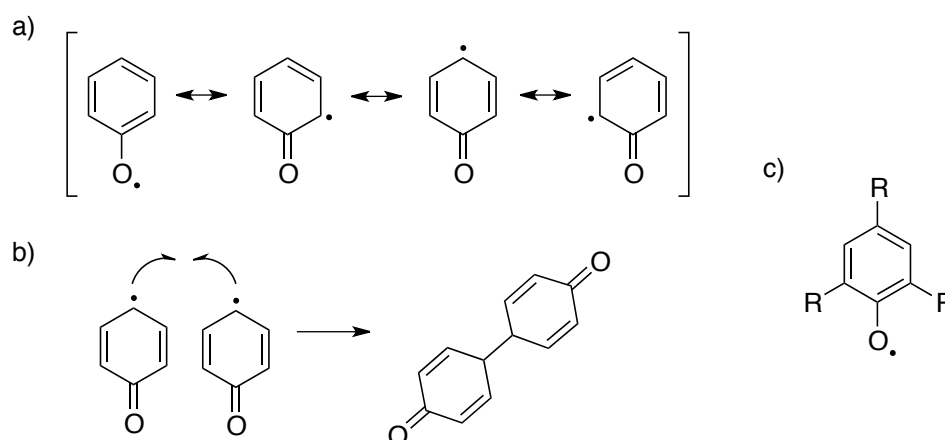


Schéma 2 : a) Formes de résonance des radicaux phénoxyles, b) dimérisation en *para* du phénol, c) sites de protection *ortho* et *para* du radical phénoxyle.

Une fois que l'on connaît les positions permettant la stabilisation du radical (Schéma 2-c), il est important de bien choisir la fonction à utiliser. En effet, les substituants doivent être capables de compenser efficacement le déficit électronique par effet inductif et/ou mésomère. Différentes fonctions procurent une bonne stabilité au radical : les hétéroatomes substitués (-OR, -NR₂, -SR), les groupements aromatiques mais aussi les groupements alkyles stériquement encombrés comme le *tert*-butyl. De plus, ces substituants électrodonneurs vont favoriser l'oxydation du phénol par abaissement du potentiel d'oxydation.^{104–106} Le groupement *tert*-butyl est très utilisé car de nombreux précurseurs sont commercialement disponibles. Les archétypes de ligands salen pro-radicalaires sont représentés sur la figure 6.

¹⁰² Zurita, D.; Gautier-luneau, I.; Ménage, S.; Pierre, J.; Saint-Aman, E. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1997**, 2, 46–55.

¹⁰³ Shimazaki, Y.; Huth, S.; Hirota, S.; Yamauchi, O. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, 331, 168–170.

¹⁰⁴ Philibert, A.; Thomas, F.; Philouze, C.; Hamman, S.; Saint-Aman, E.; Pierre, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3803–3812.

¹⁰⁵ Michel, F.; Thomas, F.; Hamman, S.; Saint-Aman, E.; Bucher, C.; Pierre, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4115–4125.

¹⁰⁶ Chiang, L.; Kochem, A.; Jarjayes, O.; Dunn, T. J.; Vezin, H.; Sakaguchi, M.; Ogura, T.; Orio, M.; Shimazaki, Y.; Thomas, F.; Storr, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 14117–24147.

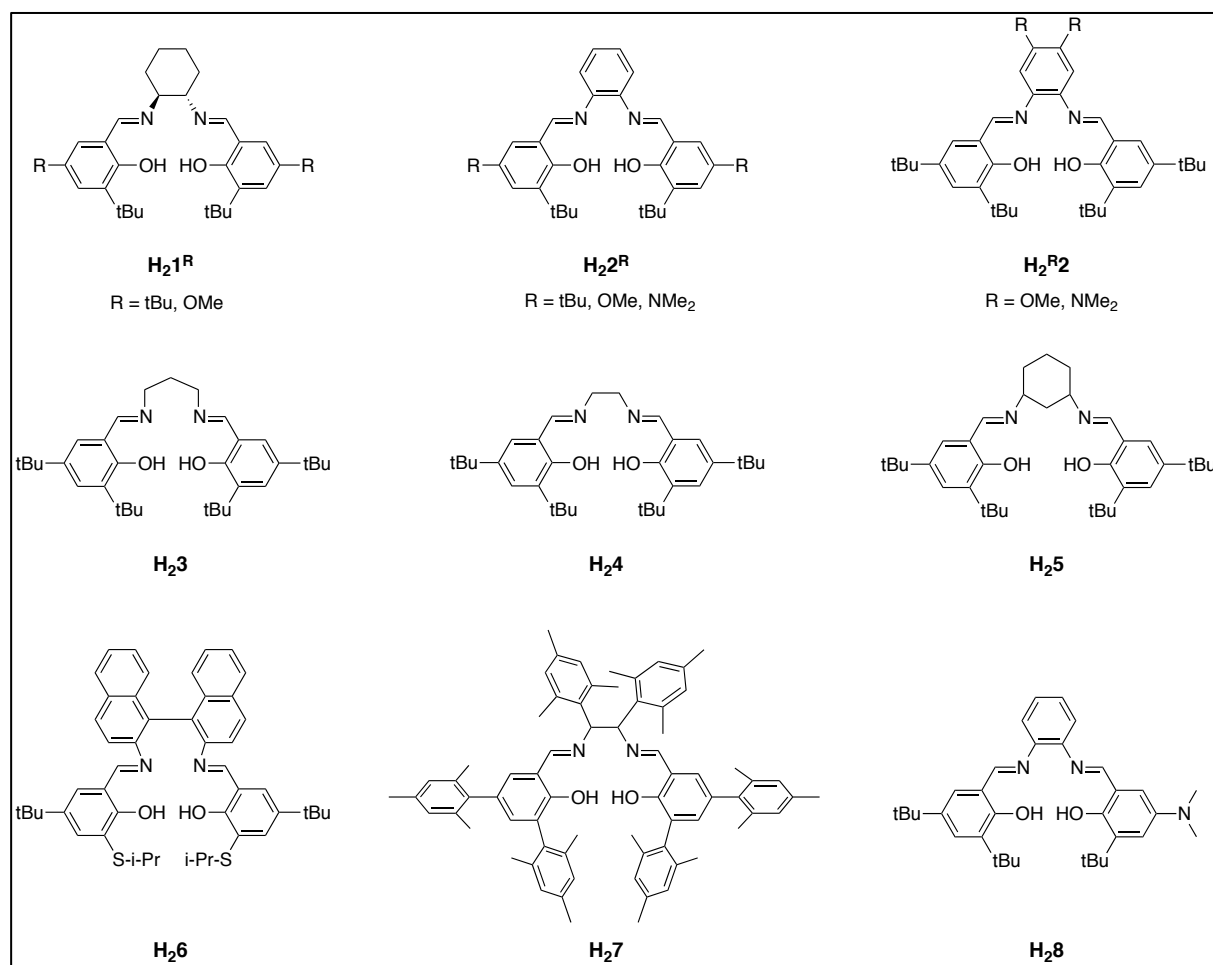


Figure 6 : Ligands salen représentatifs.

2.2.2 Aspect pro-radicalaire des ligands salen libres

Les salen forment une famille de composés pro-radicalaires qui comportent deux sites d'oxydation potentiels : les phénols et le pont s'il est aromatique.

La courbe de voltamétrie cyclique (CV) du ligand H_2L^{tBu} (Figure 6) présente deux vagues d'oxydations monoélectriques quasi-réversibles. H_2L^{tBu} s'oxyde donc en un radical phénoxyyle dans lequel l'atome d'oxygène est en liaison hydrogène avec un groupement iminium (processus PCET, Figure 7-a).¹⁰⁷ L'espèce oxydée à un électron est colorée et montre une bande fine autour des 400 nm caractéristique de transitions π - π^* d'un radical phénoxyyle (généralement observée dans la gamme 400 - 470 nm).^{96,108} Enfin, l'espèce oxydée est paramagnétique et son spectre RPE comporte un signal isotrope centré à $g_{iso} = 2.005$.^{109,110}

¹⁰⁷ Thomas, F.; Jarjayes, O.; Duboc, C.; Philouze, C.; Saint-aman, E.; Pierre, J. *Dalton Trans.* **2004**, 2662–2669.

¹⁰⁸ Radziszewski, J. G.; Gil, M.; Gorski, A.; Spanget-Larsen, J.; Waluk, J.; Mróz, B. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 9733–9738.

¹⁰⁹ Bresgunov, A. Y.; Dubinsky, a. a.; Poluektov, O. G.; Lebedev, Y. S.; Prokof'ev, I. *Mol. Phys.* **1992**, *75*, 1123–1131.

¹¹⁰ Benisvy, L.; Bittl, R.; Bothe, E.; Garner, C. D.; McMaster, J.; Ross, S.; Teutloff, C.; Neese, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5314–5317.

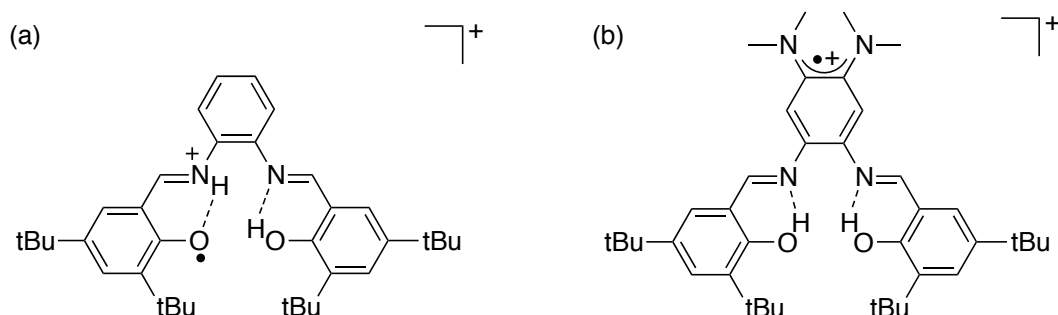


Figure 7 : Structure de a) un ligand salen H_21^{tBu} oxydé sur le phénol : radical phénoxy ;¹⁰⁷ b) un ligand salen $H_2^{NMe2}1$ oxydé sur le pont aromatique : radical organique.¹¹¹

L'existence d'un deuxième site d'oxydation a été rapportée plus récemment et concerne la charpente salophen.¹¹¹ L'incorporation sur le pont aromatique de deux groupements électrodonneurs diméthylamino ($-NMe_2$), a permis de baisser suffisamment le potentiel d'oxydation du pont pour accéder à trois états d'oxydation. Le produit monooxydé est un radical délocalisé sur les deux fonctions $-NMe_2$ du pont (Figure 7-b). Cette délocalisation peut être mise en évidence par RPE : le spectre de l'espèce radicalaire ($S=1/2$) est centré à $g_{iso} = 2.004$, mais présente dans ce cas un éclatement hyperfin dû à l'interaction du spin électronique avec les deux azotes et des hydrogènes. Le produit doublement oxydé est diamagnétique avec un caractère iminobenzoquinone du pont et une distribution de longueurs de liaison vinylique entre les deux $-NMe_2$.

La métallation des ligands salen modifie profondément leurs propriétés rédox. De plus, l'emploi d'un métal rédox actif ajoute de la complexité au système : non seulement cela augmente le nombre de sites potentiels d'oxydation, mais chaque ion métallique présente des préférences spécifiques en termes de géométrie et/ou de type de coordination. De plus, le solvant ou les contre-ions peuvent aussi influencer les propriétés rédox du complexe.

2.2.3 Métal rédox innocent : complexes salen de zinc

Le zinc est un métal rédox inactif ; ainsi l'oxydation d'un complexe salen de Zn^{II} ne peut avoir lieu que sur la charpente organique. En plus de cela, les complexes salen de Zn^{II} ne possèdent pas de bandes d'absorption caractéristiques dans la région du visible et ce métal est diamagnétique (d^{10}) donc silencieux en RPE.

¹¹¹ De Bellefeuille, D.; Askari, M. S.; Lassalle-Kaiser, B.; Journaux, Y.; Aukauloo, A.; Orio, M.; Thomas, F.; Ottenwaelde, X. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 12796–12804.

Le complexe salen $[\text{Zn}^{\text{II}}(2^{\text{tBu}})(\text{EtOH})]$ (Figure 8) présente deux vagues d'oxydations monoélectriques et réversibles ($E^1_{1/2} = 0.45 \text{ V}$, $E^2_{1/2} = 0.67 \text{ V}$ vs. Fc^+/Fc) dans sa CV, attribuées à l'oxydation successive des deux phénolates.¹¹² Après électrolyse à un électron, le complexe $[\text{Zn}^{\text{II}}(2^{\text{tBu}})^{\bullet}(\text{EtOH})]^+$ est obtenu et son spectre RPE présente un signal intense à $g_{\text{iso}} = 2.005$. La valeur de g est typique d'un radical phénoxy coordonné à l'ion diamagnétique Zn^{II} . Enfin, un changement important de couleur est observé, la solution virant au vert intense lors de l'électrolyse. Le spectre UV-vis de $[\text{Zn}^{\text{II}}(2^{\text{tBu}})^{\bullet}(\text{EtOH})]^+$ est caractérisé par une transition intense à 430 nm ($12380 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), un épaulement à 539 nm ($820 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et des bandes plus larges à 831 nm ($940 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et 960 nm ($940 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) toutes attribuées à des transitions $\pi-\pi^*$ du radical phénoxy.

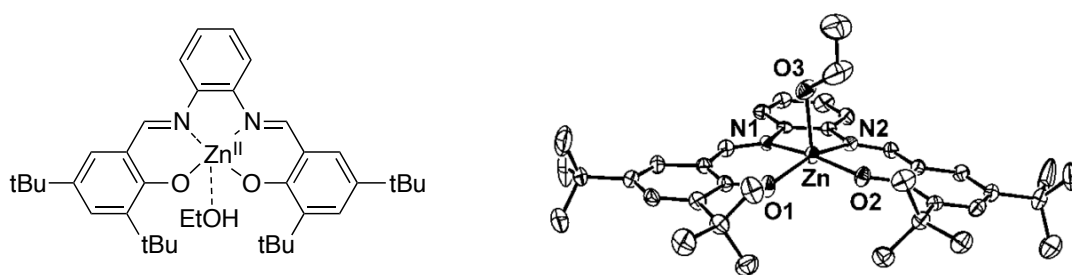


Figure 8 : $[\text{Zn}^{\text{II}}(2^{\text{tBu}})(\text{EtOH})]$ et sa structure cristallographique par diffraction des RX.¹¹²

Ces résultats montrent de manière irréfutable que l'activité redox d'un salen métallé peut être centrée sur le ligand. De plus, les espèces radicalaires (phénoxyes) sont suffisamment stables pour être caractérisées, du fait de la substitution des phénols en positions *ortho* et *para* par des groupements électrodonneurs et encombrant (*tert*-butyles).

2.2.4 Métaux rédox actifs : métallo-salen de nickel, cuivre, manganèse et fer

L'utilisation de métaux rédox actifs complexifie l'élucidation de la structure électronique des complexes salen oxydés (Schéma 3). Dans cette partie nous nous intéresserons plus particulièrement au nickel, cuivre, manganèse et fer, car ils ont fait l'objet de ce travail.

¹¹² Rotthaus, O.; Jarjays, O.; Thomas, F.; Philouze, C.; Saint-Aman, E.; Pierre, J.-L. *Dalton Trans.* **2007**, 889–895.

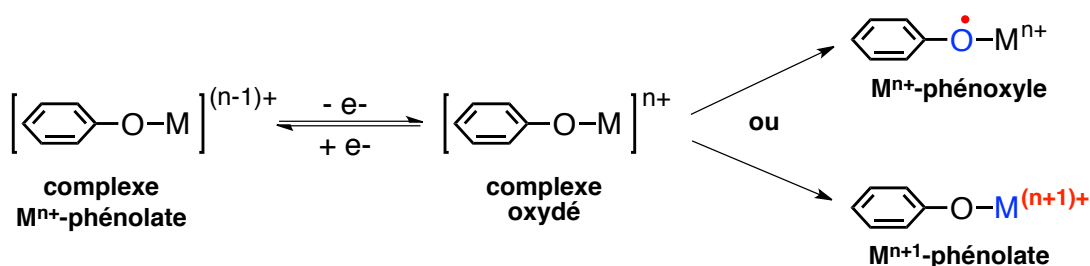


Schéma 3 : Sites d'oxydation potentiels de complexes métallo-salen.

2.2.4.1 Complexes salen de Ni

Le nickel est un métal rédox actif qui se trouve le plus généralement sous les degrés d'oxydation (+II) d^8 ou (+III) d^7 . Dans son premier état d'oxydation, le nickel peut être soit paramagnétique (octaédrique), soit diamagnétique (plan carré). Dans un complexe salen (tétradentate), le nickel est exclusivement diamagnétique.

L'équipe de Y. Shimazaki a montré dès 2003 que l'oxydation du complexe plan carré $[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})]$ pouvait conduire à un radical phénoxy ($S = 1/2$) coordiné à un Ni^{II} bas spin.¹¹³ Cet état radicalaire a été confirmé quatre ans plus tard par la résolution de la structure par diffraction des RX de l'espèce $[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})^{\bullet}]^+$.⁹⁷ Cette structure a de plus montré que le radical phénoxy était entièrement délocalisé sur le ligand (Figure 9-A) et que le complexe était un composé à valence mixte de classe III selon Robin Day.

Un « tautomérisme de valence » entre les états Ni^{II} -phénoxy et Ni^{III} -phénolate a été proposé en fonction du solvant et/ou de la température (Figure 9-B).^{113,114} Un solvant coordinant (DMF, pyridine) favorisera la forme Ni^{III} -phénolate alors qu'un solvant non coordinant (CH_2Cl_2) stabilisera la forme Ni^{II} -phénoxy. Ce phénomène peut être facilement visualisé par spectroscopie RPE. En effet, le spectre RPE d'un complexe salen- Ni^{III} présente un signal anisotrope avec des valeurs de $g_{\perp} \approx 2.2$ et $g_{\parallel} \approx 2.0$ alors que la forme Ni^{II} -phénoxy se caractérise par un signal isotrope à une valeur de g proche de 2.^{3,15,100,106}

¹¹³ Shimazaki, Y.; Tani, F.; Fukui, K.; Naruta, Y.; Yamauchi, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10512–10513.

¹¹⁴ Rotthaus, O.; Jarjayes, O.; Thomas, F.; Philouze, C.; Perez Del Valle, C.; Saint-Aman, E.; Pierre, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2293–2302.

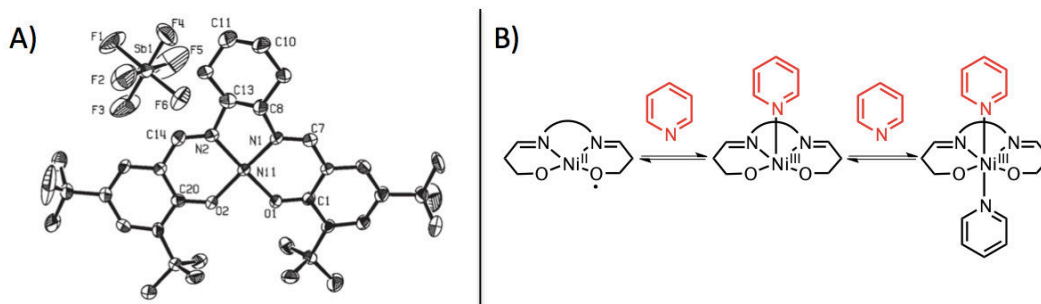


Figure 9 : A) Structure par diffraction des RX de $[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})]^+$.⁹⁷ B) Conversion Ni^{II} -phénoxyle $\leftrightarrow$ Ni^{III} -phénolate par ajout de pyridine.

De récentes études ont permis de mettre en évidence le rôle des groupements en *para* du phénol sur l'oxydation et la délocalisation du radical phénoxyle formé.^{3,106} Plus les phénols sont enrichis en électron, plus l'oxydation va être facile (potentiel phénoxyle/phénolate bas). Les potentiels d'oxydations sont ainsi de $E_{1/2} = 0.37$ V pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})]$ et $E_{1/2} = -0.24$ V pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{NMe2}})]$. De plus, le caractère métallique de la SOMO (orbitale moléculaire simplement occupée) décroît dans l'espèce radicalaire correspondante lorsque les substituants sont fortement électrodonneurs. Ce phénomène peut être de nouveau visualisé par RPE. Une diminution de la valeur de g_{iso} est en effet observée lorsque les substituants en *para* sont plus électrodonneurs ($[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})]$ $g_{\text{iso}} = 2.045$; $[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{NMe2}})]$ $g_{\text{iso}} = 2.005$).¹⁰⁶

Enfin, une corrélation a été mise en évidence entre la localisation du radical et le pouvoir électrodonneur des substituants en *para* des phénolates. La classification de Robin Day permet d'estimer le degré de délocalisation dans des systèmes où la valence mixte est portée par le ligand,^{115,116} et où le couplage électronique se fait grâce à un ion métallique.^{3,117,118} Un système totalement localisé est un système de classe I ; un système partiellement délocalisé appartient à la classe II et un système totalement délocalisé est dit de classe III. Ces trois classes peuvent être mises en évidence grâce à la spectroscopie proche infra rouge (NIR) : les systèmes de classe I ne possèdent pas de bande dans le domaine du proche IR, ceux de classe II présentent une bande large et peu intense dans le proche IR et enfin les systèmes de classe III se caractérisent par une bande fine et intense dans ce domaine. Les complexes salen de nickel appartiennent en général aux classes II et III.

¹¹⁵ Cotton, F. A.; Hush, N. S. *Prog. Inorg. Chem.* **2007**, 8, 391.

¹¹⁶ Nelsen, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 581–588.

¹¹⁷ Chaudhuri, P.; Verani, C. N.; Bill, E.; Bothe, E.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2213–2223.

¹¹⁸ Lu, C. C.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Bothe, E.; Wieghardt, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3181–3197.

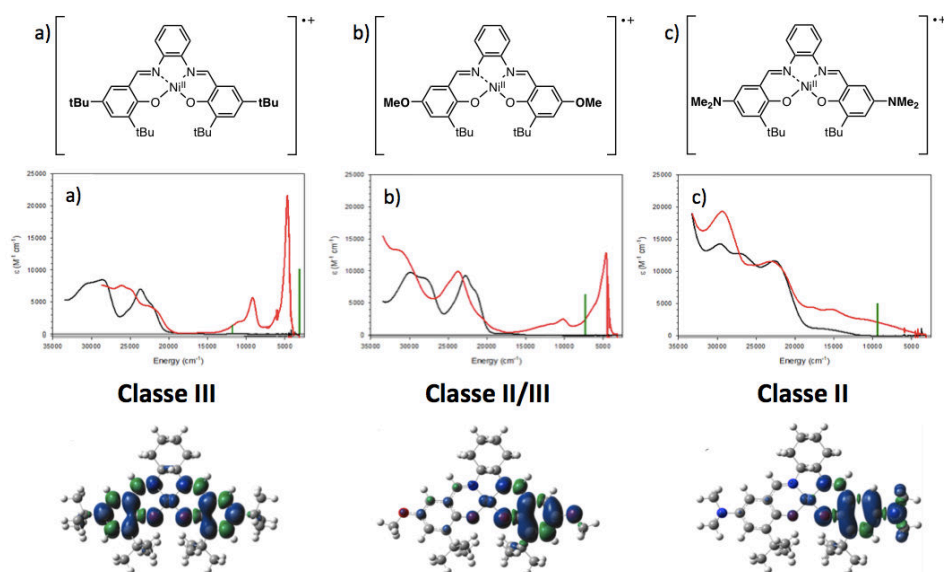


Figure 10 : Spectres proche IR et densité de spin calculée pour les complexes monooxydés a) $[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})]^+$, b) $[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{OMe}})]^+$ et c) $[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{NMe}_2})]^+$.¹⁰⁶

Dans les complexes contenant des substituants fortement électrodonneurs $-\text{NMe}_2$ le radical est localisé sur un des deux cycles phénoliques (classe II). En revanche, la SOMO est totalement délocalisée sur les deux cycles aromatiques lorsque le substituant *para* est un groupement *tert*-butyle (classe III). Dans le cas du substituant $-\text{OMe}$, le complexe radicalaire est un composé intermédiaire de classe II/III. Cette différence est largement mise en évidence par spectroscopie d'absorption proche IR (Figure 10). Le complexe $[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})]^+$ présente une absorption très intense ($\epsilon = 21700 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) à basse énergie (2130 nm) (Figure 10-a) correspondant à une transition IVCT (Inter Valence Charge Transfer). En comparaison, le complexe $[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{NMe}_2})]^+$ ne présente qu'un épaulement peu intense ($\epsilon = 2550 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) à une énergie plus élevée (910 nm) (Figure 10-c).¹⁰⁶

2.2.4.2 Complexes salen de cuivre

Le cuivre est un métal rédox actif qui se trouve en général aux degrés d'oxydation (+I) d^{10} , (+II) d^9 et (+III) d^8 . Dans son état d'oxydation (+II), le cuivre est paramagnétique et le plus souvent en géométrie plan carré. Tout comme pour les complexes de nickel, les complexes salen- Cu^{II} peuvent être oxydés soit au niveau du métal soit au niveau du ligand. Il est intéressant de rappeler ici que les premiers complexes de salen radicalaires décrits furent des complexes de cuivre il y a une vingtaine d'années (en 1996).¹¹⁹

¹¹⁹ Wang, Y.; Stack, T. D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13097–13098.

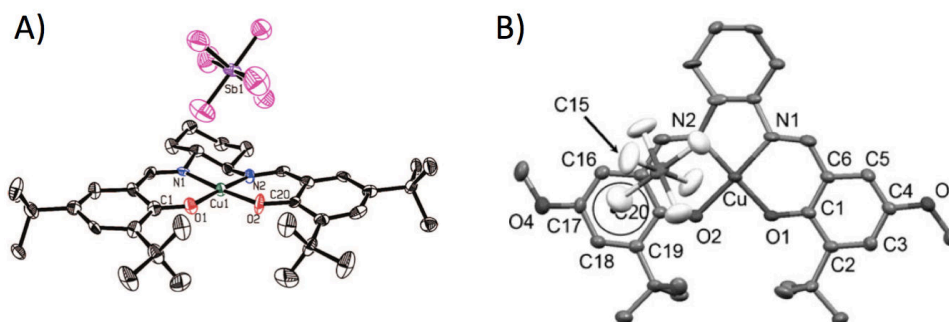
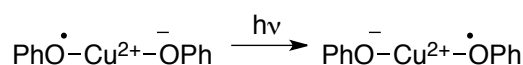


Figure 11 : Structure cristallographique par diffraction des RX des complexes monooxydés A) $[\text{Cu}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})]^+$ ¹²⁰ et B) $[\text{Cu}^{\text{II}}(1^{\text{OMe}})]^+$ ⁹⁶.

Un très grand nombre de complexes salen de cuivre a été synthétisé dans le but de modéliser le site de la GO.^{95,107,121,122} Nous nous limiterons ici aux complexes pour lesquels des structures par diffraction des RX sont disponibles pour les formes oxydées (Figure 11).^{96,120} Le complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})]^+$ a été décrit en 2003.¹²¹ Il s'agit du premier complexe pour lequel des données proche infra rouge ont été reportées : il présente des bandes de forte intensité à 570 et 1750 nm. Cette dernière est attribuée à un transfert de charge LLCT (Ligand-to-Ligand Charge Transfer) phénolate-phénoxy, mettant en évidence le caractère radicalaire du complexe :



La structure par diffraction des RX de ce complexe a été publiée cinq ans plus tard (Figure 11-A) ainsi que les données de magnétisme. Les deux techniques montrent que le composé oxydé est un complexe de Cu^{III} et sont donc en désaccord avec la structure électronique radicalaire proposée initialement. Ces données contradictoires ont été rationalisées en considérant l'existence d'un équilibre dépendant de la température entre les espèces $[\text{Cu}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})]^+$ ($S_{\text{tot}} = 1$) et $[\text{Cu}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^+$ ($S_{\text{tot}} = 0$) (Schéma 4).¹²⁰

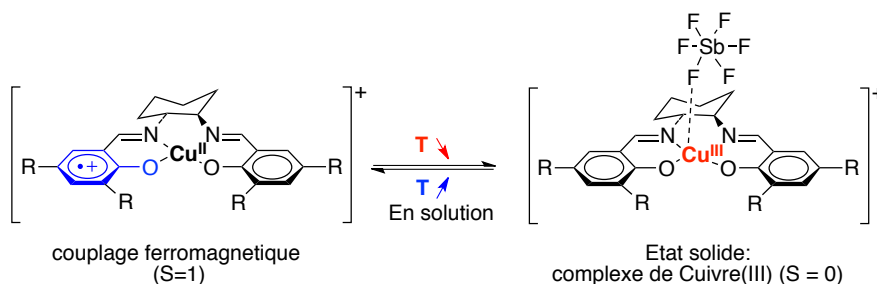


Schéma 4 : Équilibre entre les deux formes oxydées $[\text{Cu}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})]^+$ et $[\text{Cu}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^+$ en fonction de la température.

¹²⁰ Pratt, R. C.; Stack, T. D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8716–8717.

¹²¹ Sylvestre, I.; Wolowska, J.; Kilner, C. a; McInnes, E. J. L.; Halcrow, M. a *Dalton Trans.* **2005**, 3241–3249.

¹²² Storr, T.; Verma, P.; Pratt, R. C.; Wasinger, E. C.; Shimazaki, Y.; Stack, T. D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15448–15459.

Sous sa forme dioxydée, le complexe est diradicalaire.¹⁰⁷ Son spectre RPE en bande X présente un signal caractéristique d'un état de spin ($S_{\text{tot}} = 3/2$), qui indique un couplage ferromagnétique dominant entre le spin du Cu^{II} et chaque radical.

La structure par diffraction RX de $[\text{Cu}^{\text{II}}(2^{\text{OMe}})]^+$, qui est aussi la première publiée pour un salen radicalaire de Cu, a été reportée en 2010 (Figure 11-B).⁹⁶ Plusieurs différences notoires ont été identifiées par rapport à $[\text{Cu}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})]^+$: il existe en particulier des déformations quinoïdes dans un des cycles aromatiques, démontrant sans ambiguïté la présence d'un radical phénoxy. De plus, il n'y a pas d'effet de la température sur la structure électronique du complexe, contrairement à $[\text{Cu}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})]^+$. Le complexe salphen $[\text{Cu}^{\text{II}}(2^{\text{OMe}})]^+$ a également été cristallisé et présente le même type de déformation quinoïde propre aux radicaux phénoxyes (Figure 12-B).⁹⁵

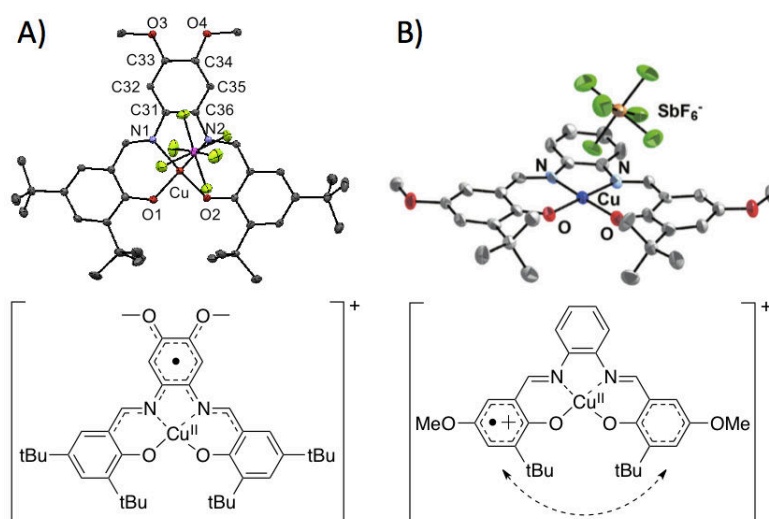


Figure 12 : Oxydation des complexes au niveau A) de l'espaceur aromatique pour $[\text{Cu}^{\text{II}}(2^{\text{OMe}})]^+$; B) du phénolate pour $[\text{Cu}^{\text{II}}(2^{\text{OMe}})]^+$.

Lorsque l'espaceur aromatique du salophen est enrichi en électrons (avec l'ajout de fonctions $-\text{OMe}$), un comportement singulièrement différent est observé. L'étude électrochimique du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(2^{\text{OMe}})]$ a montré l'implication de l'espaceur dans le processus rédox. De plus, la structure cristallographique par diffraction RX du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(2^{\text{OMe}})]^+$ a été obtenue et ne révèle pas de changement de longueurs de liaisons associé à l'oxydation des phénolates. C'est une déformation quinoïde de l'espaceur qui est le point marquant de cette structure (Figure 12-A).² Ces résultats confirment donc la formation d'un complexe Cu^{II} -radical π et démontrent pour la première fois que le pont peut être électroactif.²

Fait intéressant, les études de chimie théorique montrent que les complexes de Cu^{III} et Cu^{II} -radical sont presque isoénergétiques et donc que la forme Cu^{III} pourrait également être accessible dans ce cas.

2.2.4.3 Complexes salen de manganèse

L'ion manganèse adopte des degrés d'oxydation compris entre (+II), (+III) à (+IV) dans les complexes salen sur une gamme usuelle de potentiels. Le degré d'oxydation (+III) est le plus stable et induit généralement une géométrie pyramide à base carrée autour du métal, avec un contre-ion ou une molécule de solvant coordonné en position apicale.

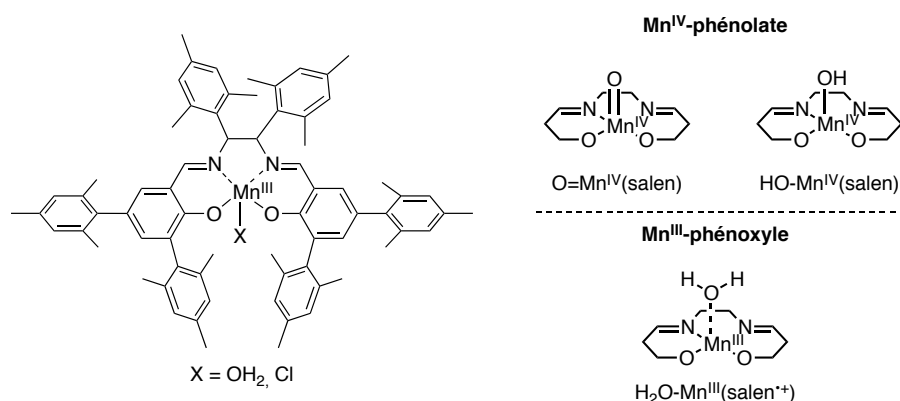


Figure 13 : Structure du complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}(7)\text{X}]$ et ses trois intermédiaires d'oxydation.¹²³

Dans le but de comprendre la relation structure-réactivité dans les réactions catalytiques d'époxydation avec le complexe de Jacobsen (Partie 1.2.1), Fujii *et al.* ont synthétisé en 2008 deux complexes salen- Mn^{III} ($[\text{Mn}^{\text{III}}(7)\text{Cl}]$ et $[\text{Mn}^{\text{III}}(7)\text{H}_2\text{O}]$) comportant des phénolates protégés en position *ortho* et *para*.¹²³ L'oxydation de ces complexes a conduit aux trois espèces suivantes : $\text{O}=\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{salen})$, $\text{HO}-\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{salen})$, et $\text{H}_2\text{O}-\text{Mn}^{\text{III}}(\text{salen}^{\bullet+})$ (Figure 13) qui ont été identifiées par spectroscopie UV-vis essentiellement. Trois ans plus tard, la même équipe a publié une étude sur des complexes salen Mn^{III} symétriques et asymétriques dans lesquels le site d'oxydation est centré uniquement sur le ligand (Figure 14).¹²⁴ Le spectre RPE du complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})(\text{OTf})_2]^+$ possède deux signaux à $g_{\text{iso}} = 2.0$ et $g_{\text{iso}} = 5.3$ attribués à un système rhombique ($S = 3/2$) qui découle d'un couplage antiferromagnétique entre l'ion Mn^{III} et le radical phénoxy ($S = 1/2$) (Figure 14-b).

¹²³ Kurahashi, T.; Kikuchi, A.; Tosha, T.; Shiro, Y.; Kitagawa, T.; Fujii, H. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 1674–1686.

¹²⁴ Kurahashi, T.; Fujii, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8307–8316.

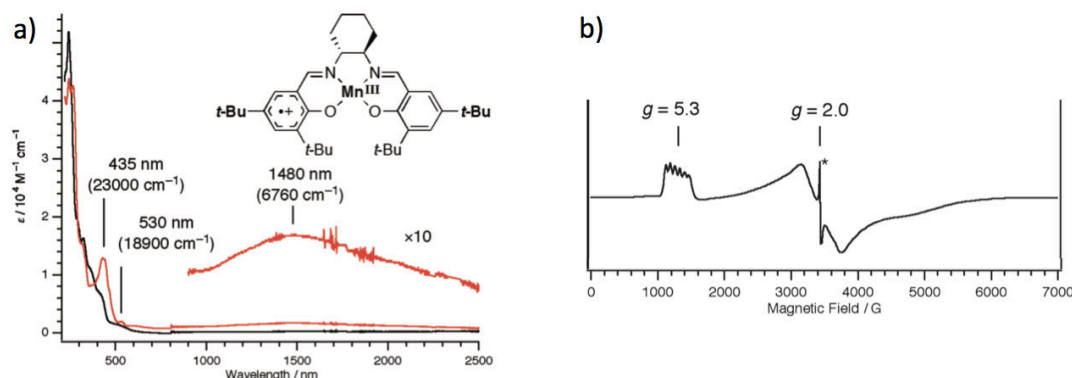


Figure 14 : Spectre UV-vis-proche IR et spectre RPE du complexe oxydé $[\text{Mn}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})^{\bullet}(\text{OTf})_2]^+$.¹²⁴

Les complexes $[\text{Mn}^{\text{III}}(1^{\text{OMe/tBu/Ph}})^{\bullet}(\text{OTf})_2]^+$ montrent tous une bande intense dans le visible à respectivement 455, 435 et 377 nm, attribuée à une transition $\pi-\pi^*$ d'un radical phénoxy (Figure 14-a).¹²⁵ Ces complexes présentent également une large bande dans le proche IR entre 1510 et 1270 nm ($\epsilon \approx 1400 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) qui en fait des systèmes à valence mixte de classe II selon Robin Day. Cette bande s'observe également dans les composés asymétriques, démontrant ainsi le caractère plutôt localisé du radical dans ces systèmes.

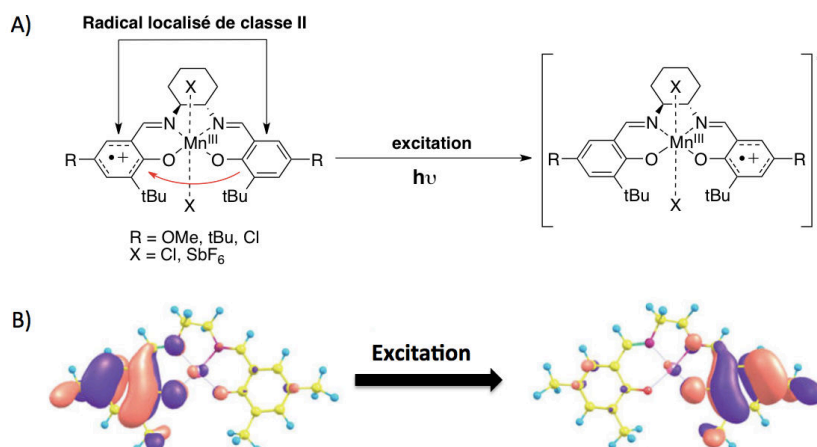


Schéma 5 : Transition dans le proche IR calculée par TD-DFT pour un salen de Mn^{III} .¹²⁶

La localisation du radical au sein de ces complexes est attribuée à la charge formelle (+III) du Mn qui conduirait à un écart énergétique trop important entre les orbitales rédox actives centrées sur le ligand et celles centrées sur le métal. La communication électronique entre les deux cycles aromatiques (la communication passe par les orbitales du métal) serait perturbée, conduisant à des systèmes de classe II. Une étude théorique a récemment confirmé ce caractère localisé du radical phénoxy dans ce type de complexes (Schéma 5).¹²⁶

¹²⁵ Hicks, R. G. *Stable Radicals. Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds*; **2010**; p. 606.

¹²⁶ Aono, S.; Nakagaki, M.; Kurahashi, T.; Fujii, H.; Sakaki, S. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10*, 1062–1073.

2.2.4.4 Complexes salen de fer

Au sein de complexes salen et dans la gamme usuelle de potentiel, le fer peut exister aux états rédox (+II), (+III), et (+IV), le plus stable étant le degré d'oxydation (+III). Dans un complexe salen de Fe^{III} , le métal se trouve en géométrie pyramide à base carrée : la position axiale est occupée par une molécule de solvant, un contre-ion (Cl^- , HO^- , $\text{EtO}^- \dots$) ou encore un oxo qui, dans ce cas, pontre les ions métalliques et conduit à des dimères. L'oxydation à un électron d'un complexe $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{salen})$ peut en principe conduire à un complexe $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{salen}^{\bullet+})$ ou une espèce $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{salen})$.

La spectroélectrochimie des complexes salen de fer est moins répandue que celle des complexes de nickel ; ceci provient certainement du fait que la réactivité de ces complexes est supérieure et donc leur instabilité notable. De plus, en fonction des ligands axiaux, trois états de spin peuvent être obtenus pour l'ion Fe^{III} ($S_{\text{Fe}} = 1/2, 3/2$ ou $5/2$), engendrant de multiples états de spin potentiels dans les complexes radicalaires (résultant de l'interaction magnétique radical-métal). La RPE et les mesures magnétiques ne donnant accès qu'au spin total du système, la description de la structure électronique de ces complexes devient un véritable challenge. Fort heureusement, le fer possède un effet Mössbauer, ce qui permet de sonder spécifiquement l'état de spin local du fer, facilitant grandement l'étude de ces complexes.

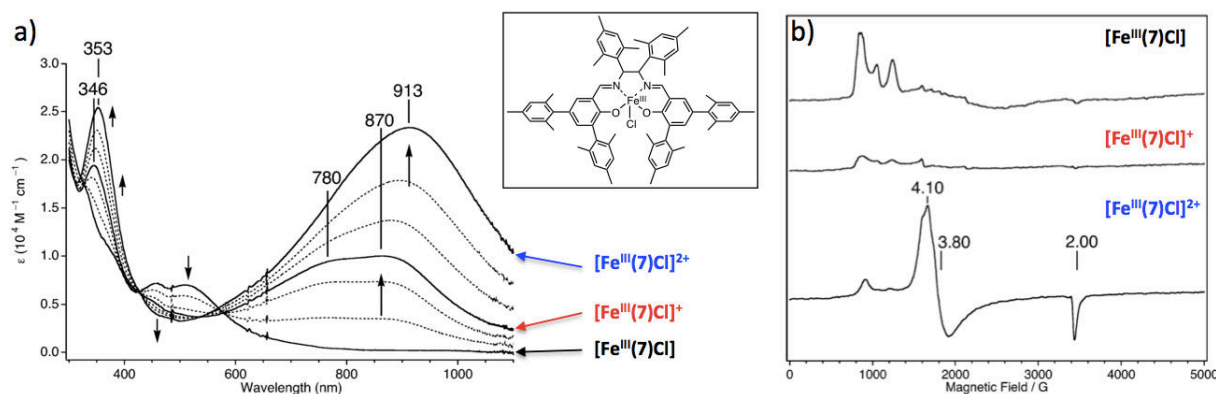


Figure 15 : Etudes du complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(7)\text{Cl}]$ après mono- (rouge) et dioxydation (bleu) a) par UV-vis et b) par RPE.¹²⁷

L'équipe de Fujii a synthétisé des complexes salen de Fe^{III} de type $[\text{Fe}^{\text{III}}(7)\text{X}]$.^{127–129} Le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(7)\text{Cl}]$ possède deux vagues d'oxydation réversibles monoélectroniques à $E^1_{1/2} = 0.85 \text{ V}$ et $E^2_{1/2} = 0.96 \text{ V}$ attribuées aux oxydations successives des deux phénolates en

¹²⁷ Fujii, H.; Funahashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3638–3641.

¹²⁸ Kurahashi, T.; Oda, K.; Sugimoto, M.; Ogura, T.; Fujii, H. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 7709–7721.

¹²⁹ Kurahashi, T.; Kobayashi, Y.; Nagatomo, S.; Tosha, T.; Kitagawa, T.; Fujii, H. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8156–8166.

radicaux phénoxyles. La nature du ligand axial n'a pas d'influence sur les potentiels d'oxydation mais induit une forte distorsion de la géométrie qui peut passer de pyramide à base carrée à bipyramide trigonale ($\text{Cl}^- \ll \text{RO}^- < \text{H}_2\text{O}$). Alors que le spectre RPE des complexes neutres présentent un signal rhombique avec trois composantes majeures à $g_1 = 8.1$, $g_2 = 3.5$ et $g_3 = 1.8$ typiques d'un Fe^{III} haut spin ($S = 5/2$) (Figure 15-b), l'espèce oxydée $[\text{Fe}^{\text{III}}(7)\text{Cl}]^+$ est silencieuse. Ce comportement provient du couplage antiferromagnétique entre l'ion ferrique ($S_{\text{Fe}} = 5/2$) et le radical phénoxyle ($S_{\text{rad}} = 1/2$), conduisant à un système de spin pair difficile à détecter en RPE bande X. L'espèce dioxydée $[\text{Fe}^{\text{III}}(7)\text{Cl}]^{2+}$ montre une série de signaux $g = 4.10, 3.80$, et 2.00 , attribués à un système de spin total ($S_{\text{tot}} = 3/2$). Cet état de spin est atteint en considérant un couplage antiferromagnétique entre l'ion ferrique et deux radicaux phénoxyles. Les spectres UV-visible des espèces mono- et dioxydées présentent une bande à 350 nm caractéristique de transitions $\pi-\pi^*$ de radicaux phénoxyles (Figure 15-a). Le comportement en oxydation du complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ a été publié par une autre équipe peu de temps après.¹³⁰ Ce composé présente une vague d'oxydation réversible à $E^1_{1/2} = 0.55$ V. L'oxydation électrochimique du complexe provoque l'apparition d'une bande de plus en plus intense à 420 nm indiquant que l'oxydation est centrée sur le ligand.

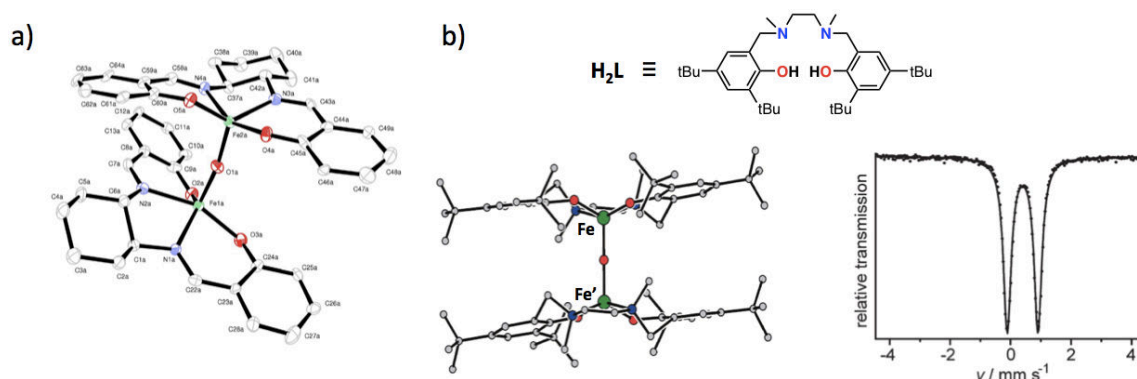


Figure 16 : a) Structure cristallographique par diffraction des RX de $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ (les hydrogènes et *tert*-butyles sont omis). b) Structure cristallographique par diffraction des RX (H omis) et spectre Mössbauer du complexe de salen réduit $[(\text{L})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]$.^{131,132}

Strautmann *et al.* se sont intéressés aux complexes de dihydrosalen dans lesquels l'imine est remplacée par une méthylamine (Figure 16).^{131,133} Le complexe est isolé sous forme d'un dimère $[(\text{L})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]$ (Figure 16-b). Il présente deux vagues d'oxydation réversibles à +0.27 et +0.44 V qui sont attribuées à des oxydations centrées sur le ligand.¹³²

¹³⁰ Strautmann, J. B. H.; George, S. D.; Bothe, E.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Stammel, A.; Bögge, H.; Glaser, T. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 6804–6824.

¹³¹ Wang, J.; Jian, F.; Zhuang, R.; Qiao, Y. *Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem.* **2012**, 42, 711–715.

¹³² Ilyashenko, G.; Motevalli, M.; Watkinson, M. *Tet. Asym.* **2006**, 17, 1625–1628.

¹³³ Strautmann, J. B. H.; Freiherr von Richthofen, C.-G.; Heinze-Brückner, G.; DeBeer, S.; Bothe, E.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Stammel, A.; Bögge, H.; Glaser, T. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 155–171.

Ces potentiels relativement bas s'expliquent par le caractère plus électrodonneur des fonctions méthylamines en comparaison aux imines. Le spectre Mössbauer du complexe neutre est représentatif d'ions Fe^{III} haut spin. Après oxydation à un et deux électrons, la spectroscopie Mössbauer ne montre pas de changement majeur, ce qui indique que les ions fer restent au degré d'oxydation (+III) (Figure 16-b). Le spectre UV-visible des complexes mono- et dioxydés présente une bande d'absorption autour des 400 nm caractéristique de radicaux phénoxyles. Ces résultats montrent que l'oxydation est centrée sur le ligand, conduisant aux espèces $[\cdot(\text{L})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]^+$ et $[\cdot(\text{L})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]^{2+}$.

2.3 Dérivés dipyrriiniques de salen

Les dipyrriines constituent une famille de ligands bidentates ayant pour atomes chélateurs deux azotes iminiques. Cette charpente, qui ressemble à une demi porphyrine, procure une sphère de coordination N_2 avec une charge négative délocalisée (Schéma 6). Ce type de ligand s'est avéré supporter une chimie rédox similaire à celle des porphyrines.^{134,135}

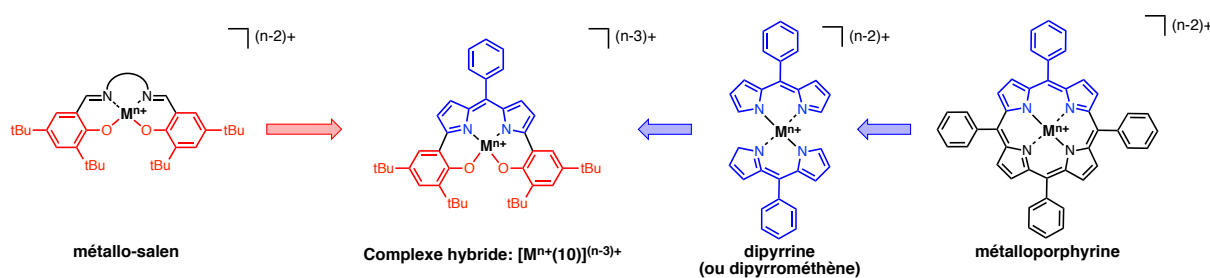


Schéma 6 : Complexe de type dipyrrophenolate : hybride métallo-salen / dipyrriine / porphyrine.

Bloom *et al.*¹³⁶ ont eu l'idée dans les années 70 d'associer cette unité à deux phénolates. Ils ont ainsi mis au point des ligands dipyrrophénols comportant une sphère de coordination N_2O_2 , *a priori* similaire à celle des lignées salen. Il existe toutefois une différence majeure entre les deux familles de ligand : la charge du ligand déprotonné est de (-2) pour les salen et (-3) pour les dipyrrophénolates. Cette différence de charge va faciliter l'oxydation des complexes comportant l'unité dipyrrophenolate. On notera de plus que les hèmes constituent le deuxième cofacteur radicalaire le plus répandu dans les enzymes. On le retrouve dans les Cyt. P450, catalase, peroxydase, coordonné au fer.

¹³⁴ Kadish, K. M.; van Caemelbecke, E.; Royal, G. In *The porphyrin Handbook vol. 8, Electron transfers*; **2000**; pp. 1–97.

¹³⁵ Wood, T. E.; Thompson, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831–1861.

¹³⁶ Bloom, S. M.; Garcia, P. P. *US Patent US3691161*, **1972**.

2.3.1 Oxydation des complexes dipyrrophénolates

En 2011, Aukauloo *et al.* ont décrit la synthèse du complexe de Mn^{III} à partir du ligand pentafluorophényldipyririnophenol (H_39^{F5} , Figure 17-a) ainsi que sa réactivité en époxydation.¹³⁷ Nozaki *et al.* décrivaient la même année des complexes de Ti, Zr, Ge et Sn de l'analogue *tert*-butylé sur les phénols comme catalyseur de copolymérisation d'époxydes avec le CO_2 .¹³⁸

2.3.1.1 Complexe dipyrrophénolate de manganèse

La structure cristallographique par diffraction des RX du complexe $[Mn^{III}(9^{F5})]$ montre que le composé s'assemble sous la forme d'un dimère. L'absence de contre ions dans la structure atteste la présence d'un ion Mn^{III} dans le site trianionique $N2O2$. Le Mn^{III} adopte une géométrie pyramide à base carrée où les deux unités monomériques sont pontées en position axiale par un groupement μ -phénolato (Figure 17-a).

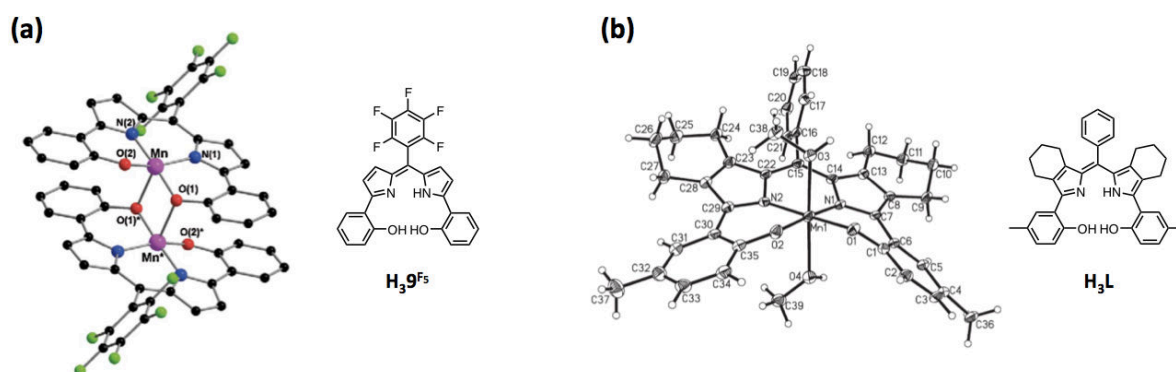


Figure 17 : Structures cristallographiques par diffraction des RX a) du dimère $[Mn^{III}(9^{F5})]_2$ ¹³⁷ et b) du monomère $[Mn^{III}(L)(CH_3OH)_2]$.¹³⁹

Dans des conditions moins basiques, un complexe homologue a été cristallisé sous forme de monomère avec un Mn^{III} en géométrie octaédrique comportant deux molécules de méthanol coordonnées en positions axiales (Figure 17-b).¹³⁹

La voltamétrie cyclique du composé $[Mn^{III}(9^{F5})]_2$ présente deux vagues d'oxydation quasi-réversibles ($E^1_{1/2} = 0.67$ V et $E^2_{1/2} = 1.23$ V *vs.* SCE) respectivement. Il est intéressant de noter, qu'en présence d'eau, la première vague est déplacée de -60 mV et la seconde devient

¹³⁷ El Ghachtouli, S.; Wójcik, K.; Copey, L.; Szydło, F.; Framery, E.; Goux-Henry, C.; Billon, L.; Charlot, M.-F.; Guillot, R.; Andrioletti, B.; Aukauloo, A. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 9090–9093.

¹³⁸ Nakano, K.; Kobayashi, K.; Nozaki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10720–10723.

¹³⁹ Rausaria, S.; Kamadulski, A.; Rath, N. P.; Bryant, L.; Chen, Z.; Salvemini, D.; Neumann, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4200–4203.

irréversible (Figure 18-a). Cela impliquerait donc la coordination de molécules d'eau dans les espèces oxydées.

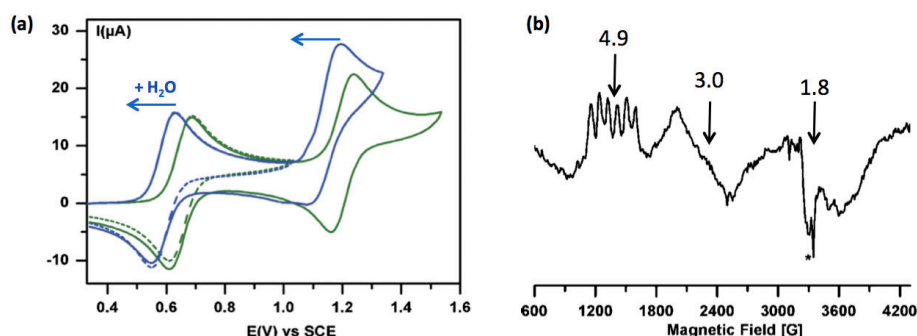


Figure 18 : a) CV en oxydation du complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}(9^{\text{F5}})]_2$ seul (vert) et en présence d'eau (bleu). b) Spectre RPE du complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}(9^{\text{F5}})]_2$ monooxydé en présence d'eau.¹³⁷

Le spectre RPE de l'espèce oxydée à un électron et en présence d'eau montre un signal avec trois composantes majeures à $g_1 = 4.9$, $g_2 = 3.0$ et $g_3 = 1.8$ (Figure 18-b), qui est attribué à un ligand radicalaire en interaction avec un ion Mn^{III} ($S_{\text{tot}} = 3/2$) et donc une structure électronique de type $[\text{Mn}^{\text{III}}(9^{\text{F5}})^+(\text{H}_2\text{O})]^+$. Le complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}(9^{\text{F5}})]_2$ catalyse modestement l'époxydation du cyclooctène en présence de PhIO ; l'espèce active serait un complexe Mn^{V} -oxo qui résulte de l'oxydation du métal par le PhIO.

2.3.1.2 Complexes dipyrrophénolates de nickel et cobalt

Récemment, notre laboratoire s'est intéressé aux complexes dipyrrophénolates de nickel, cuivre et cobalt et à leur chimie radicalaire.^{140,141}

La structure cristallographique des complexes de nickel et cobalt synthétisés à l'air à partir du ligand et en présence de base, ne présente pas de contre-ion dans la maille. Ceci montre que le complexe s'est oxydé spontanément à l'air en espèce neutre. Le fait que les ions Ni^{II} et Co^{II} soient dans une géométrie plan carré, indique que le métal ne change pas de degré d'oxydation ; en d'autres termes l'oxydation a lieu sur le ligand. De plus, des déformations quinoïdes ont été mises en évidence dans le ligand, ce qui confirme son caractère radicalaire (Figure 19).

¹⁴⁰ Kochem, A.; Chiang, L.; Baptiste, B.; Philouze, C.; Leconte, N.; Jarjayes, O.; Storr, T.; Thomas, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14590–3.

¹⁴¹ Kochem, A. Synthèse et caractérisation de complexes de coordination contenant des ligands rédox-actifs, thèse de doctorat, UJF, **2012**.

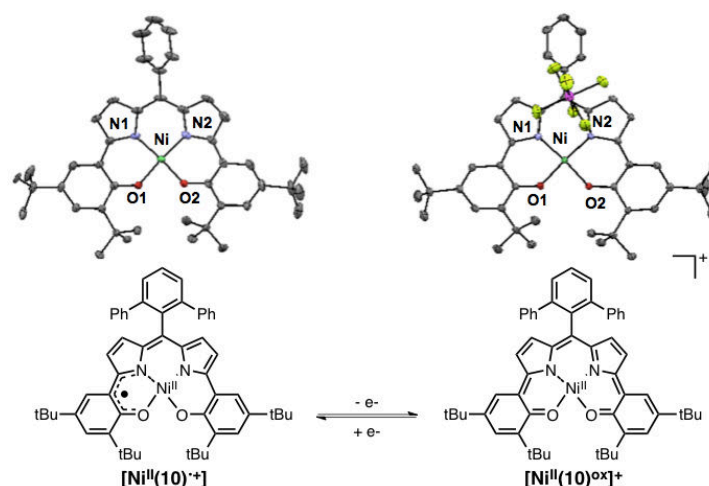


Figure 19 : Structures cristallographiques des complexes $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\bullet+}]$ et $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\text{ox}}]^+$.¹⁴⁰

La CV des complexes $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\bullet+}]$ et $[\text{Co}^{\text{II}}(10)^{\bullet+}]$ présente une vague d'oxydation monoélectrique réversible à +0.03 V et -0.01 V respectivement et une vague de réduction réversible à -0.48 V et -0.61 V attribuée à la formation de $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)]^-$ et $[\text{Co}^{\text{II}}(10)]^-$ (Figure 20-b). Les spectres UV-vis et proche IR des espèces mono- et dioxydées présentent des bandes similaires de forte intensité suggérant des transferts de charges impliquant majoritairement le ligand (LLCT) et donc la délocalisation du radical *via* le système aromatique du ligand (Figure 20-a).

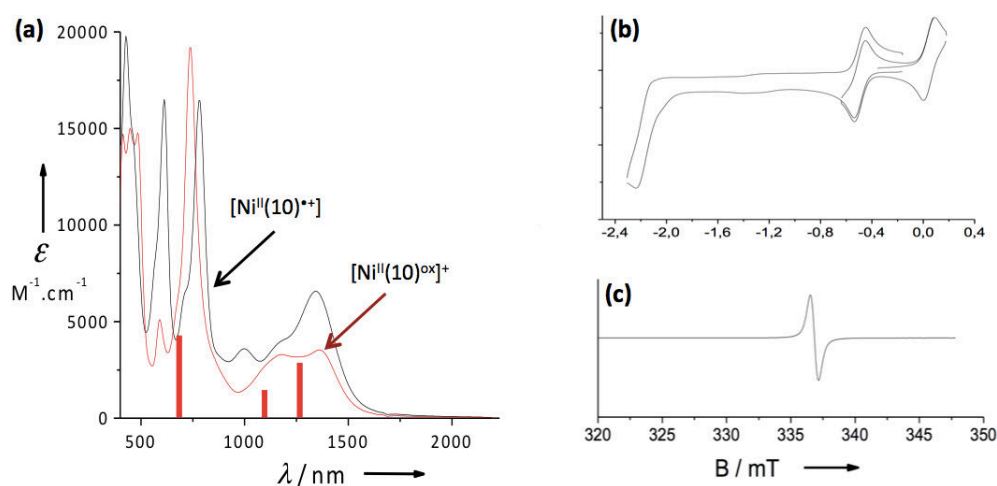


Figure 20 : a) Spectre UV-vis proche IR des espèces $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\bullet+}]$ (noir) et $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\text{ox}}]^+$ (rouge). b) Courbe CV du complexe $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\bullet+}]$. c) Spectre RPE de $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\bullet+}]$.¹⁴⁰

Le spectre RPE du complexe $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\bullet+}]$ montre un signal isotrope à $g_{\text{iso}} = 2.004$ (Figure 27-c), en accord avec le caractère radicalaire proposé hybride porphyrinyle-phénoxy. Le complexe $[\text{Co}^{\text{II}}(10)^{\bullet+}]$ est quant à lui silencieux en RPE du fait d'un couplage magnétique entre le spin de Co^{II} et celui du radical. Les complexes dioxydés ont également été

caractérisés par diffraction des RX. Le ligand adopte une configuration quinoïde à couche fermée (Figure 19), confirmant l'aspect rédox innocent du métal dans cette série de composés (et cette gamme de potentiel).

Partie 3. Salen en tant que molécule thérapeutique

3.1 Télomères

3.1.1 Historique

L'existence des télomères et leur fonction de protection chromosomique ont été proposées pour la première fois par Herman Müller et Barbara McClintock à la fin des années 30. Müller observa dans un premier temps que, suite à l'irradiation aux RX, les extrémités chromosomiques ne subissaient pas de pertes contrairement au reste du génome.¹⁴² Par la suite, McClintock démontra que les chromosomes de maïs ayant subi des cassures double brin pouvaient fusionner entre eux tout en conservant leur intégrité aux extrémités.¹⁴³ Le télomère fût ainsi nommé (du grec « telos » = fin, et « meros » = la partie) et décrit comme une protection des extrémités chromosomiques évitant la fusion des chromosomes entre eux et leur érosion qui causeraient une instabilité génomique ainsi que la sénescence des cellules.¹⁴⁴

En 1961, Leonard Hayflick décrit pour la première fois le « vieillissement biologique », en établissant la « limite dite de Hayflick ». En effet, il démontre que, sur une population de cellules humaines saines, la division cellulaire est limitée (entre 40 et 60 fois). Au delà de cette limite, la mort de la cellule est programmée.¹⁴⁵

En 1972, James Watson note que pendant la phase de réplication, l'ADN polymérase ne peut pas copier linéairement le chromosome tout du long jusqu'à l'extrémité 3'. Par conséquent, le mécanisme de réplication entraîne la perte d'une petite région d'ADN terminale. Ce phénomène est introduit sous le terme de « problème de réplication terminale ».¹⁴⁶

C'est par analogie au problème de fin de réplication décrite par Watson, que Alexey Olovnikov réalise que ce raccourcissement répété de la molécule d'ADN (à chaque cycle de réplication) pourrait expliquer la limite de Hayflick et explique le fait que les cellules normales ne peuvent se répliquer qu'un certain nombre de fois.¹⁴⁷ Cette théorie sera par la

¹⁴² Müller, H. J.; Prokofyeva, A. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1935**, *21*, 16–26.

¹⁴³ McClintock, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1939**, *25*, 405–416.

¹⁴⁴ Sandell, L. L.; Zakian, V. *Cell* **1993**, *75*, 729–739.

¹⁴⁵ Hayflick, L.; Moorhead, P. S. *Cell* **1961**, *25*, 585–621.

¹⁴⁶ Watson, J. D. *Nat. New Biol.* **1972**, *239*, 197–201.

¹⁴⁷ Olovnikov, A. M. *J. Theor. Biol.* **1973**, *41*, 181–190.

suite confirmée par Harley et Greider en 1990 avec l'observation d'une diminution progressive de la taille du télomère dans les cellules en division cultivées *in vitro*.¹⁴⁸

3.1.2 Structure et fonctions

Le télomère représente chaque extrémité des chromosomes. C'est un fragment d'ADN associé à différents complexes protéiques (appelé shelterin¹⁴⁹) qui lui permettent d'assurer ses fonctions.¹⁵⁰ Il consiste en une région double brin suivie d'une extension terminale simple brin en 3'.

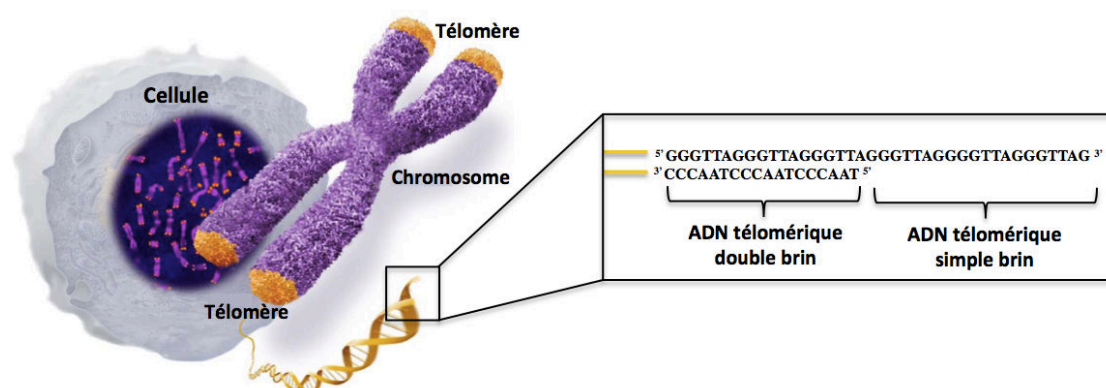


Figure 21 : Télomère humain

Il est généralement long d'une dizaine de kilobases avec un simple brin terminal long de 100 à 250 bases (Figure 21).¹⁵¹ La région télomérique est riche en guanines (Tableau 2) et le brin riche en guanine est plus long que le brin complémentaire riche en cytosine, entraînant une extension simple brin en 3' du chromosome. La première séquence télomérique décrite fût celle du protozoaire cilié *Tetrahymena thermophila*, consistant en une répétition de séquence 5' TTGGGG 3'.¹⁵²

Chez l'Homme, il est constitué de la répétition d'une séquence hautement répétitive riche en guanine (5' TTAGGG 3')_n.

¹⁴⁸ Harley, C. B.; Futcher, a B.; Greider, C. W. *Nature* **1990**, 345, 458–60.

¹⁴⁹ Palm, W.; de Lange, T. *Annu. Rev. Genet.* **2008**, 42, 301–334.

¹⁵⁰ Blackburn, E. H. *Cell* **2001**, 106, 661–673.

¹⁵¹ Moyzis, R. K.; Buckingham, J. M.; Crams, L. S.; Dani, M.; Deaven, L. L.; Jones, M. D.; Meyne, J.; Ratliff, R. L.; Wu, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1988**, 85, 6622–6626.

¹⁵² Blackburn, E. H.; Gall, J. G. *J. Mol. Biol.* **1978**, 120, 33–53.

Organismes	Séquences de répétition	
<i>Tetrahymena</i>	5' TTGGGG 3'	(T ₂ G ₄) ^{152,153}
<i>Oxytricha</i>	5' TTTTGGGG 3'	(T ₄ G ₄) ¹⁵⁴
Homme	5' TTAGGG 3'	(T ₂ AG ₃) ¹⁵¹
Vertébrés	5' TTAGGG 3'	(T ₂ AG ₃) ¹⁵⁵

Tableau 2 : Structures primaires des télomères de différents organismes.¹⁵²

Le télomère possède plusieurs rôles dont la finalité est toujours de garder la bonne intégrité des chromosomes :

- Il va servir de protection terminale afin d'empêcher d'éventuelles recombinaisons qui pourraient être provoquées par les systèmes de réparation de l'ADN. Ce rôle protecteur fût décrit au début des années 80 par Elizabeth Blackburn et Jack Szostak et leur a valu le prix Nobel de médecine en 2009. Dans une étude pionnière, ils ont greffé un segment de télomère de la *Tetrahymena* sur des plasmides de levure et ont observé que ce long segment répétitif était capable de protéger les chromosomes contre la dégradation. Par ailleurs cette découverte est d'autant plus intéressante qu'elle met en évidence une fonction similaire des terminaisons chromosomiques entre deux espèces très éloignées.¹⁵⁶ Par la suite, plusieurs travaux ont montré que ce mécanisme de protection est très général, des plantes aux animaux, de l'amibe à l'être humain.¹⁵⁷

- Il va aussi protéger le génome d'une perte d'information due à un raccourcissement progressif du chromosome. Le télomère est la réponse au problème de la réplication terminale dû à l'inaptitude de l'ADN polymérase à répliquer la toute fin du chromosome (Schéma 7).¹⁵⁸ Lors de chaque division cellulaire, les deux brins d'ADN vont être détachés puis copiés séparément par une enzyme : l'ADN polymérase. L'un des deux brins (le brin avancé) sera copié entièrement en une seule fois, alors que l'autre (le brin retardé) va être copié par petits segments. Lorsque ce dernier est copié par l'enzyme, des petites lacunes vont se former à cause de l'élimination de l'amorce d'ARN. Ces lacunes vont ensuite être comblées afin que la nouvelle molécule d'ADN formée soit complète. Le vide créé à la toute fin ne peut cependant pas être comblé, le nouveau brin d'ADN sera donc plus court que l'original. Par exemple chez

¹⁵³ Greider, C. W.; Blackburn, E. H. *Nature* **1989**, 337, 331–337.

¹⁵⁴ Lingner, J.; Hendrick, L. L.; Cech, T. R. *Genes Dev.* **1994**, 8, 1984–1998.

¹⁵⁵ Meyne, J.; Ratliff, R. L.; Moyzis, R. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1989**, 86, 7049–7053.

¹⁵⁶ Szostak, J. W.; Blackburn, E. H. *Cell* **1982**, 29, 245–255.

¹⁵⁷ O'Sullivan, R. J.; Karlseder, J. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2010**, 11, 171–81.

¹⁵⁸ Ohki, R.; Tsurimoto, T.; Ishikawa, F. *Mol. Cell. Biol.* **2001**, 21, 5753–5766.

l'humain, le télomère est court chez les personnes âgées et long dans les cellules germinales.¹⁵⁹

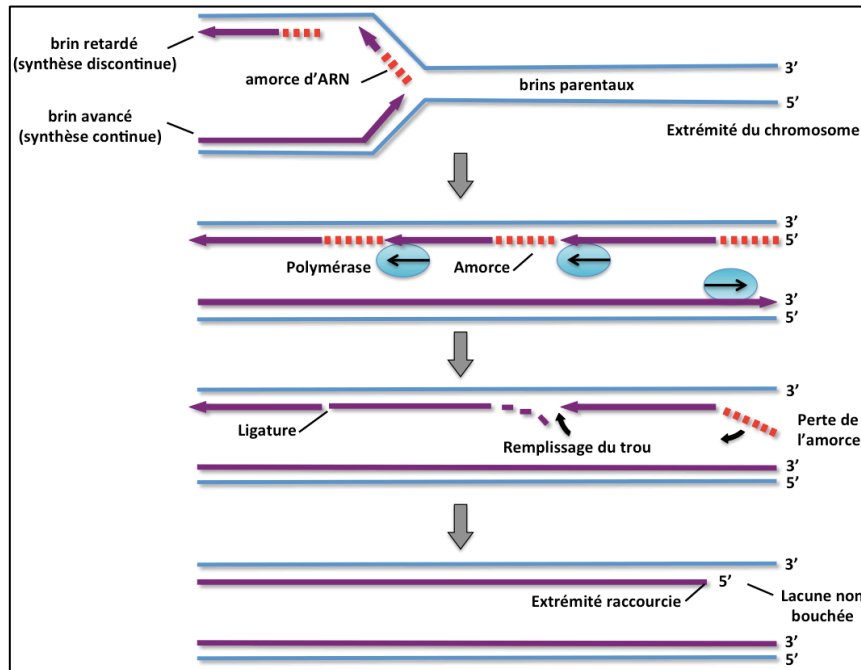


Schéma 7 : Description du problème de réplication terminale

La réplication des chromosomes ainsi que la division cellulaire n'est cependant pas infinie. Le nombre de divisions cellulaires va varier en fonction des espèces, des individus mais aussi du chromosome d'une même cellule.¹⁶⁰ On peut considérer très grossièrement qu'après moins d'une centaine de divisions, le télomère est complètement érodé et le gène va être attaqué. Une fois que la limite de Hayflick¹⁴⁵ est dépassée, la cellule va entrer en sénescence ce qui va entraîner l'apoptose, c'est à dire sa mort programmée. Le raccourcissement des télomères est l'une des causes principales du processus de vieillissement cellulaire (Figure 22).¹⁶¹

Il existe cependant une enzyme dont le rôle est de maintenir la longueur des télomères (Figure 22). Cette enzyme est la télomérase.

¹⁵⁹ Greider, C. W. *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, 65, 337–365.

¹⁶⁰ Zakian, V. A. *Annu. Rev. Genet.* **1989**, 23, 579–604.

¹⁶¹ Hayflick, L. J. *Invest. Dermatol.* **1979**, 73, 8–14.

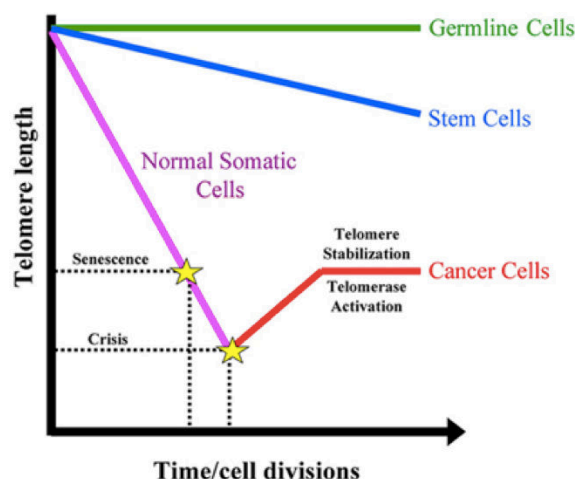


Figure 22 : Relation entre la longueur des télomères et le vieillissement cellulaire.¹⁶²

3.2 Télomérase

3.2.1 Historique

En 1982, après leur découverte sur la protection des chromosomes de levure par les séquences télomériques de *Tetrahymena*, Blackburn et Szostack ont montré qu'en mélangeant des amorces télomériques synthétiques avec des extraits cellulaires de la *Tetrahymena*, les télomères acquièrent des sous-unités supplémentaires.¹⁶³ Ainsi ces séquences exogènes peuvent servir de gabarit à la levure, qui devient capable de synthétiser de nouvelles répétitions télomériques. Ceci suggère l'existence d'une activité spécifique permettant l'addition de motifs télomériques aux extrémités des chromosomes.¹⁵⁶

C'est à la fin des années 90, que le gène de la télomérase a été identifié chez l'humain.^{164,165} Ceci a permis à Bodnar *et al.* de montrer que l'introduction d'une activité télomérase *in vitro*, dans des cellules somatiques humaines, entraînait l'augmentation de leur durée de vie, phénomène résultant de l'augmentation de la taille des télomères.¹⁶⁶

C'est en 1985 que Greider (colauréate du prix Nobel de médecine en 2009), alors doctorante chez Blackburn, identifie et purifie l'enzyme responsable de l'ajout de séquences

¹⁶² Moon, I. K.; Jarstfer, M. B. *Front. Biosci.* **2007**, *12*, 4595–4620.

¹⁶³ Greider, C. W.; Blackburn, E. H. *Cell* **1985**, *43*, 405–413.

¹⁶⁴ Lingner, J. *Science* **1997**, *276*, 561–567.

¹⁶⁵ Meyerson, M. *et al. Cell* **1997**, *90*, 785–795.

¹⁶⁶ Bodnar, A. G.; Ouellette, M.; Frolkis, M.; Holt, S. E.; Chiu, C. P.; Morin, G. B.; Harley, C. B.; Shay, J. W.; Lichtsteiner, S.; Wright, W. E. *Science* **1998**, *279*, 349–352.

télomériques. La télomérase (initialement nommée transférase terminale télomérique) est une enzyme comportant une sous-unité protéique liée à une sous unité ribonucléique. La sous unité d'ARN sert de matrice guidant la synthèse de l'ADN.^{153,167} Cette enzyme est unique car elle porte dans cette sous unité un plan intégré de la séquence télomérique qu'elle va reproduire.

L'activité de la télomérase est relativement aisée à mettre en évidence chez les ciliés. Il n'en est pas de même dans les cellules humaines qui n'expriment que peu ou pas du tout l'enzyme. En effet, chez l'Homme, la télomérase est initialement active puis régulée à la baisse pendant le développement du corps humain. Son activité est ensuite inhibée dans la plupart des cellules somatiques mais reste active dans certaines comme les cellules germinales, hématopoïétiques, les lymphocytes ou les cellules de l'endomètre.¹⁶⁸

En 1994, le développement de la technique TRAP (*Telomeric Repeat Amplification Protocol*) a permis à Kim de montrer que l'enzyme était surexprimée dans 85% des tumeurs malignes.¹⁶⁹

3.2.2 Structure et fonctions

La télomérase est une enzyme ribonucléoprotéique capable de régénérer l'extrémité 3' du télomère. Elle comprend deux domaines qui vont former le noyau de l'enzyme : une sous-unité protéique catalytique TERT (ou TRT = *telomerase reverse transcriptase*) d'environ 1.1 kDa qui joue le rôle d'une transcriptase inverse. Cette sous-unité est liée à une sous-unité à base d'ARN nommée TERC (ou TER = *telomerase RNA*).¹⁷⁰ Ces sous-unités s'associent pour former un tétramère, composé de deux sous-unités TERC et de deux sous-unités catalytiques (TERT) qui est en lui-même suffisant à l'activité catalytique de l'enzyme *in vitro*.¹⁷¹ Le fonctionnement de la télomérase *in vivo* nécessite l'association avec d'autres protéines.¹⁷⁰

Le domaine catalytique TERT ressemble fortement à celui de toutes les transcriptases inverses. Il s'agit d'une polymérase d'ADN dite « ARN-dépendante » qui assure la synthèse de la séquence télomérique en utilisant l'unité TERC comme matrice.¹⁵⁹ Cette dernière sous-

¹⁶⁷ Greider, C. W.; Blackburn, E. H. *Cell* **1987**, *51*, 887–898.

¹⁶⁸ Ishikawa, F. *Biochem.* **1997**, *62*, 1332–1337.

¹⁶⁹ Kim, N. W. *et al. Science* **1994**, *266*, 2011–2015.

¹⁷⁰ Blackburn, E. H. *Nat. Struct. Biol.* **2000**, *7*, 847–850.

¹⁷¹ Weinrich, S. L.; Pruzan, R.; Ma, L.; Ouellette, M.; Tesmer, V. M.; Holt, S. E.; Bodnar, a G.; Lichtsteiner, S.; Kim, N. W.; Trager, J. B.; Taylor, R. D.; Carlos, R.; Andrews, W. H.; Wright, W. E.; Shay, J. W.; Harley, C. B.; Morin, G. B. *Nat. Genet.* **1997**, *17*, 498–502.

unité contient la séquence complémentaire des séquences télomériques rendant l'enzyme spécifique pour les fragments télomériques.

À ce jour, les sous-unités TERC de la télomérase de diverses espèces ont été isolées. Ces ARN varient de 150 à 190 nucléotides (nt) chez les ciliés, de 382 à 559 nt chez les vertébrés (451 nt chez l'Homme) à 1544 nt chez les levures. Chacun des ARN contient la séquence modèle appropriée pour laquelle chaque répétition télomérique est transcrite (Tableau 3).¹⁷² Le domaine TERC comprend aussi plusieurs éléments structuraux secondaires jouant un rôle dans la restriction du domaine matriciel, la régulation de la séquence transcrite, l'attache des sous-unités protéiques et l'exécution partielle des fonctions catalytiques.¹⁷³

Organismes	ARN gabarit (3'-5')	Répétitions télomériques (5'-3')
<i>Tetrahymena</i>	AAC CCC AAC	(GGGTTG) _n
<i>H. sapiens</i>	CAAT CCC AATC	(GGGTTA) _n
<i>M. musculus</i>	T CCC AATC	(GGGTTA) _n
<i>Paramecium</i>	AC CCC AAC	(GGGTTG ou GGTTTG) _n
<i>S. cerevisiae</i>	ACACACACCCACACCAC	[T(G) ₂₋₃ (TG) ₁₋₆] _n
<i>K. lactis</i>	AAACTAATCCATACACCACATGCCTAAACT	(ACGGATTTGATTAGGTATGTGGTGT) _n

Tableau 3 : Comparaison de la séquence d'ARN gabarit et de la séquence répétée télomérique synthétisée correspondante par six télomérases différentes.¹⁷²

3.2.3 Elongation du télomère par la télomérase

Le processus d'élongation du télomère se déroule en plusieurs étapes (Schéma 8) :

- 1) Ancrage avec l'amorce et reconnaissance du motif télomérique par le site gabarit. C'est ici que s'effectue l'alignement par hybridation entre l'extrémité 5' de l'ADN et la partie 3' du gabarit qui contient l'ARN complémentaire.
- 2) Elongation par ajout de nucléobases pour former une nouvelle séquence de répétition.
- 3) Translocation et repositionnement du brin télomérique le long de la matrice pour répéter l'opération. Le site d'ancrage fournit un itinéraire pour la chaîne croissante jusqu'à la sortie de l'enzyme.

¹⁷² Nugent, C. I.; Lundblad, V.; Nugent, C. I.; Lundblad, V. *Genes Dev.* **1998**, *12*, 1073–1085.

¹⁷³ Zvereva, M. I.; Shcherbakova, D. M.; Dontsova, O. a. *Biochem.* **2011**, *75*, 1563–1583.

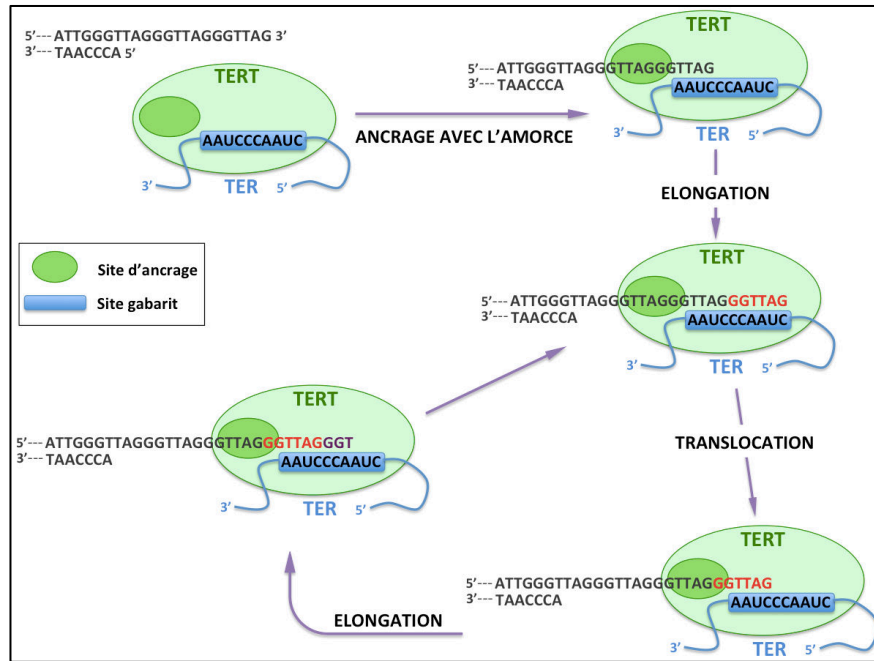


Schéma 8 : Modèle de l'élongation du télomère par la télomérase.^{159,173,174}

3.3 G-quadruplexe

3.3.1 Historique

L'ADN adopte majoritairement une conformation en double hélice β en conditions physiologiques. Toutefois, il peut dans certaines conditions s'agencer en doubles hélices moins courantes tels que l'ADN-A, l'ADN-Z ; il peut également adopter des topologies triplexes et surtout quadruplexes. Cette dernière forme est favorisée pour des séquences riches en guanines et en présence de certains cations métalliques tels que K^+ ou Na^+ .

Des études fondées sur un algorithme « quadparser » ont prédit que, dans le génome humain, il n'y aurait pas moins de 376 000 séquences capables de s'assembler en G-quadruplexe.¹⁷⁵

C'est en 1962, que Gellert *et al.* décrivent pour la première fois le G-quartet (ou quartet de guanines). Pour cela ils ont utilisé différentes méthodes optiques et la diffraction aux rayons X pour analyser un agrégat gélatineux formé par une solution fortement concentrée en acide guanylique. Ils expliquent ce phénomène avec un modèle dans lequel quatre guanines se lient entre elles « cycliquement » par des liaisons hydrogènes.¹⁷⁶ Avec le

¹⁷⁴ Autexier, C.; Lue, N. F. *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, 75, 493–517.

¹⁷⁵ Huppert, J. L. *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci.* **2007**, 365, 2969–2984.

¹⁷⁶ Gellert, M.; Lipsett, M. N.; Davies, D. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1962**, 48, 2013–2018.

développement et des techniques biologiques et la diffraction des rayons X, c'est dans les années 70 que la première structure de G-quadruplexe (ou quadruplexe de guanines ou G-quadruplexe) est directement observée (par diffraction des RX sur fibre) révélant des tétrades empilées.^{177,178} Cette idée a été revisitée plus tard et il a été montré qu'un ADN synthétique composé d'une séquence riche en guanine telle que celles rencontrées dans les télomères de ciliés peut s'auto-assembler en G-quadruplexe *in vitro* en présence de sel cationique.¹⁷⁹ Peu après, en 1989, Williamson et ses collègues ont montré que des cations monovalents tels que Na^+ ou K^+ stabilisent les G-quadruplexes en s'insérant entre les empilements de tétrades.¹⁸⁰ La structure détaillée de G-quadruplexes des télomères humains a été résolue par spectroscopie RMN (par Wang et Patel en 1993)¹⁸¹ et plus récemment par diffraction aux rayons X (par l'équipe de Neidle en 2002) (Figure 23).⁷⁰

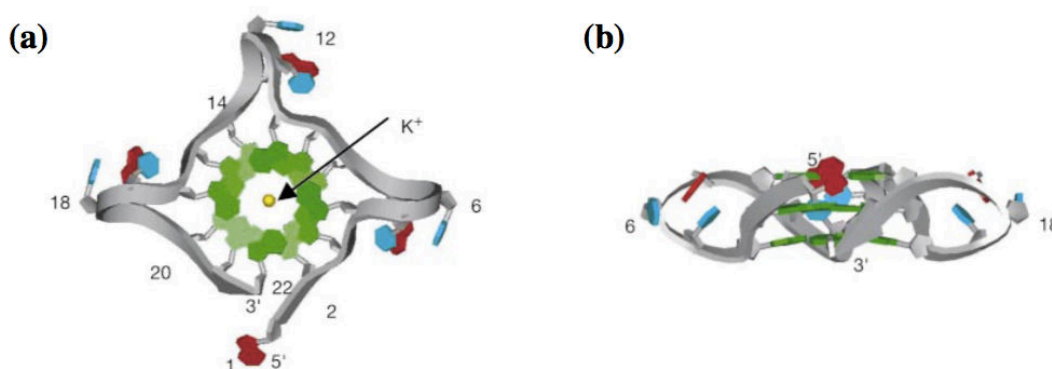


Figure 23 : (a) Vue de l'extrémité 3' et (b) vue de côté du G-quadruplexe télomérique parallèle humain.⁷⁰

Ces découvertes ont été d'un grand intérêt aux niveaux chimique et biologique en terme d'auto-assemblage moléculaire et surtout du fait que ces séquences riches en guanines peuvent former des structures compactes, bien définies et stables.

3.3.2 Structures et fonctions

3.3.2.1 Structure générale

La formation des G-quartets se fait à partir de quatre guanines qui forment un plan « cyclique » dans lequel le squelette phosphate se situe à l'extérieur de la structure. Dans une tétrade, les liaisons hydrogènes se font entre la face donatrice de type Watson-Crick d'une

¹⁷⁷ Arnott, S.; Chandrasekaran, R.; Marttila, C. M. *Biochem. J.* **1974**, *141*, 537–543.

¹⁷⁸ Zimmerman, S. B. *Biopolymers* **1975**, *14*, 889–890.

¹⁷⁹ Henderson, E.; Hardin, C. C.; Walk, S. K.; Tinoco, I.; Blackburn, E. H. *Cell* **1987**, *51*, 899–908.

¹⁸⁰ Williamson, J. R.; Raghuraman, M. K.; Cech, T. R. *Cell* **1989**, *59*, 871–880.

¹⁸¹ Wang, Y.; Patel, D. J. *Structure* **1993**, *1*, 263–282.

guanine avec la face acceptrice de type Hoogsteen¹⁸² d'une autre guanine (Schéma 9-A et B).

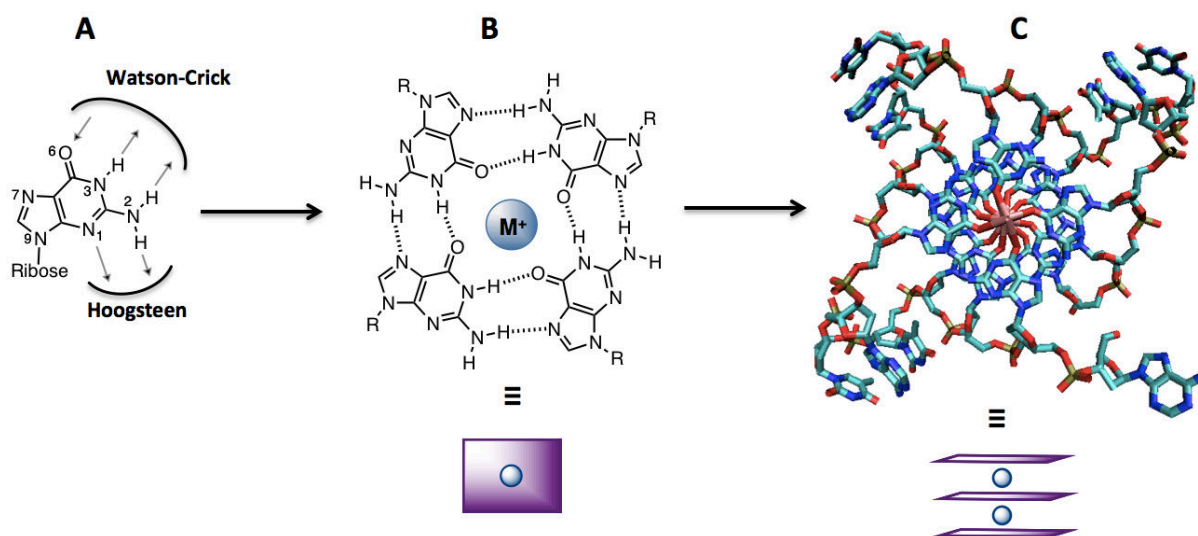


Schéma 9 : Structures d'un G-quartet et d'un G-quadruplexe. A) Résidu de guanine et les différents types possibles de liaisons hydrogènes. B) Tétrade de guanine stabilisée par un métal cationique M. C) Structure cristallographique du G-quadruplexe humain composé de trois quartets et stabilisé par deux K⁺.⁷⁰

Les bases quant à elles s'empilent les unes sur les autres (interactions π) afin de réduire la surface exposée au solvant et former le quadruplexe (Schéma 9-C).

Cette structure est généralement stabilisée par des métaux alcalins cationiques. Tel un sandwich moléculaire, les métaux sont piégés entre deux plans de tétrade successifs : huit oxygènes des fonctions carbonyles (quatre de chaque plateau) participent à la coordination du cation.

La nature du cation central (taille, charge) va être déterminante pour la stabilité finale de l'édifice, la tendance générale de stabilisation des quadruplexes par les ions alcalins est $K^+ > Na^+ > Rb^+ > Cs^+ > Li^+$.^{183,184} La meilleure stabilité est obtenue avec le K⁺ principalement du fait de sa taille ; en effet, Na⁺ est un ion trop petit (rayon = 1.16 Å) pour s'insérer efficacement dans la cavité centrale des tétrades alors que le Rb⁺ est trop gros. Le K⁺, qui a une taille intermédiaire (rayon = 1.52 Å), va parfaitement se placer entre les plateaux des tétrades (Figure 24).¹⁸⁵ La nature du cation peut avoir un rôle déterminant sur la morphologie du G-quadruplexe comme nous allons le voir ci-dessous.¹⁸⁶

¹⁸² Hoogsteen, K. *Acta Cryst.* **1963**, 16, 907–916.

¹⁸³ Parkinson, G. N. In *Quadruplex Nucleic Acids*; **2006**; pp. 1–30.

¹⁸⁴ Mergny, J.-L.; De Cian, A.; Ghelab, A.; Saccà, B.; Lacroix, L. *Nucleic Acids Res.* **2005**, 33, 81–94.

¹⁸⁵ Zhang, Z.; Dai, J.; Veliath, E.; Jones, R. a; Yang, D. *Nucleic Acids Res.* **2010**, 38, 1009–1021.

¹⁸⁶ Schultze, P.; Hud, N. V.; Smith, F. W.; Feigon, J. *Nucleic Acids Res.* **1999**, 27, 3018–3028.

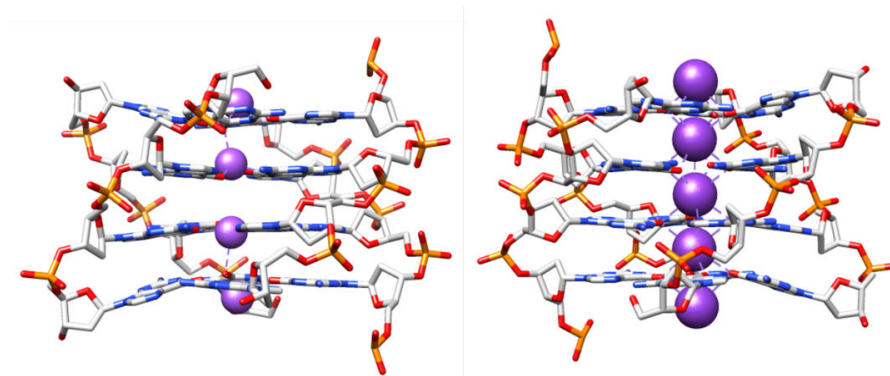


Figure 24 : Disposition des cations Na^+ (gauche) et K^+ (droite) au sein des quartets de guanines.¹⁸⁷

3.3.2.2 Polymorphisme

Le terme G-quadruplexe désigne toute structure de l'ADN comportant quatre brins assemblés entre eux sous la forme de tétrade de guanines (sans rapport avec la connectivité entre les brins). Un des aspects le plus fascinant des G-quadruplexes est leur vaste polymorphisme : il existe en effet des G-quadruplexes inter ou intramoléculaires, parallèles ou antiparallèles ... Nous allons voir ci-dessous quelques points clés de leur classification.

- Molécularité

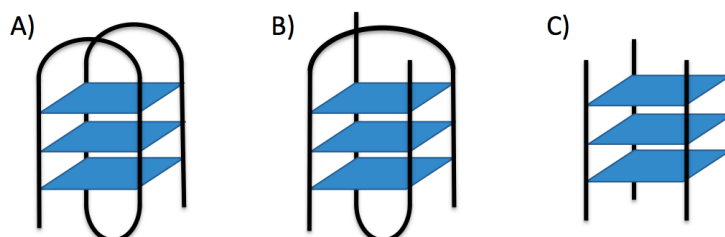


Figure 25 : Représentation de différentes moléculaires de structures G-quadruplexes : A) intramoléculaire ; B) et C) intermoléculaire.

La variation de stœchiométrie des brins permet la formation de G-quadruplexes intramoléculaires, c'est à dire formés par un même brin (Figure 25-A)^{70,180}, et intermoléculaires, formés par deux (Figure 25-B)^{180,188} ou quatre brins (Figure 25-C)¹⁸⁹⁻¹⁹¹. La topologie intramoléculaire est favorisée en biologie.

¹⁸⁷ Bonnet, R. Synthèse et utilisation de mimes de quadruplexe contraint pour l'évaluation de ligands, thèse de doctorat, UJF, **2012**.

¹⁸⁸ Smith, F. W.; Feigon, J. *Nature* **1992**, 356, 164–168.

¹⁸⁹ Phillips, K.; Dauter, Z.; Murchie, A. I. H.; Lilley, D. M. J.; Luisi, B. *J. Mol. Biol.* **1997**, 273, 171–182.

¹⁹⁰ Laughlan, G.; Murchie, A. I. H.; Norman, D. G.; Moore, M. H.; Moody, P. C. E.; Lilley, D. M. J.; Luisi, B. *Science* **1994**, 265, 520–524.

¹⁹¹ Pan, B.; Xiong, Y.; Shi, K.; Sundaralingam, M. *Structure* **2003**, 11, 1423–1430.

- Orientation du (des) brin(s)

L'hétérogénéité des structures G-quadruplexes formées dépend également de l'orientation des brins, aussi appelée polarité du brin. Indépendamment du fait qu'ils font partie ou non de la même molécule, le ou les brins qui constituent un G-quadruplexe peuvent s'assembler de quatre manières différentes :

- Quatre brins parallèles (Figure 26-A).^{70,189,190}
- Trois brins parallèles et un antiparallèle : cette structure est dite hybride ou encore 3+1 (Figure 26-B).¹⁹²
- Deux brins parallèles et deux antiparallèles : la structure est dite antiparallèle et peut se trouver sous deux formes différentes soit avec deux brins de même polarité adjacents (Figure 26-C)¹⁹³ soit en alternance (Figure 26-D)^{194,195}.

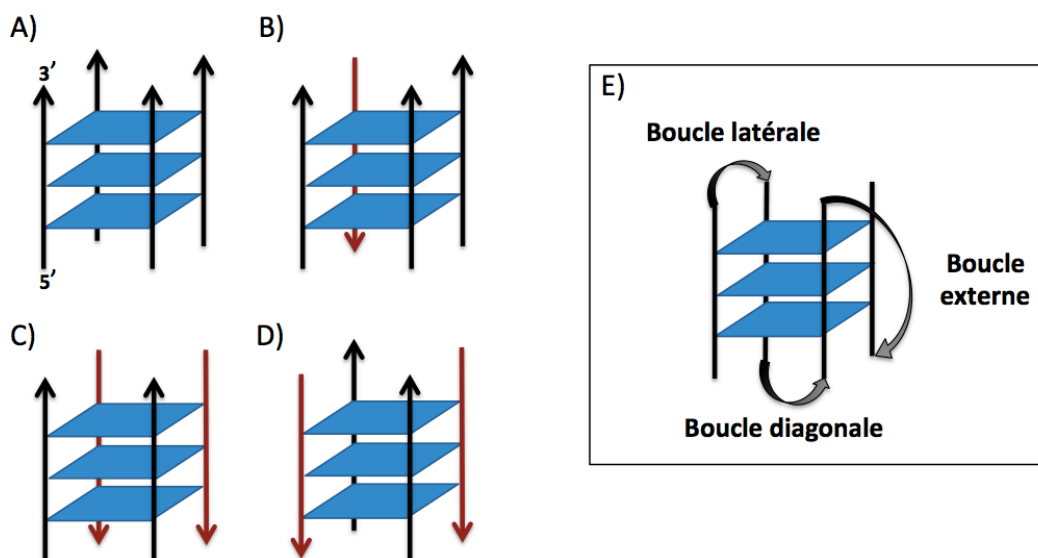


Figure 26 : Représentation de différentes possibilités d'orientation des brins et des différents types de boucles de structures G-quadruplexes

Généralement, les structures tétramoléculaires, qui ne possèdent qu'une seule succession de guanines, se trouvent dans la configuration parallèle. La formation des structures hybride et antiparallèle nécessite un repliement des brins qui passe par la formation de boucles. Les boucles qui relient des segments de guanines adoptent généralement trois types de connectivité (Figure 26-E) : lorsque deux brins adjacents antiparallèles sont reliés, on parle de boucle latérale. Lorsque les deux brins reliés sont adjacents et parallèles, la boucle est

¹⁹² Wang, Y.; Patel, D. J. *Structure* **1994**, 2, 1141–1156.

¹⁹³ Haider, S.; Parkinson, G. N.; Neidle, S. *J. Mol. Biol.* **2002**, 320, 189–200.

¹⁹⁴ Macaya, R. F.; Schultze, P.; Smith, F. W.; Roe, J. a; Feigon, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1993**, 90, 3745–3749.

¹⁹⁵ Schultze, P.; Smith, F. W.; Feigon, J. *Structure* **1994**, 2, 221–233.

dite externe. Enfin, si deux brins antiparallèles et opposés sont reliés, on a une boucle diagonale.

Dans une même structure G-quadruplexe, qu'elle soit intramoléculaire ou bimoléculaire, on peut trouver différents types de boucles. La longueur d'une séquence, c'est à dire le nombre de nucléotides qui lient deux brins entre eux, peut avoir une influence sur la nature des boucles.^{196–198} Les liaisons courtes notamment (égale ou inférieure à deux nucléotides), vont limiter la formation de boucles diagonales en raison de la distance à parcourir d'un brin à l'autre. En revanche, elles favorisent la formation de boucles latérales et externes.

La structure d'un G-quadruplexe télomérique humain peut être intramoléculaire et dans de rares cas bimoléculaire¹⁹⁹ et se trouve dans les deux cas dans une configuration parallèle lorsqu'elle est obtenue par diffraction des RX.⁷⁰ Dans la structure résolue par RMN, le G-quadruplexe télomérique humain est intramoléculaire avec un mélange parallèle/antiparallèle.¹⁸¹ Par la suite nous parlerons seulement de la forme intramoléculaire du G-quadruplexe humain.

3.4 Les G-quadruplexes en tant que cibles thérapeutiques

3.4.1 Télomère et G-quadruplexes

Comme on a pu le voir dans le chapitre précédent, le télomère est composé d'une séquence répétitive de l'ADN riche en guanines, dont l'extrémité est sous forme simple brin. *In vitro*, le simple brin peut adopter deux conformations particulières : une grande structure appelée *T-loop*²⁰⁰ et le G-quadruplexe.

La *T-loop* est formée par l'invasion du duplexe télomérique par le simple brin 3' (Figure 27-A), elle permettrait d'éviter à la fois la dégradation du télomère et les fusions télomériques.²⁰¹

¹⁹⁶ Hazel, P.; Huppert, J.; Balasubramanian, S.; Neidle, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16405–16415.

¹⁹⁷ Guédin, A.; Cian, A. De; Gros, J.; Lacroix, L.; Mergny, J. *Biochimie* **2008**, *90*, 686–696.

¹⁹⁸ Risitano, a. *Nucleic Acids Res.* **2004**, *32*, 2598–2606.

¹⁹⁹ Parkinson, G. N.; Ghosh, R.; Neidle, S. *Biochemistry* **2007**, *46*, 2390–2397.

²⁰⁰ Griffith, J. D.; Comeau, L.; Rosenfield, S.; Stansel, R. M.; Bianchi, A.; Moss, H.; Hill, C.; Carolina, N. *Cell* **1999**, *97*, 503–514.

²⁰¹ Riou, J.; Morjani, H.; Trentesaux, C. *Ann. Pharm. Françaises* **2006**, *64*, 97–105.



Figure 27 : Conformations possible à l'extrémité télomérique. A) T-loop. B) G-quadruplexe.

Pour former le G-quadruplexe télomérique, la séquence répétitive 5'TTAGGG3' se replie spontanément sous la forme d'un quadruplexe intramoléculaire. La partie GGG va constituer le noyau des tétrades de guanines et la partie TTA va façonner les boucles de la structure (Figure 27-B).

Bien que précisément décrites *in vitro*, les preuves que ces structures se forment *in vivo*, sont rares. Toutefois, en 2001, l'équipe de Plückthun apporte la preuve de leur présence dans le génome en montrant qu'un anticorps spécifique aux G-quadruplexes parallèles se lie très fortement aux télomères dans le noyau du ciliat *Stylonychia lemnae* (qui possède la séquence répétée télomérique G₄T₄).²⁰² En 2004, une autre expérience met en avant l'existence de G-quadruplexes *in vivo* par microscopie électronique.²⁰³ En 2012, Rodriguez *et al.* ont utilisé un ligand spécifique des G-quadruplexes, la pyridostatine, en tant que sonde pour détecter des G-quadruplexes par microscopie électronique.²⁰³ Les dommages qu'il induit sur les ADN ont été séquencés. Il s'avère que les séquences endommagées sont capables de former des G-quadruplexes.²⁰⁴ Enfin, l'année dernière, Balasubramanian *et al.* ont pu visualiser quantitativement les G-quadruplexes :²⁰⁵ en associant un anticorps spécifique (BG4) et un marqueur fluorescent, ils ont pu constater la formation de G-quadruplexes sur les chromosomes au moment où la cellule duplique son matériel génétique, juste avant la division cellulaire.

Toutes les études montrent que les G-quadruplexes ne sont pas une curiosité de laboratoire mais bel et bien une réalité et une cible thérapeutique du fait de leur rôle de protection des extrémités chromosomiques.

²⁰² Schaffitzel, C.; Berger, I.; Postberg, J.; Hanes, J.; Lipps, H. J.; Plückthun, a *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2001**, 98, 8572–8577.

²⁰³ Duquette, M. L.; Handa, P.; Vincent, J. a; Taylor, A. F.; Maizels, N. *Genes Dev.* **2004**, 18, 1618–1629.

²⁰⁴ Rodriguez, R.; Miller, K. M.; Forment, J. V.; Bradshaw, C. R.; Nikan, M.; Britton, S.; Oelschlaegel, T.; Xhemalce, B.; Balasubramanian, S.; Jackson, S. P. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, 8, 301–310.

²⁰⁵ Biffi, G.; Tannahill, D.; McCafferty, J.; Balasubramanian, S. *Nat. Chem.* **2013**, 5, 182–186.

3.4.2 Stratégie antitumorale

La télomérase requiert un substrat ADN simple brin déplié pour fonctionner. Dès lors, la formation de G-quadruplexes inhibe l'allongement du télomère par la télomérase (Schéma 10). En 1991 Zahler *et al.* démontrent ainsi pour la première fois chez *Oxytricha* que la présence d'un G-quadruplexe télomérique intramoléculaire empêchait l'action de la télomérase *in vitro*.²⁰⁶

Depuis cette découverte, la recherche de composés synthétiques ou naturels stabilisant les structures G-quadruplexes dans l'ADN télomérique, a connu un véritable engouement.

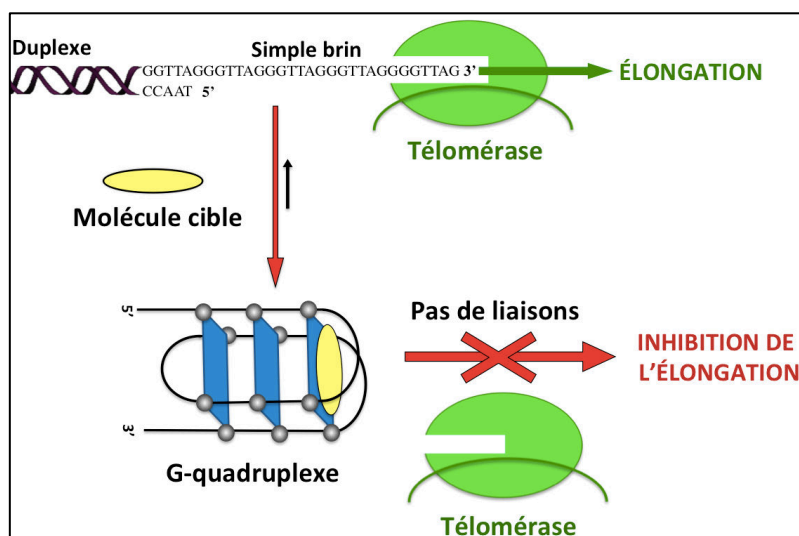


Schéma 10 : Inhibition de l'activité de la télomérase par l'utilisation d'une molécule cible des G-quadruplexes.²⁰⁷

Les composés stabilisant les G-quadruplexes peuvent avoir des effets à long terme et à court terme (Schéma 11).²⁰⁸ Dans un premier temps, ils vont inhiber l'activité de la télomérase en verrouillant l'ADN télomérique simple brin sous la forme de G-quadruplexe (Schéma 10). Une exposition à long terme de cellules cancéreuses humaines à des doses subtoxiques de tels composés induit le raccourcissement des télomères, suivi de la sénescence cellulaire.

Cependant, il existe de nombreuses évidences que les ligands de G-quadruplexes peuvent également déclencher des effets à court terme qui ne peuvent pas s'expliquer simplement par l'inhibition de la télomérase. Ces ligands auraient donc aussi la faculté de déclencher la déprotection du télomère par compétition avec des protéines du complexe shelterin. Ce phénomène entraîne une activation rapide de réponses aux dommages de l'ADN

²⁰⁶ Zahler, M.; Williamson, J. R.; Cech, T. R.; Prescott, D. M. *Nature* **1991**, 350, 718–720.

²⁰⁷ Mergny, J.; Hélène, C. *Nature* **1998**, 4, 1366–1367.

²⁰⁸ Bidzinska, J.; Cimino-Reale, G.; Zaffaroni, N.; Folini, M. *Molecules* **2013**, 18, 12368–12395.

et conduit à une forme de mort cellulaire ou de sénescence prématurée de la cellule. Dans ce cas, le ligand de G-quadruplexe cible le télomère et non la télomérase.^{209–212}

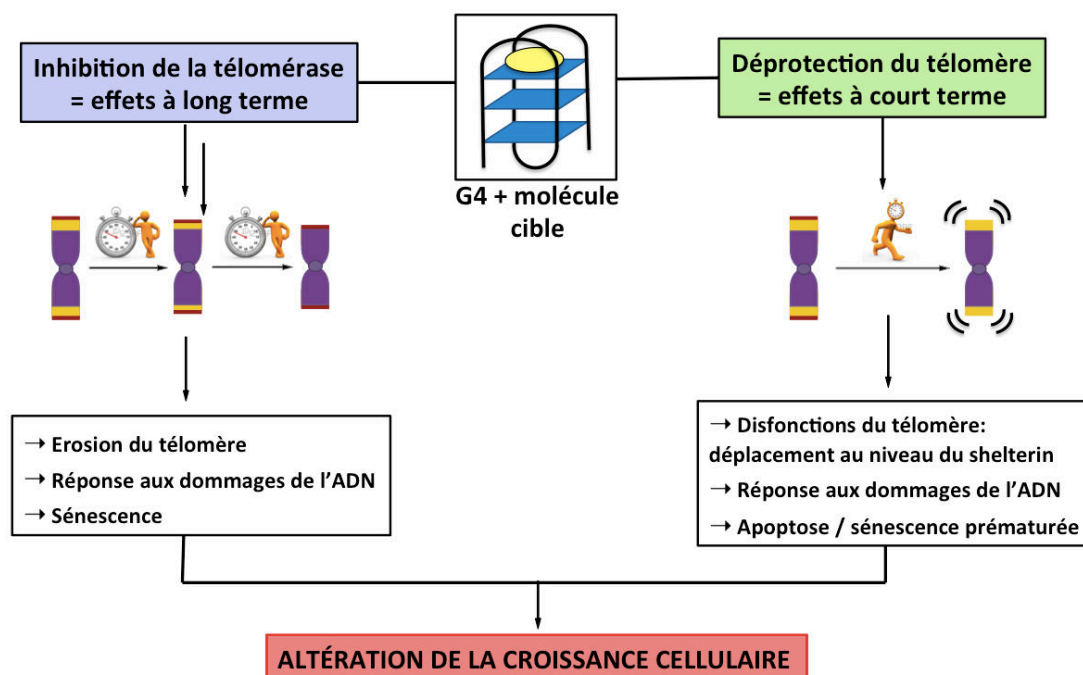


Schéma 11 : Conséquences cellulaires du ciblage télomérique par des ligands de G-quadruplexes.

En résumé, sachant que la prolifération anarchique de cellules cancéreuses est principalement liée à l'extension continue des télomères par la télomérase, l'inhibition de celle-ci devient une stratégie très prometteuse dans la thérapie anticancéreuse.

3.4.3 Molécules ciblant les G-quadruplexes

Les premières preuves directes qu'un composé synthétique stabilisant les G-quadruplexes pourrait avoir une activité biologique, ont été obtenues en 1997 par l'équipe de Hurley et Neidle.²¹³ La molécule en question est la 2,6-diamidoanthraquinone (ou **BSU1051**) (Figure 30), qui favorise la formation de G-quadruplexes au niveau du télomère et inhibe l'action de la télomérase. Dès lors, un grand nombre de molécules de structures variées ont été décrites pour stabiliser le G-quadruplexe.

²⁰⁹ Leonetti, C.; Amodei, S.; Angelo, C. D.; Rizzo, A.; Benassi, B.; Antonelli, A.; Elli, R.; Stevens, M. F. G.; D'Incalci, M.; Zupi, G.; Biroccio, A. *Mol. Pharmacol.* **2004**, *66*, 1138–1146.

²¹⁰ Pennarun, G.; Granotier, C.; Gauthier, L. R.; Gomez, D.; Hoffschir, F.; Mandine, E.; Riou, J.-F.; Mergny, J.-L.; Mailliet, P.; Boussin, F. D. *Oncogene* **2005**, *24*, 2917–2928.

²¹¹ Salvati, E.; Leonetti, C.; Rizzo, A.; Scarsella, M.; Mottolese, M.; Galati, R.; Sperduti, I.; Stevens, M. F. G.; D'Incalci, M.; Blasco, M.; Chiorino, G.; Bauwens, S.; Horard, B.; Gilson, E.; Stoppacciaro, A.; Zupi, G.; Biroccio, A. *J. Clin. Invest.* **2007**, *117*, 3236–3247.

²¹² Gomez, D.; Wenner, T.; Brassart, B.; Douarre, C.; O'Donohue, M.-F.; El Khoury, V.; Shin-Ya, K.; Morjani, H.; Trentesaux, C.; Riou, J.-F. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 38721–38729.

²¹³ Sun, D.; Thompson, B.; Cathers, B. E.; Salazar, M.; Kerwin, S. M.; Trent, J. O.; Jenkins, T. C.; Neidle, S.; Hurley, L. H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2113–2116.

3.4.3.1 Modes d'interactions

Pour évaluer l'efficacité de ligands de G-quadruplexes il faut considérer deux paramètres : la spécificité et l'affinité. La spécificité se décline au niveau structural (quadruplexe contre duplexe) et conformationnel (intramoléculaire contre intermoléculaire).

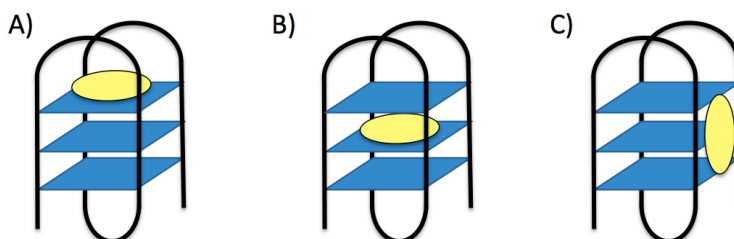


Figure 28 : Représentation d'une molécule cible de G-quadruplexe A) empilée sur le G-quartet terminal, B) intercalée entre deux quartet, C) liée sur un des sillons du quadruplexe.

La géométrie particulière du G-quadruplexe permet une reconnaissance spécifique par des petites molécules à travers différents modes d'interactions. C'est ainsi que la molécule cible va pouvoir s'empiler sur le G-quartet extérieur (Figure 28-A), interagir avec les sillons (Figure 28-C), ou bien encore s'intercaler entre deux feuillettes de quartets (Figure 28-B). Cependant, le G-quadruplexe est une structure extrêmement stable et rigide, rendant l'intercalation d'une molécule entre deux tétrades peu probable. L'empilement des ligands sur les plans extérieurs du quadruplexe apparaît donc comme étant plus favorable énergétiquement.

Pour interagir significativement avec les G-quadruplexes, les ligands obéissent généralement aux trois principes suivants (Figure 29):

- 1) Posséder un système aromatique étendu dont la taille et la forme sont similaires au G-quartet ; ceci facilite son empilement sur la tétrade terminale à travers des interactions π - π .
- 2) Être dotés de chaînes latérales, si possible cationiques, afin d'interagir avec les boucles et les sillons. Les interactions de type électrostatiques se font en particulier avec le squelette phosphate anionique du G-quadruplexe.
- 3) Posséder une charge ponctuelle cationique au centre (tel qu'un métal de transition), pour interagir avec les carbonyles du canal central. Par ailleurs, l'appauvrissement en électrons du système π dû à la présence du métal, permettrait également de renforcer son interaction cation- π avec le G-quartet.

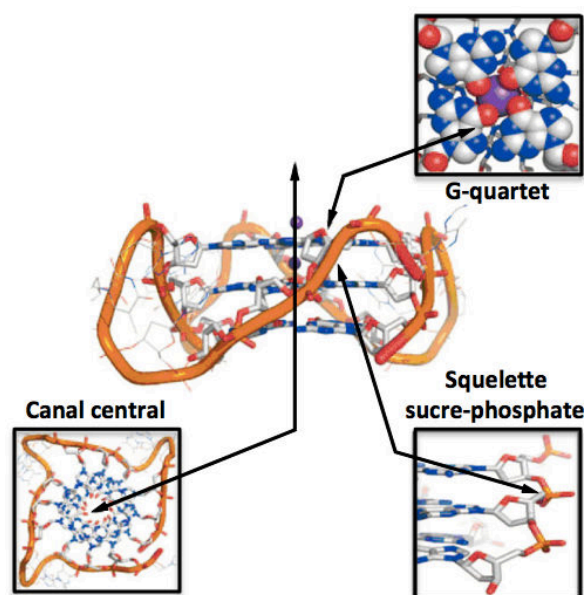


Figure 29 : Sites d'interaction possible entre une molécule cible et le G-quadruplexe.²¹⁴

De ce fait, les facteurs déterminants pour ces ligands de G-quadruplexe vont être l'aromaticité du squelette, le nombre de charges positives ainsi que la longueur et la nature des chaînes latérales.

3.4.3.2 Les différents types de ligands de G-quadruplexes

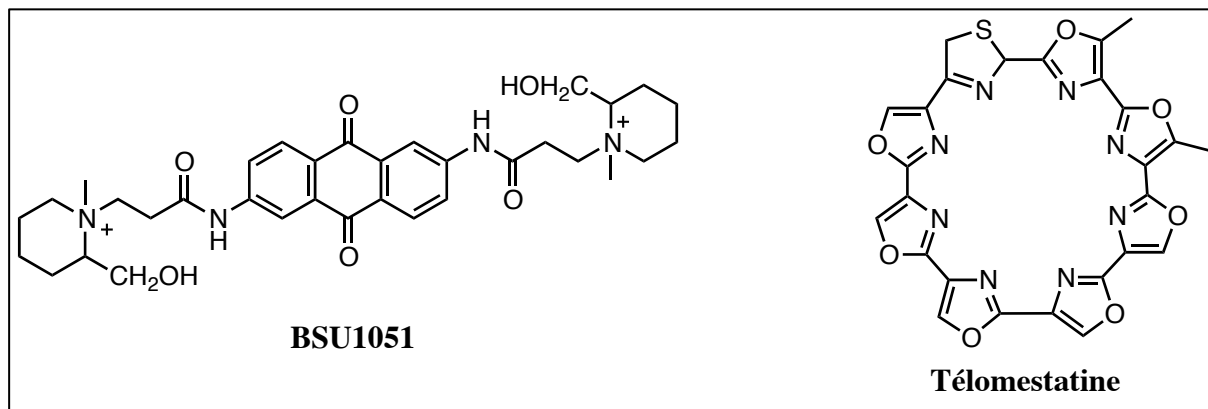
De nombreuses molécules cibles ont été décrites comme stabilisantes des G-quadruplexes et présentent pour certaines une activité d'inhibition de la télomérase. Il s'agit à la fois de molécules organiques et de complexes inorganiques. On retrouve notamment des familles telle que les porphyrines, les dérivés d'acridines, de pérylènes, d'anthraquinones ou de télomestazines.

À ce jour, certaines molécules sont très représentatives. C'est le cas notamment de :

- La **télomestatine** (Figure 30) : cette molécule issue d'un produit naturel isolé de la bactérie *Streptomyces annulatus*, semble être la plus prometteuse notamment par sa sélectivité envers le G-quadruplexe (70 fois plus élevée que pour le duplexe) et par sa spécificité vis à vis des quadruplexes intramoléculaires. La modélisation moléculaire indique que la molécule se fixerait dans une stoechiométrie 2 Ligands /1 G-quadruplexe au niveau des boucles diagonales et latérales du G-quadruplexe. Concernant l'inhibition de l'activité de la

²¹⁴ Georgiades, S. N.; Abd Karim, N. H.; Suntharalingam, K.; Vilar, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4020–4034.

télomérase, les tests TRAP ont révélé un excellent IC_{50} de 5 nM.^{215,216} De surcroît, l'exposition de plusieurs lignées de cellules tumorales à la **télomestatine** provoque un arrêt de prolifération, l'apoptose et le dysfonctionnement des télomères en un temps court.^{217,218}



Tout comme le **BRACO-19**, la **RHPS4** induit un raccourcissement des télomères et à terme la mort de cellules cancéreuses à des doses subtoxiques.²²⁴

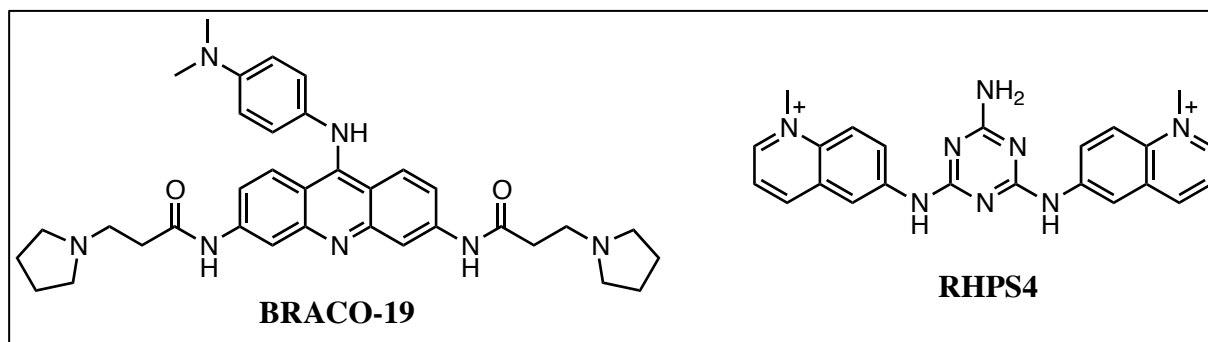


Figure 31 : Ligands de G-quadruplexes : BRACO-19 et RHPS4

- La molécule **12459** (Figure 32) : cette molécule synthétisée par Aventis Pharma S. A. est une bisacridine.²²⁵ Elle se caractérise par une bonne sélectivité du quadruplexe envers le duplex (x 5) et stabilise préférentiellement le G-quadruplexe intramoléculaire. Elle inhibe l'activité de la télomérase avec un IC_{50} de 130 nM (tests TRAP) et entraîne un arrêt de prolifération et le raccourcissement des télomères de cellules cancéreuses à des doses subtoxiques. De plus, à des concentrations plus élevées (2 μ M) la **12459** induit l'apoptose.²²⁶

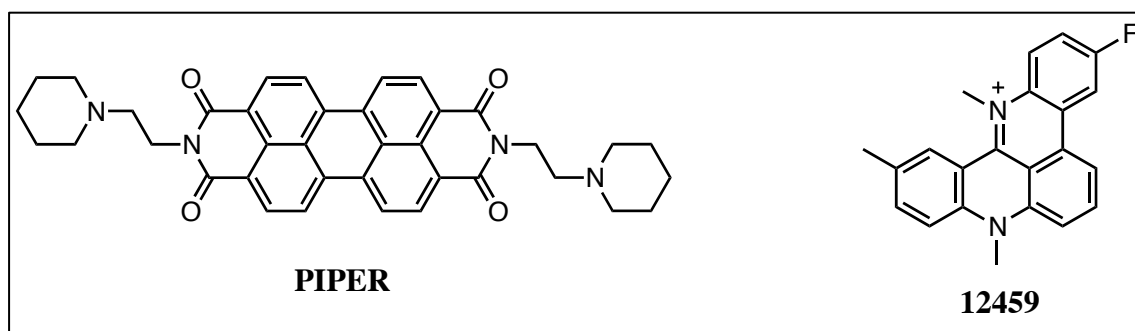


Figure 32 : Ligands G-quadruplexe dérivés de perylène (PIPER) et d'acridine (12459)

- La pérylène diimide **PIPER** (Figure 32) : cette molécule hautement aromatique a été décrite par l'équipe de L. Hurley. L'analyse RMN suggère que les molécules seraient empilées sur les quartets terminaux, voir même prises en sandwich entre les tétrades de deux G-quadruplexe différents.²²⁷ Ce ligand inhibe la télomérase dans un test d'extension d'amorce

²²⁴ Phatak, P.; Cookson, J. C.; Dai, F.; Smith, V.; Gartenhaus, R. B.; Stevens, M. F. G.; Burger, A. M. *Br. J. Cancer* **2007**, 96, 1223–1233.

²²⁵ Mailliet, P.; Laoui, A.; Riou, J.; Doerflinger, G.; Mergny, J.-L.; Hamy, F.; Caulfield, T. Chemical derivatives and their use as anti-telomerase agent, **2002**.

²²⁶ Riou, J. F.; Guittat, L.; Mailliet, P.; Laoui, a; Renou, E.; Petitgenet, O.; Mégnin-Chanet, F.; Hélène, C.; Mergny, J. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, 99, 2672–2677.

²²⁷ Fedoroff, O. Y.; Salazar, M.; Han, H.; Chemeris, V. V.; Kerwin, S. M.; Hurley, L. H. *Biochemistry* **1998**, 37, 12367–12374.

avec une IC_{50} d'environ 20 μM ; il stabilise tout autant les G-quadruplexes inter et intramoléculaires.^{228,229}

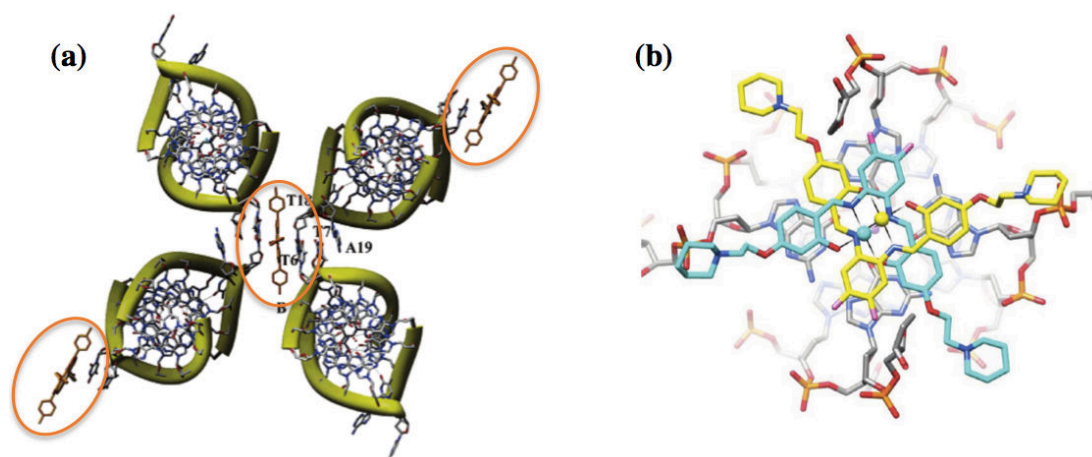


Figure 33 : (a) Structure cristalline de TMPyP4 (cercle orange) en interaction avec le G-quadruplexe télomérique humain.¹⁹⁹ (b) Structure cristallographique de deux molécules Ni(II)-salphen empilées sur un G-quadruplexe télomérique humain.²³⁰

• La porphyrine tétracationique **TMPyP4** (Figure 34) : cette molécule commerciale fait partie des premiers composés identifiés comme ligands de G-quadruplexe et pouvant inhiber la télomérase. Il est vrai que la forme et la taille de la molécule semblent particulièrement bien s'adapter à un empilement π - π sur un G-quartet. Hurley et ses collaborateurs ont montré que ce composé interagit avec des G-quadruplexes tétramoléculaires, induit un arrêt de la polymérase par formation d'un G-quadruplexe intramoléculaire et inhibe la télomérase avec une IC_{50} d'environ 7 μM .^{231,232} En revanche, il a été montré que cette porphyrine est peu sélective des quadruplexes vis-à-vis des duplex.²³³ Le manque de spécificité de TMPyP4 s'explique par l'affinité de la molécule pour le double-brin. Elle s'intercale entre les paires de bases ($K_a 10^6$) et interagit avec le petit sillon des ADNs riches en AT ($K_a 10^6$ à 10^7).

La **TMPyP4** reste malgré tout souvent utilisée comme ligand de G-quadruplexes. Le manque de spécificité de la molécule peut s'expliquer par la structure RX du complexe ligand/G-quadruplexe, où l'on voit une porphyrine interagir avec les bases TTA au niveau des boucles (Figure 33-a).¹⁹⁹

²²⁸ Rossetti, L.; Franceschin, M.; Schirripa, S.; Bianco, A.; Ortaggi, G.; Savino, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 413–420.

²²⁹ Han, H.; Cliff, C. L.; Hurley, L. H. *Biochemistry* **1999**, *38*, 6981–6986.

²³⁰ Campbell, N. H.; Karim, N. H. A.; Parkinson, G. N.; Gunaratnam, M.; Petrucci, V.; Todd, A. K.; Vilar, R.; Neidle, S. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 209–222.

²³¹ Wheelhouse, R. T.; Sun, D.; Han, H.; Han, F. X.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3261–3262.

²³² Hurley, L. H.; Wheelhouse, R. T.; Sun, D.; Kerwin, S. M.; Salazar, M.; Yu, O.; Han, F. X.; Han, H.; Izbicka, E.; Hoff, D. D. *Von Pharmacol. Ther.* **2000**, *85*, 141–158.

²³³ Ford, K.; Fox, K. R.; Neidle, S.; Waring, M. J. *Nucleic Acids Res.* **1987**, *15*, 2221–2234.

- La porphyrine pentacationique de manganèse **Mn(III)-porphyrine** (Figure 34) : Cette molécule possède un centre métallique tricationique idéal pour interagir avec le canal central du quadruplexe. Cette molécule est très sélective du G-quadruplexe par rapport au duplexe (10 000 fois plus pour le G-quadruplexe), de plus les tests TRAP ont révélé un IC_{50} assez faible de 580 nM.²³⁴

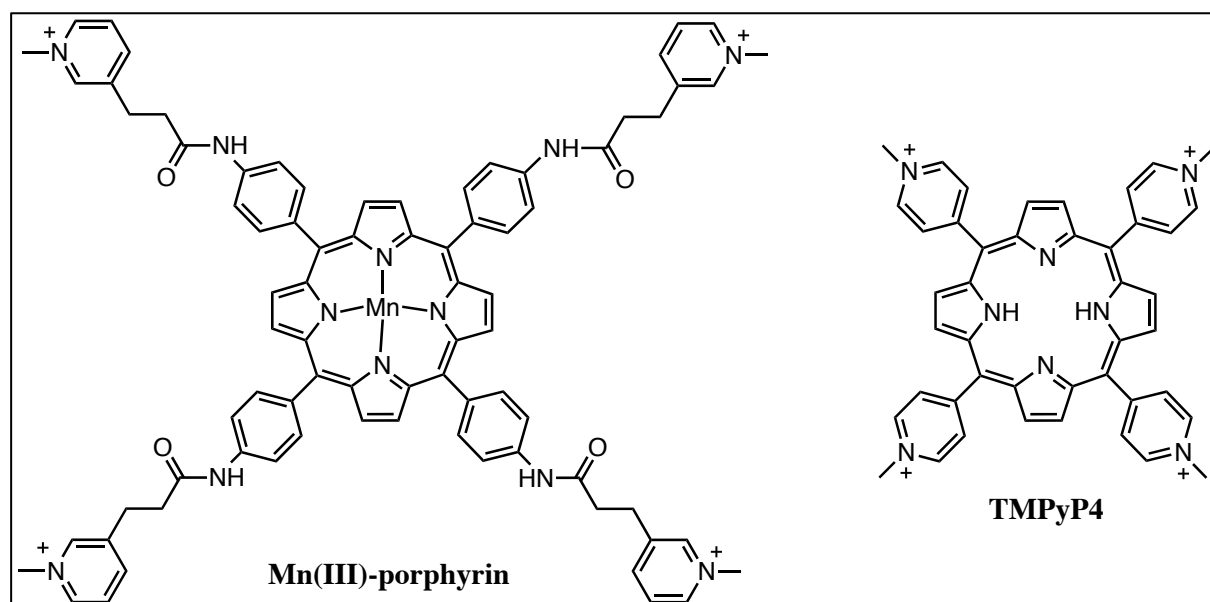


Figure 34 : Ligands de G-quadruplexes de type porphyrine cationique : Mn(III)-porphyrin et TMPyP4.

- Les complexes salphen **M(II)-salphen** (Figure 35) : ces ligands de G-quadruplexes ont été décrits par l'équipe de Neidle avec comme principaux métaux le nickel et le cuivre.²³⁵ Les deux structures des complexes obtenues par diffraction des RX **Ni(II)-salphen** et **Cu(II)-salphen** montrent que les complexes se lient au quadruplexe télomérique humain par empilement sur les quartets terminaux, avec le métal quasiment aligné avec le canal central (Figure 33-b). Ces molécules présentent une bonne sélectivité envers le quadruplexe et leur spécificité envers la forme parallèle ou antiparallèle dépend des substituants (R=H forme parallèle, R=F forme antiparallèle). Enfin des tests d'inhibition de l'élongation des télomères sur différentes lignées de cellules cancéreuses ont révélé des IC_{50} allant de 3.6 à 11.7 μ M avec une meilleure efficacité pour les salphen de cuivre.²³⁰

D'autres complexes salphen avec comme métal le zinc, le vanadium ou le titane ont été décrits comme stabilisants des G-quadruplexes.^{236,237}

²³⁴ Dixon, I. M.; Lopez, F.; Tejera, A. M.; Estève, J.; Blasco, M. A.; Pratviel, G.; Meunier, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1502–1503.

²³⁵ Reed, J. E.; Arnal, A. A.; Neidle, S.; Vilar, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5992–5993.

²³⁶ Arola-Arnal, A.; Benet-Buchholz, J.; Neidle, S.; Vilar, R. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 11910–11919.

²³⁷ Wu, P.; Ma, D.-L.; Leung, C.-H.; Yan, S.-C.; Zhu, N.; Abagyan, R.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13008–13021.

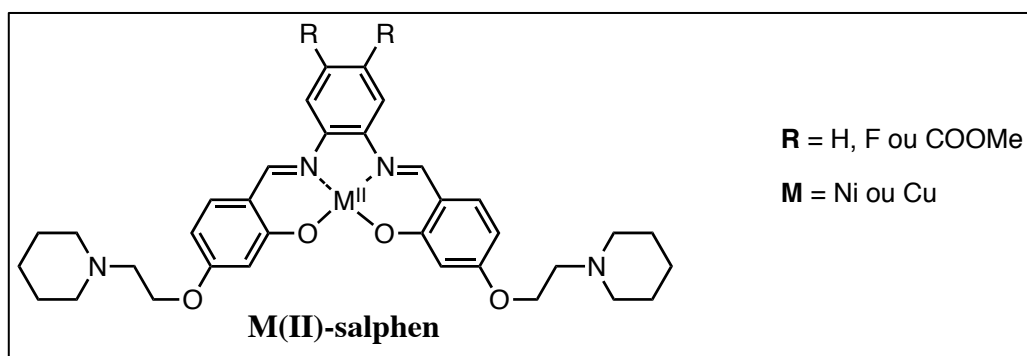


Figure 35 : Ligands des G-quadruplexes de type salphen : Ni(II)-salphen et Cu(II)-salphen

La liste des ligands de G-quadruplexe présentée ci-dessus est non exhaustive car la synthèse de nouvelles molécules est en constant renouvellement avec de nombreux brevets déposés chaque année.²³⁸

3.5 Méthodes de caractérisation des complexes ligands/G-quadruplexes

Il existe de nombreuses méthodes permettant la caractérisation des quadruplexes ainsi que leur interaction avec des molécules de synthèse : spectroscopie UV-visible, dichroïsme circulaire (CD), spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN), diffraction des rayons X (RX), mesures de FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfert), techniques de calorimétries ITC (Isothermal Titration Calorimetry) et DSC (Differential Scanning Calorimetry), spectrométrie de masse par ionisation electrospray (ESIMS), résonance plasmonique de surface (SPR), méthode de polymérase chain reaction (PCR), méthode de dialyse à l'équilibre et enfin modélisation moléculaire.^{239,240}

3.5.1 Spectroscopie optique : UV-vis et CD

La plupart des titrages G-quadruplexe/ligand sont suivis par spectroscopie UV-vis ou CD. Ces méthodes peuvent donner des informations utiles sur l'équilibre de l'interaction ligand-G-quadruplexe, incluant l'emplacement des sites de liaisons ainsi que la nature des interactions.

²³⁸ Yan, Y.; Tan, J.; Ou, T.; Huang, Z.; Gu, L. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2013**, 23, 1495–1509.

²³⁹ Ou, T.; Lu, Y.; Tan, J.; Huang, Z.; Wong, K.; Gu, L. *ChemMedChem* **2008**, 3, 690–713.

²⁴⁰ Murat, P.; Singh, Y.; Defrancq, E. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5293–5307.

• **Spectroscopie UV-visible** : cet outil est le plus simple et le plus couramment employé pour étudier à la fois la stabilité des structures G-quadruplexe et leurs interactions avec des ligands. Les molécules utilisées en tant que ligands devront présenter une bande d'absorption qui peut être clairement distinguée dans le domaine du visible ou en tout cas à $\lambda_{\text{max}} > 300$ nm (domaine d'absorption du G-quadruplexe). Une façon simple de déterminer s'il existe une quelconque interaction entre la structure G-quadruplexe et le ligand est d'analyser le déplacement de la position du maximum de cette bande. L'amplitude de ce déplacement peut être corrélée à la force de l'interaction. Par exemple, on sait que les G-quadruplexes induisent un important déplacement bathochrome de la bande de Soret des porphyrines.^{241–244} En plus de cette information qualitative, les expériences impliquant le titrage d'une espèce avec l'autre fournissent des données quantitatives telles que la stœchiométrie et les constantes thermodynamiques.^{245–247} Cette méthode est toutefois limitée par la faible sensibilité (comparée à la méthode FRET).

• **Dichroïsme circulaire (CD)** : La spectroscopie à lumière polarisée permet de distinguer différentes conformations d'acides nucléiques. C'est une méthode simple permettant le suivi des changements de conformation induits par des modifications de l'environnement telles que la température, le pH, la nature et/ou la concentration en contre-ions et, dans notre cas en particulier la présence d'un ligand.²⁴⁸ Dans la plupart des cas, le **CD** permet de distinguer les conformations parallèles ou antiparallèles des quadruplexes : un G-quadruplexe parallèle présente une intense bande positive entre 260-270 nm et une négative à 240 nm, alors qu'un G-quadruplexe antiparallèle aura une bande positive à 295 nm et une négative à 265 nm.^{247,249–254}

²⁴¹ Freyer, M. W.; Buscaglia, R.; Kaplan, K.; Cashman, D.; Hurley, L. H.; Lewis, E. *Biophys. J.* **2007**, *92*, 2007–2015.

²⁴² Arora, A.; Maiti, S. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 8151–8159.

²⁴³ Wei, C.; Jia, G.; Zhou, J.; Han, G.; Li, C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 4025–4032.

²⁴⁴ Wei, C.; Jia, G.; Yuan, J.; Feng, Z.; Li, C. *Biochemistry* **2006**, *45*, 6681–6691.

²⁴⁵ Sun, H.; Tang, Y.; Xiang, J.; Xu, G.; Zhang, Y.; Zhang, H.; Xu, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3586–3589.

²⁴⁶ Wang, P.; Leung, C.-H.; Ma, D.-L.; Yan, S.-C.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6900–6911.

²⁴⁷ Petraccone, L.; Fotticchia, I.; Cummaro, A.; Pagano, B.; Ginnari-Satriani, L.; Haider, S.; Randazzo, A.; Novellino, E.; Neidle, S.; Giancola, C. *Biochimie* **2011**, *93*, 1318–1327.

²⁴⁸ Ambrus, A.; Chen, D.; Dai, J.; Bialis, T.; Jones, R. a.; Yang, D. *Nucleic Acids Res.* **2006**, *34*, 2723–2735.

²⁴⁹ Li, W.; Wu, P.; Ohmichi, T.; Sugimoto, N. *FEBS Lett.* **2002**, *526*, 77–81.

²⁵⁰ Li, J.; Correia, J. J.; Wang, L.; Trent, J. O.; Chaires, J. B. *Nucleic Acids Res.* **2005**, *33*, 4649–4659.

²⁵¹ Xue, L.; Ranjan, N.; Arya, D. P. *Biochemistry* **2011**, *50*, 2838–2849.

²⁵² White, E. W.; Tanious, F.; Ismail, M. a.; Reszka, A. P.; Neidle, S.; Boykin, D. W.; Wilson, W. D. *Biophys. Chem.* **2007**, *126*, 140–153.

²⁵³ Linder, J.; Garner, T. P.; Williams, H. E. L.; Searle, M. S.; Moody, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1044–1051.

²⁵⁴ Romera, C.; Bombarde, O.; Bonnet, R.; Gomez, D.; Dumy, P.; Calsou, P.; Gwan, J.-F.; Lin, J.-H.; Defrancq, E.; Pratiel, G. *Biochimie* **2011**, *93*, 1310–1317.

3.5.2 Spectroscopie de fluorescence (FRET) par tests de fusion

La méthode de transfert d'énergie de type Förster par résonance (**FRET**) est aussi l'une des plus utilisées pour étudier les interactions entre les ligands et les G-quadruplexes. Elle peut donner des informations sur la structure des acides nucléiques car ce phénomène photophysique est dépendant de la distance et de l'orientation des chromophores.²⁵⁵

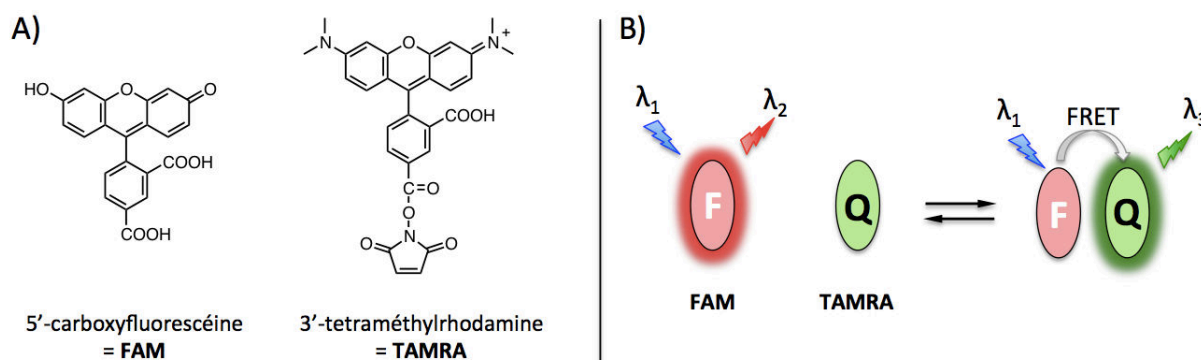


Figure 36 : A) Structures des fluorophores utilisés pour la méthode FRET. B) Schéma du transfert de l'énergie d'excitation entre le donneur (FAM) et le récepteur (TAMRA).

La séquence d'ADN à étudier est marquée aux extrémités 5' et 3' par un fluorophore (FAM = 5'-carboxylfluorescéine) et un inhibiteur (TAMRA = 3'-tetraméthylrhodamine) (Figure 36-A). La FAM est excitée à 492 nm et les changements d'émission sont mesurés à 516 nm. L'inhibition de la fluorescence se fait par transfert d'énergie non radiatif de la molécule donneuse excitée (fluorophore) vers une molécule réceptrice (l'inhibiteur). L'efficacité du phénomène est directement liée à la distance entre le donneur et l'accepteur (Figure 36-B). Ainsi, un changement de conformation de l'oligonucléotide va induire une modification de la distance entre les deux fluorophores et une variation du **FRET**.²⁵⁶

La méthode de **FRET par tests de fusion** est basée sur le fait que l'augmentation de la température induit une dénaturation de l'oligonucléotide. La température correspondant à une dénaturation de 50% de l'oligonucléotide est appelée température de fusion. Plus celle-ci est élevée et plus la structure tridimensionnelle de l'oligonucléotide est stable. Ainsi en suivant la fluorescence en fonction de la température on peut déterminer la température de fusion et évaluer la stabilité d'un quadruplexe, dès lors que la séquence choisie soit capable de former de telles structures.

²⁵⁵ Juskowiak, B.; Takenaka, S. *Methods Mol. Biol.* **2006**, 335, 311–341.

²⁵⁶ Renčiuk, D.; Zhou, J.; Beaurepaire, L.; Guédin, A.; Bourdoncle, A.; Mergny, J.-L. *Methods* **2012**, 57, 122–128.

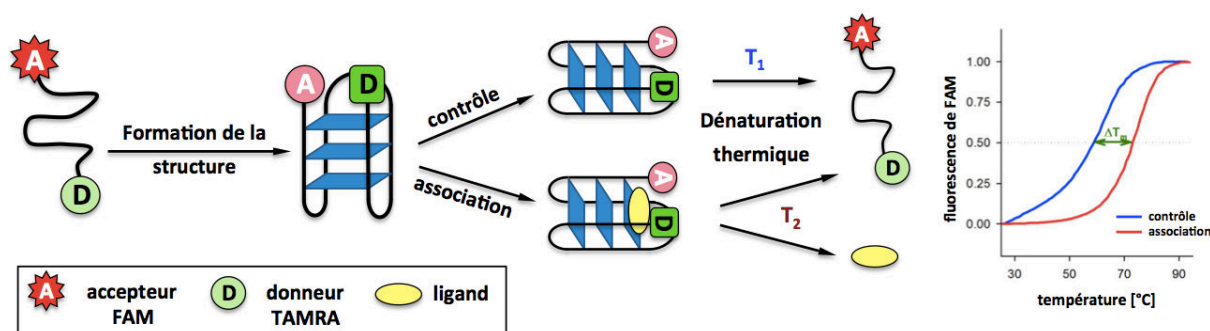


Schéma 12 : Représentation schématique de la méthode FRET par tests de fusion.²⁵⁶

Cette méthode est donc très utile pour évaluer la stabilisation des G-quadruplexes par des ligands synthétiques : plus l'interaction entre le quadruplexe et le ligand est forte, plus le complexe est stabilisé contre la dénaturation thermique ce qui entraîne l'augmentation de la température de fusion du composé (T_2). Classiquement on parlera de ΔT ($\Delta T = T_2 - T_1$) où T_1 correspond à la température de fusion de l'oligonucléotide en absence de ligand (Schéma 12).^{247,254,257,258}

3.5.3 Méthode de SPR

La résonance plasmonique de surface (SPR) est une technique sensible très adaptée à l'étude des interactions ligands/G-quadruplexe en temps réel.

Cet outil permet le criblage rapide d'une famille de molécules cibles. En effet, l'instrumentation actuelle permet l'étude de l'interaction d'un ligand avec plusieurs oligonucléotides en simultané.²⁵⁹ Cette méthode fournit des informations sur la stœchiométrie, la thermodynamique et la cinétique des interactions.

Cette technique est basée sur le suivi de l'indice de réfraction et met en œuvre un phénomène de résonance entre les électrons libres d'un métal (en général l'or) et une onde incidente de lumière qui peut générer une oscillation résonante des électrons appelée plasmon.²⁶⁰ Cette résonance va induire une réduction de réflectivité du fait du transfert d'énergie entre le faisceau incident et l'onde évanescence de surface qui se propage à l'interface.

²⁵⁷ De Cian, A.; Guittat, L.; Kaiser, M.; Saccà, B.; Amrane, S.; Bourdoncle, A.; Alberti, P.; Teulade-Fichou, M.-P.; Lacroix, L.; Mergny, J.-L. *Methods* **2007**, *42*, 183–195.

²⁵⁸ Wu, W.-B.; Chen, S.-H.; Hou, J.-Q.; Tan, J.-H.; Ou, T.-M.; Huang, S.-L.; Li, D.; Gu, L.-Q.; Huang, Z.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2975–2986.

²⁵⁹ Redman, J. E. *Methods* **2007**, *43*, 302–312.

²⁶⁰ Cooper, M. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 515–528.

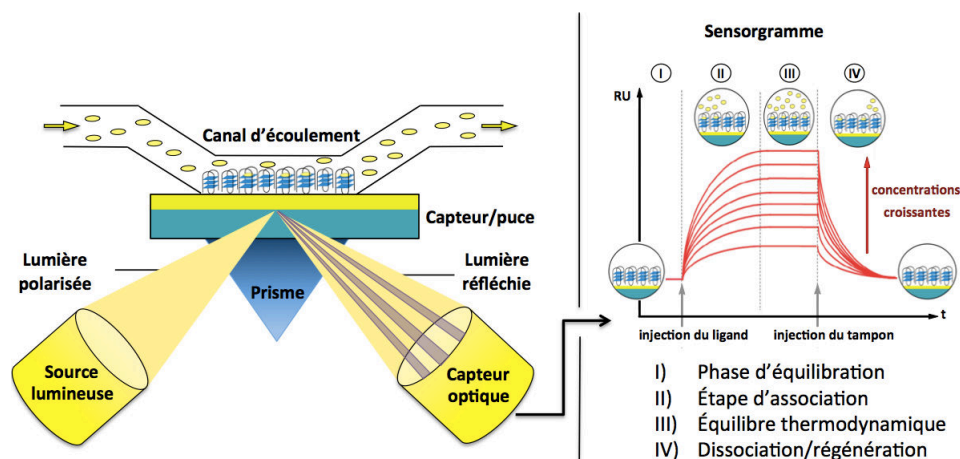


Schéma 13 : Principe de la méthode de résonance plasmonique de surface.²⁶⁰

En **SPR**, lorsqu'une molécule libre en solution (ex : complexes salen dans notre cas) entraînée par un débit, entre en contact avec une molécule (ex : oligonucléotide) greffée à la surface d'or, la variation de masse à la surface va augmenter ainsi que l'indice de réfraction. Ce changement de signal est directement corrélé au nombre de molécules liées à la surface du capteur. L'évolution de l'angle de résonance au cours du temps est mesuré et représenté sous la forme d'un sensorgramme. Il comporte généralement trois phases distinctes (Schéma 13) : une première phase dite d'association entre l'analyte et le ligand ; une seconde phase d'équilibre thermodynamique durant laquelle les échanges avec le ligand sont constants ; et enfin une phase de dissociation dès qu'un flux de solution tampon est injecté sur la puce. Afin de déterminer des constantes thermodynamiques et cinétiques, il est nécessaire de tester différentes concentrations en complexe sur une même puce ; il n'est donc pas rare de faire une phase supplémentaire de régénération de la puce.^{261,262}

Les oligonucléotides étudiés sont couplés à un gabarit peptidique et reliés à la surface au moyen d'une biotine qui sera fixée sur une puce fonctionnalisée par une streptavidine (Schéma 14). Ces puces sont réalisées dans l'équipe I2BM par le groupe de Defrancq. Le système Biacore® utilisé dans nos travaux permet de suivre en parallèle quatre pistes fonctionnalisées différemment. La première n'est pas fonctionnalisée et sert de référence. Les deuxième et troisième pistes sont respectivement fonctionnalisées par un mime de G-quadruplexe intermoléculaire (Schéma 14-A) et un mime de G-quadruplexe intramoléculaire

²⁶¹ Homola, J.; Yee, S. S.; Gauglitz, G. *Sens. Act. B Chem.* **1999**, *54*, 3–15.

²⁶² Karlsson, R. *J. Mol. Recognit.* **2004**, *17*, 151–161.

(Schéma 14-B) présentant tout les deux la séquence télomérique humaine. Enfin la dernière piste est un mime de duplexe d'ADN en conformation « hairpin » (Schéma 14-C).^{263,264}

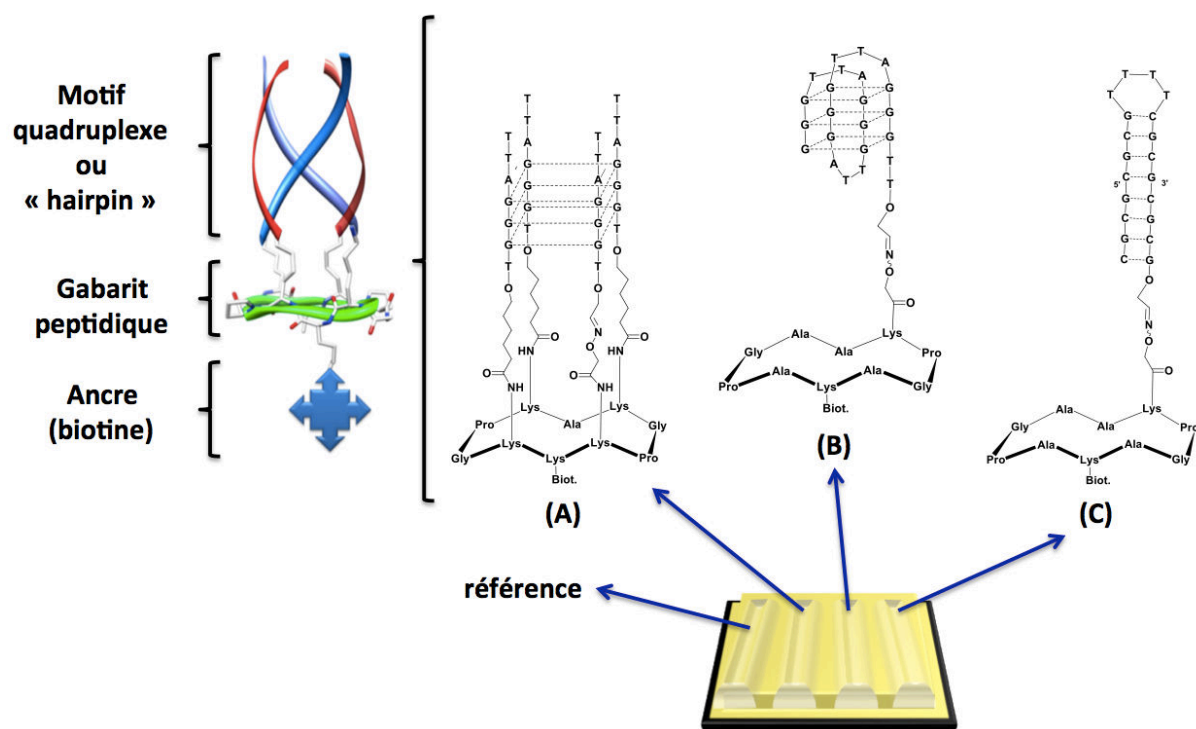


Schéma 14 : Schéma d'une puce Biacore® et structures chimiques des différents mimes d'oligonucléotides utilisés en SPR : A) G-quadruplexe intermoléculaire, B) G-quadruplexe intramoléculaire et C) hairpin.²⁶³

Lors de ce test, différentes informations peuvent alors être déterminées :

1) La comparaison des affinités du ligand pour les quadruplexes (**A** et **B**) et le duplexe (**C**) permet d'estimer la sélectivité quadruplexe vs. duplex.

2) L'affinité du ligand pour les mimes **A** et **B** de G-quadruplexe d'une part, et la sélectivité parallèle / antiparallèle d'autre part (Schéma 14). En comparant les constantes de dissociations des mimes intermoléculaire **A** (K_D^{inter}) et intramoléculaire **B** (K_D^{intra}), on peut obtenir une idée du mode d'interaction du ligand pour le G-quadruplexe. Les modes d'interaction ont été modélisés à l'aide d'une échelle, le G4-BMI (G4 Binding Mode Index)

qui résulte du rapport : $\text{G4-BMI} = \frac{K_D^{\text{intra}}}{K_D^{\text{inter}}}$.

Ainsi, une molécule présentant une affinité plus élevée pour le mime intermoléculaire, dont l'accessibilité aux tétrades est moins contrainte, interagira vraisemblablement par « π -stacking » ($\text{G4-BMI} > 1$). Un mode de réponse privilégiant le mime **B** indiquera

²⁶³ Murat, P.; Bonnet, R.; Van der Heyden, A.; Spinelli, N.; Labbé, P.; Monchaud, D.; Teulade-Fichou, M.-P.; Dumy, P.; Defrancq, E. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6106–6114. ²⁶⁴ Bonnet, R.; Murat, P.; Spinelli, N.; Defrancq, E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5992–5994.

²⁶⁴ Bonnet, R.; Murat, P.; Spinelli, N.; Defrancq, E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5992–5994.

vraisemblablement une préférence du ligand pour interagir avec les boucles d'une structure présentes uniquement sur le mime intramoléculaire ($G4-BMI < 1$). Enfin une affinité similaire pour les deux mimes pourra indiquer un mode d'interaction avec les sillons ($G4-BMI \simeq 1$).²⁶³

De nombreux ligands ont été testés sur les G-quadruplexes par cette méthode, fournissant une base de données utile pour des comparaisons.^{234,254,255,263,265,266}

3.5.4 Études théoriques

La modélisation moléculaire (**MM**), la dynamique moléculaire (**MD**) et les méthodes **QM/MM** associant de la mécanique quantique sont des approches importantes pour estimer les énergies d'interaction et prédire les structures possibles des assemblages ligands/G-quadruplexe. Ces méthodes sont utilisées pour soutenir les résultats expérimentaux. Elles peuvent ainsi aider à l'élucidation du rôle des solvants et des ions dans l'interaction ADN-médicament. Des études antérieures de **MD** sur des G-quadruplexes^{267,268} et leurs interactions avec des molécules cibles^{269–271} ont démontré que ce mode de calculs est un outil puissant pour apprécier la dynamique structurale des quadruplexes.

Le docking est une méthode qui permet de visualiser l'ancrage du ligand sur la macromolécule mais aussi l'évaluation des interactions entre les deux molécules. Ce concept est basé sur le principe serrure (G-quadruplexe) / clés (ligand) (Figure 37). Cette approche a été utilisée avec succès par Neidle *et al.* pour proposer une structure entre le quadruplexe antiparallèle humain et des complexes salen.²³⁵ La structure par diffraction RX du même complexe a été publiée quelques années plus tard²³⁰ et montre des analogies remarquables avec ce qui était prédit par Docking. Récemment, ce sont des méthodes de **QM/MM**, outil plus puissant encore, qui ont été utilisées pour proposer des structures d'adduits entre G-quadruplexes et complexes.²⁷²

²⁶³ Rezler, E. M.; Seenisamy, J.; Bashyam, S.; Kim, M.-Y.; White, E.; Wilson, W. D.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9439–9447.

²⁶⁶ Zhao, Y.; Kan, Z.; Zeng, Z.; Hao, Y.; Chen, H.; Tan, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13255–13264.

²⁶⁷ Fadrná, E.; Spacková, N.; Stefl, R.; Koca, J.; Cheatham, T. E.; Sponer, J. *Biophys. J.* **2004**, *87*, 227–242.

²⁶⁸ Haider, S.; Parkinson, G. N.; Neidle, S. *Biophys. J.* **2008**, *95*, 296–311.

²⁶⁹ Hou, J.-Q.; Chen, S.-B.; Tan, J.-H.; Luo, H.-B.; Li, D.; Gu, L.-Q.; Huang, Z.-S. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2012**, *26*, 1355–1368.

²⁷⁰ Yang, D.-Y.; Chang, T.-C.; Sheu, S.-Y. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 9224–9232.

²⁷¹ Agrawal, S.; Ojha, R. P.; Maiti, S. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 6828–6836.

²⁷² Abd Karim, N. H.; Mendoza, O.; Shivalingam, A.; Thompson, A. J.; Ghosh, S.; Kuimova, M. K.; Vilar, R. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3355–3363.

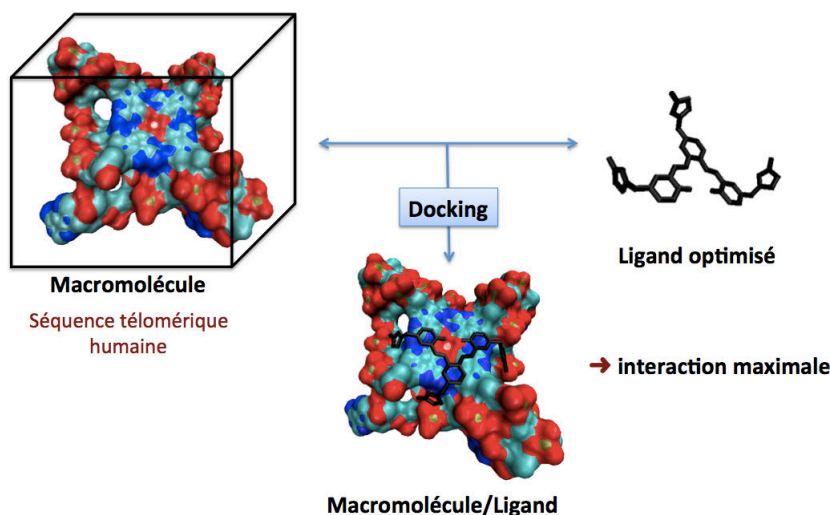


Figure 37 : Résumé du principe des études de Docking.

Des modèles ont été utilisés comme point de départ pour la conception de ligands de G-quadruplexe sélectifs et puissants. Différentes approches classiques allant des études de docking aux simulations de dynamique moléculaire peuvent être menées conjointement. Le but final est toujours la compréhension du mode d'action des molécules bioactives et la conception de nouvelles structures capables d'exploiter au mieux la spécificité du site d'ancrage et le potentiel d'interactions existantes. La compréhension fine des interactions qui s'établissent avec la macromolécule permet d'aiguiller le chimiste de synthèse vers les possibles modifications à apporter pour améliorer les performances d'un ligand donné.

3.5.5 Méthode biochimique *in vitro* : TRAP

Différents dosages biochimiques *in vitro* ont été développés afin d'évaluer l'aptitude d'un ligand à inhiber l'action de la télomérase.

La méthode **TRAP** (Telomeric Repeat Amplification Protocol) permet de mesurer l'activité de la télomérase en suivant l'extension du télomère (ajout de séquences TTAGGG à l'extrémité d'un oligonucléotide). Ce procédé se fait en deux étapes : la première correspond à l'élongation du télomère par la télomérase, la seconde consiste en l'amplification par **PCR** (réaction en chaîne par polymérase) des séquences résultantes. Enfin, une expérience d'électrophorèse sur gel de polyacrylamide est réalisée pour séparer et révéler les produits résultants (Schéma 15).^{254,258,273–275}

²⁷³ De Cian, A.; Lacroix, L.; Douarre, C.; Temime-Smaali, N.; Trentesaux, C.; Riou, J.-F.; Mergny, J.-L. *Biochimie* **2008**, *90*, 131–155.

²⁷⁴ Reed, J.; Gunaratnam, M.; Beltran, M.; Reszka, A. P.; Vilar, R.; Neidle, S. *Anal. Biochem.* **2008**, *380*, 99–105.

²⁷⁵ Fajkus, J. *Clin. Chim. Acta.* **2006**, *371*, 25–31.

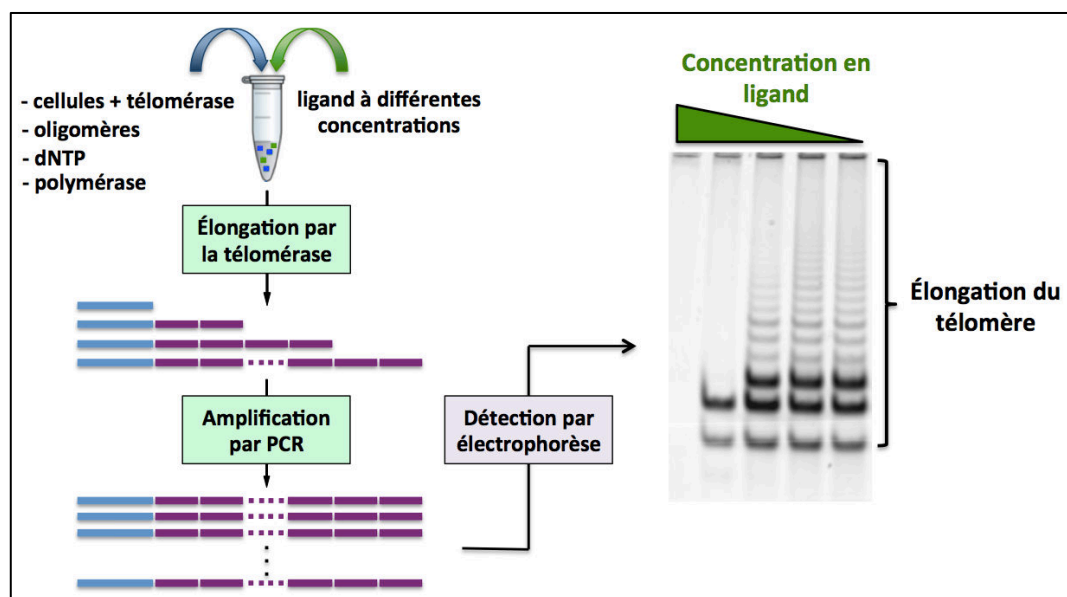


Schéma 15 : Principe de la méthode TRAP.

3.5.6 Bilan

Grâce à leur efficacité et leur grande précision, toutes ces méthodes procurent diverses informations sur les G-quadruplexes et leurs modes d'interaction avec les ligands. Utilisées conjointement, elles permettent le développement rapide de nouvelles molécules actives : FRET et SPR pour évaluer la force de l'association, modélisation moléculaire pour comprendre les bases structurales de l'interaction et enfin essais biologiques pour mesure l'activité de nos composés vis-à-vis de la télomérase. C'est précisément ce panel de techniques que nous avons utilisé dans cette thèse pour concevoir des inhibiteurs de cette enzyme.

Chapitre II

Chimie pro-radicalaire des complexes salen et dérivés dipyrrophénolates

Partie 1.....	Complexes salen de fer	
.....		81
Partie 2.....	Dipyrrophénolates	
.....		107
Partie 3.....	Réactivité des complexes dipyrrophénolates	
.....		141

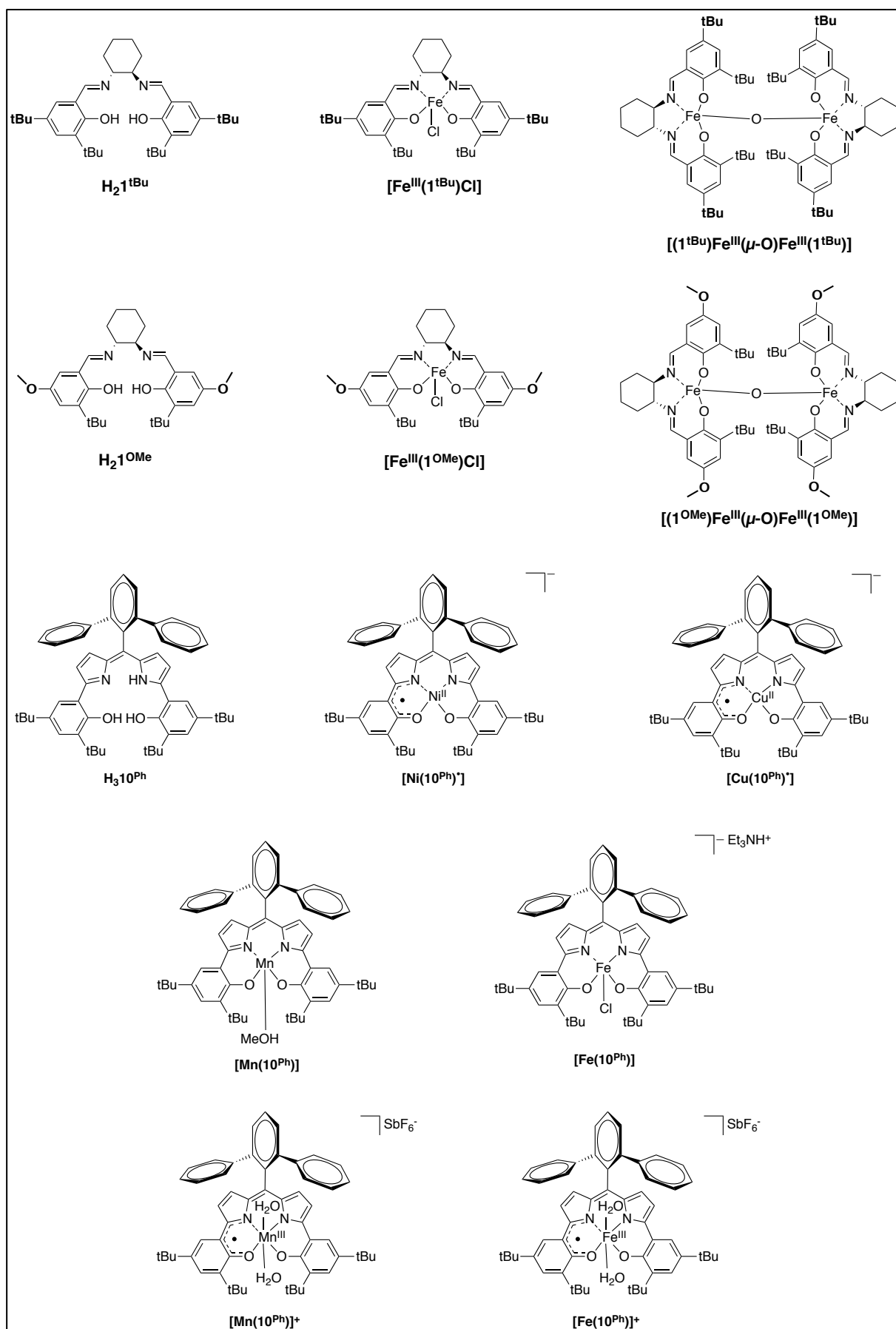


Figure 38 : Nomenclature des complexes étudiés dans ce chapitre.

Partie 1. Complexes salen de fer

1.1 Introduction

Les complexes métallo-salen sont d'un grand intérêt dans de nombreux domaines (voir Chapitre I) comme la catalyse d'oxydation.

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à des complexes de Fe^{III} (Figure 39) et à leur chimie oxydative. Une fois oxydés, nous avons en particulier cherché à établir si ces complexes étaient de la forme Fe^{III} -phénoxy ou Fe^{IV} -phénolate, ainsi que l'influence des propriétés électroniques du substituant phénolique.^{3,96,106,124,276,277}

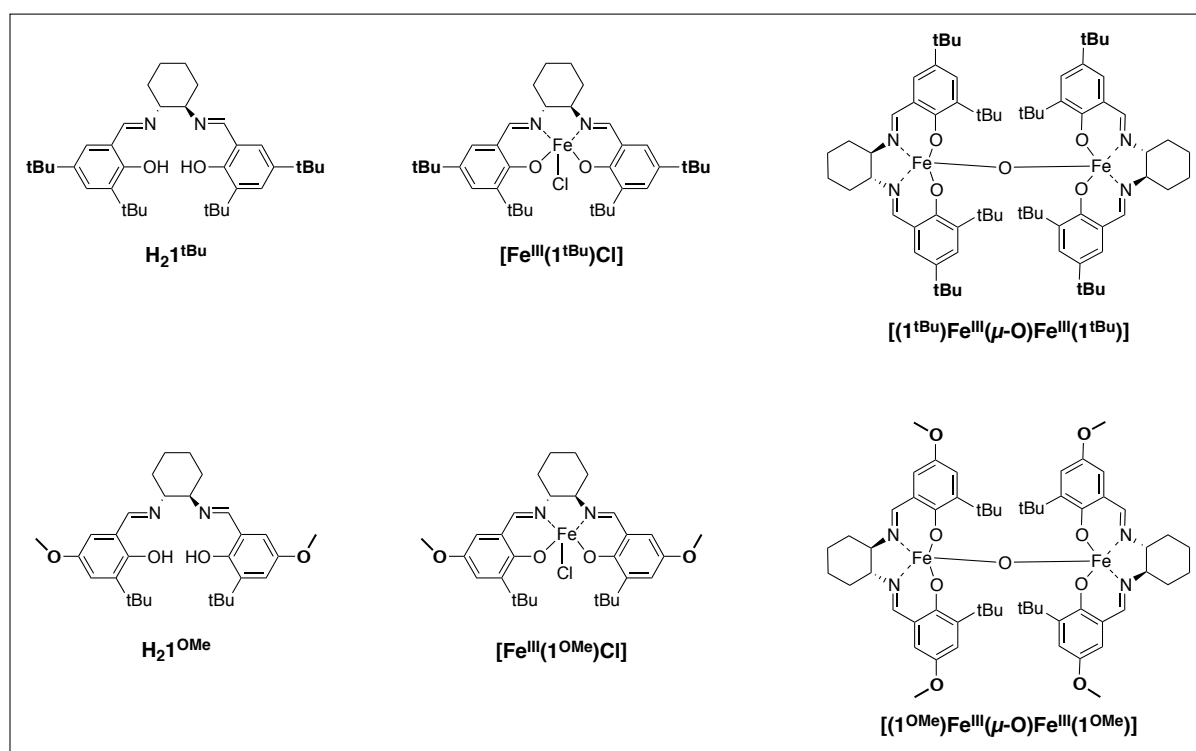


Figure 39 : Structures des ligands et des complexes de Fe(III)-salen étudiés dans cette partie.

²⁷⁶ Storr, T.; Verma, P.; Shimazaki, Y.; Wasinger, E. C.; Stack, T. D. P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8980–8983.

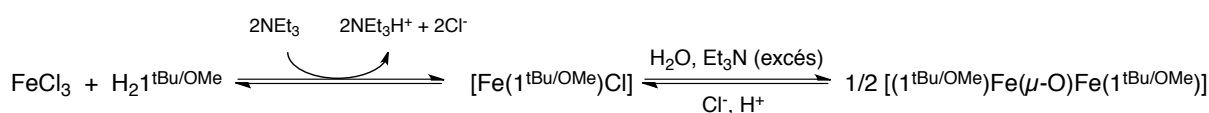
²⁷⁷ Verma, P.; Pratt, R. C.; Storr, T.; Wasinger, E. C.; Stack, T. D. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 18600–18605.

1.2 Synthèse des ligands et complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$, $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$, $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$

Les ligands H_21^{tBu} et H_21^{OMe} ont été synthétisés par condensation de la (*R,R*)-cyclohexan-1,2-diamine en présence respectivement de deux équivalents de 3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldéhyde et de 3-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde.⁹⁶

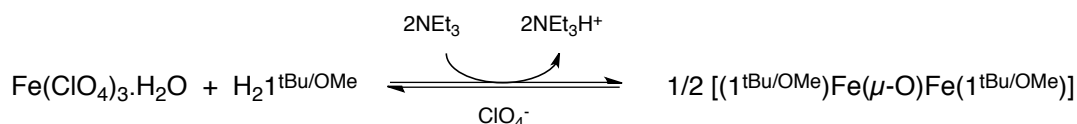
Les complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$ sont obtenus à l'état de poudre cristalline par métallation des ligands H_21^{tBu} et H_21^{OMe} en présence d'un sel de FeCl_3 .

Le dimère $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ a, dans un premier temps, été synthétisé selon la méthode décrite par l'équipe de Watkinson¹³¹ : par métallation des ligands correspondants (H_21^{tBu} et H_21^{OMe}) en présence de FeCl_3 et de triéthylamine (2 équivalents). Cette méthode a donné lieu à un brut réactionnel composé essentiellement du dimère, comme l'atteste la RPE (système $S = 0$). Cependant, les essais d'isolation à l'état solide ont conduit à l'obtention de cristaux identifiés par diffraction des RX comme étant le monomère $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$. Nous avons donc fait varier la quantité de base, et en utilisant un plus grand excès (30 équivalents), seuls les dimères $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ ont été obtenus (Equation 1).



Équation 1 : Formation des espèces monomères $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu/OMe}})\text{Cl}]$ et dimères $[(1^{\text{tBu/OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu/OMe}})]$ à partir de FeCl_3 et en fonction de la quantité de base utilisée.

Afin d'optimiser la synthèse des dimères, nous avons remplacé le chlorure de fer FeCl_3 par un sel de perchlorate $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en présence de 2 équivalents de triéthylamine (Equation 2).



Équation 2 : Formation des espèces dimères $[(1^{\text{tBu/OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu/OMe}})]$ à partir de $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

1.3 Caractérisation structurale des complexes

1.3.1 Structures des monomères $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$

Les deux complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$ ont été cristallisés par diffusion lente de pentane dans une solution de dichlorométhane concentrée en produit.

Les structures cristallographiques obtenues par diffraction des RX (Figure 40, Tableau 4) montrent que le ligand salen coordine par les deux azotes iminiques N1, N2 et les deux oxygènes phénolato O1, O2. L'ion Fe^{III} adopte une géométrie de type pyramide à base carrée distordue. La base est constituée des atomes O1, N1, O2, N2 tandis que la position apicale est composée d'un ion chlorure.

d (Å) / Complexes	Fe-O1	Fe-O2	Fe-N1	Fe-N2	Fe-Cl
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$	1.885(4) [1.89]	1.896(4) [1.90]	2.089(5) [2.11]	2.092(5) [2.13]	2.240(2) [2.26]
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]^{\text{a}}$	1.874(6) [1.89]	1.892(6) [1.90]	2.112(7) [2.11]	2.062(8) [2.13]	2.247(3) [2.26]
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]^{\text{b}}$	1.856(7) [1.89]	1.882(6) [1.90]	2.098(8) [2.11]	2.085(7) [2.13]	2.242(3) [2.26]

Tableau 4 : Paramètres métriques expérimentaux et calculés (B3LYP, entre crochets) des complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$.

Deux molécules $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]^{\text{a}}$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]^{\text{b}}$ sont contenues dans la maille élémentaire mais peu de différences structurales significatives sont observées entre elles (Tableau 4). Par la suite, seuls les paramètres métriques de $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]^{\text{a}}$ seront discutés.

Les longueurs de liaisons Fe-O et Fe-N dans les complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ sont du même ordre de grandeur (Tableau 4) : elles sont dans la gamme 1.885 - 1.893 Å pour la liaison Fe-O et 2.062 - 2.112 Å pour la liaison Fe-N. La liaison Fe-Cl est quant à elle plus longue pour $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$ que pour $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ à respectivement 2.247 et 2.240 Å.

Des calculs de TD-DFT ont été réalisés par L. Chiang (collaboration avec l'Université Simon Fraser, équipe du Pr T. Storr, Canada) en utilisant la fonctionnelle B3LYP (Partie 1.8). Les distances expérimentales sont proches de celles calculées et donc indicatives d'un fer haut spin au degré d'oxydation (+III).

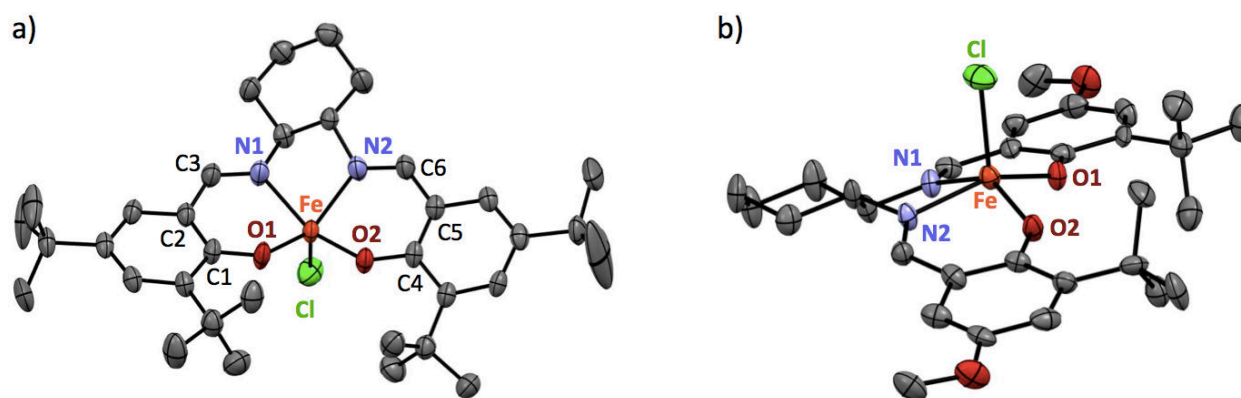


Figure 40: Structure cristallographique par diffraction des RX de a) $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ et b) $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$. Les hydrogènes ont été omis afin d'améliorer la visualisation.

La distorsion du plan de coordination autour du métal correspond à l'angle entre les plans O1-C1-C2-C3-N1 et O2-C4-C5-C6-N2 (Figure 40). On observe que le remplacement des groupements *tert*-butyles par des groupements méthoxyles induit peu de variation avec comme valeurs d'angles respectives 15.9° et 18.6° .

De manière similaire, la distance entre le métal et le plan O1O2N1N2 est quasi identique pour chacun des complexes : $0.540 \text{ \AA}$ pour $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$ et $0.563 \text{ \AA}$ pour $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$.

1.3.2 Structures des dimères $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$

Les deux complexes $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ ont été cristallisés par évaporation lente d'une solution de méthanol concentrée en produit.

d (Å) / Complexes	Fe1-O1 Fe2-O1*	Fe1-O2 Fe2-O2*	Fe1-N1 Fe2-N1*	Fe1-N2 Fe2-N2*	Fe1-μO Fe2-μO
$[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^{\text{a}}$	1.933(5)	1.912(5)	2.099(6)	2.111(6)	1.788(5)
	[1.94]	[1.93]	[2.13]	[2.14]	[1.78]
	1.933(5)	1.922(5)	2.103(6)	2.103(6)	1.771(5)
	[1.94]	[1.93]	[2.13]	[2.14]	[1.78]
$[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^{\text{b}}$	1.926(6)	1.895(5)	2.105(6)	2.107(6)	1.782(5)
	[1.94]	[1.93]	[2.13]	[2.14]	[1.78]
	1.937(5)	1.919(5)	2.111(6)	2.099(6)	1.757(5)
	[1.94]	[1.93]	[2.13]	[2.14]	[1.78]
$[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$	1.952(2)	1.919(2)	2.130(2)	2.107(2)	1.781(2)
	[1.93]	[1.93]	[2.14]	[2.13]	[1.79]
	1.928(2)	1.912(2)	2.113(2)	2.111(2)	1.787(2)
	[1.93]	[1.93]	[2.14]	[2.13]	[1.79]

Tableau 5 : Paramètres métriques expérimentaux et calculés (B3LYP, entre crochets) des complexes $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$.

Les structures cristallographiques (Figure 41, Tableau 5) montrent que le ligand salen procure une sphère de coordination de type N2O2 autour du métal et que celui-ci adopte une géométrie de type pyramide à base carrée distordue comme pour les monomères. Cependant ici, la position apicale du fer est occupée par un ligand μ -oxo qui relie deux entités entre elles. Deux molécules $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]^a$ et $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]^b$ sont contenues dans la maille élémentaire mais les paramètres métriques observés pour les deux complexes sont du même ordre de grandeur. Par la suite, les paramètres métriques utilisés seront ceux de $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]^a$. Ces paramètres sont en adéquation avec ce qui a été publié pour des complexes du même type.¹³¹ De plus, les longueurs de liaisons calculées par DFT, en considérant un ion Fe^{III} haut spin, sont en très bon accord avec ces données expérimentales.

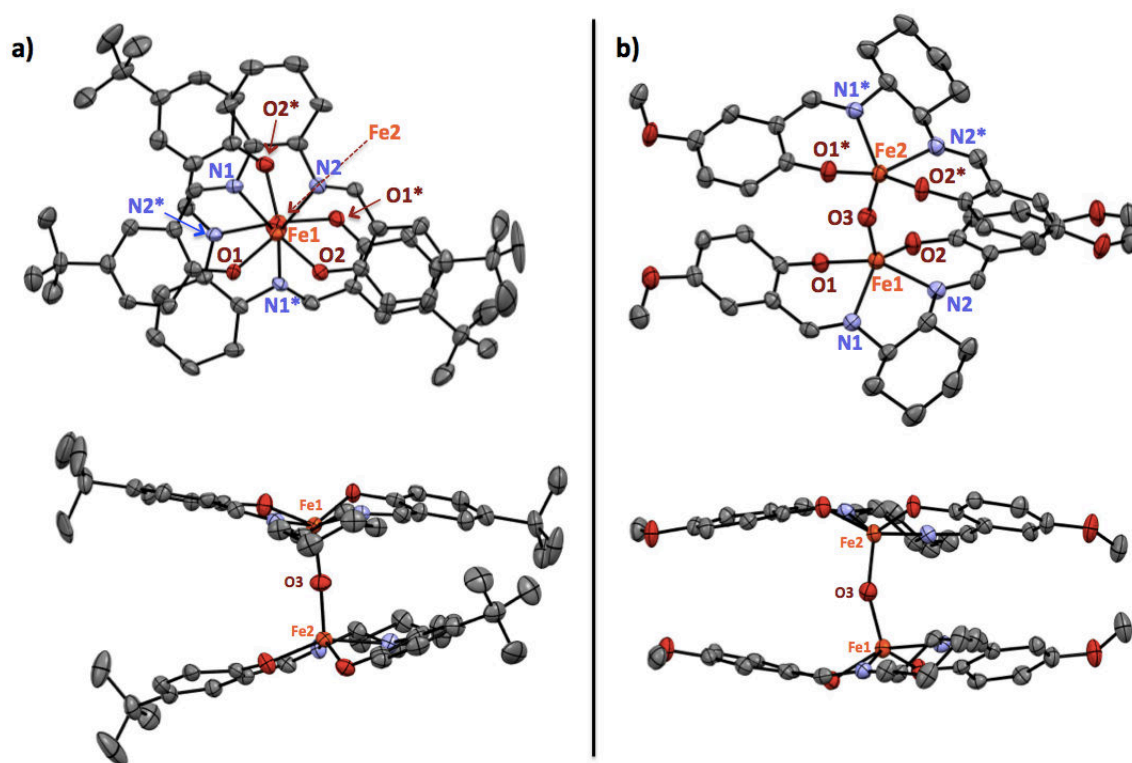


Figure 41 : Structure cristallographique par diffraction des RX de a) $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]^a$ et b) $[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]^b$. Les hydrogènes ainsi que les *tert*-butyles en *ortho* du phénol ont été omis afin d'améliorer la visualisation.

Les deux dimères $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]^a$ et $[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]^b$ présentent une liaison Fe-O3 relativement courte (Tableau 5) qui confirme que le pont est du type μ -oxo et non pas μ -hydroxo. Les deux salens sont face à face et éclipsés l'un par rapport à l'autre d'environ 125° (Figure 41-a). On notera aussi que dans le complexe $[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]^b$ les deux plans O1O2N1N2 et O1*O2*N1*N2* ont une inclinaison de 23° l'un par rapport à l'autre alors que pour le complexe $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]^a$ cette inclinaison est

seulement de 15°. Cela peut s'expliquer du fait que les groupements *tert*-butyles sont plus encombrants que les méthoxyles et induisent donc une plus grande gêne stérique.

Enfin, la distance intermétallique est faible de 3.530 Å pour $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]$ et 3.506 Å $[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]$ ce qui suppose un couplage magnétique fort entre les deux fers.

1.3.3 Comparaison monomères – dimères

En comparant le monomère et le dimère, on observe un changement des longueurs de liaisons Fe-O(phénolate) : dans la gamme de 1.885 - 1.896 Å pour le monomère, elles peuvent s'allonger jusqu'à 1.937 Å dans le dimère (1.885 - 1.937 Å) (Tableaux 4 et 5). A l'inverse, la liaison Fe-X est significativement plus faible (1.757 - 1.788 Å) lorsque $X = O^{2-}$ par rapport à $X = Cl^-$ (2.240 - 2.247 Å). Ce comportement reflète un renforcement de la liaison axiale dans le dimère (O^{2-}) qui se traduit par un affaiblissement des liaisons équatoriales (Schéma 16).

En accord avec cette interprétation, on remarque que le métal sort davantage du plan moyen formé par les atomes O1O2N1N2 dans le cas du dimère, ce qui est une autre conséquence du renforcement de la liaison Fe-X (Tableaux 4 et 5).

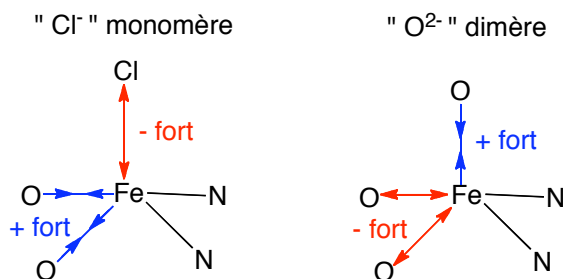


Schéma 16 : Comparaison des longueurs de liaisons entre le monomère et le dimère.

1.4 Spectroscopie UV-vis : équilibre monomère ↔ dimère en solution

Le spectre UV-vis du monomère $[Fe^{III}(1^{OMe})Cl]$ présente une bande à 550 nm ($5600 M^{-1}.cm^{-1}$) ; le spectre du monomère $[Fe^{III}(1^{tBu})Cl]$ est très proche mais la bande principale est déplacée de 40 nm vers le rouge ($\lambda_{max} = 510 nm$; $\epsilon = 6900 M^{-1}.cm^{-1}$, Tableau 8). On peut donc attribuer cette bande à un transfert de charge phénolate $\rightarrow Fe^{3+}$ en accord avec la

littérature.²⁷⁸ Le spectre du dimère comporte une bande à environ 400 nm qui correspond à une transition impliquant les orbitales du ligand (π - π^* et/ou transfert de charge) (Tableau 8). Cette attribution est basée sur le fait que cette bande bouge de 10 nm lorsque le substituant méthoxyle est remplacé par un *tert*-butyle.

Afin de montrer la réversibilité de l'équilibre monomère-dimère, une titration du complexe $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ par différentes sources d'ions chlorures a été réalisée. L'ajout d'ions Cl^- sous la forme de $\text{NEt}_4^+.\text{Cl}^-$ n'induit aucun changement significatif au niveau du spectre UV-vis, même à des concentrations de l'ordre de 5 M, montrant que le complexe reste sous sa forme dimère.

Lorsque la titration est effectuée par 0 à 2 équivalents d'acide chlorhydrique (Figure 42), on observe l'apparition d'un point isosbestique vers les 460 nm ainsi que la bande intense à 525 nm caractéristique du complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$. Le passage de l'espèce $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ à $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$ est donc possible et le pont μ -oxo doit être protoné pour être substitué par un ligand X^- . Le spectre n'évolue plus après ajout de deux équivalents d'acide. Il en est de même pour le passage du complexe $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ au complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$.

Lorsque 2 équivalents de Et_3N sont ajoutés à la solution acidifiée par HCl , on retrouve le spectre initial du dimère, montrant que la réaction est réversible.

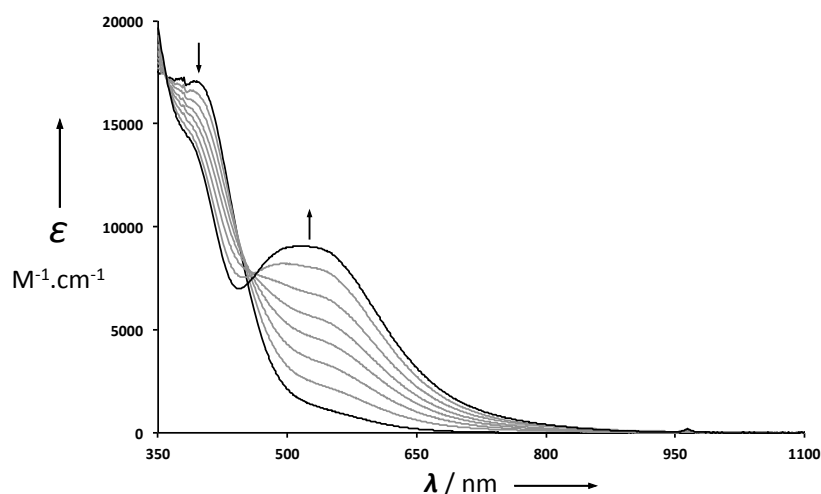


Figure 42 : Titration du complexe $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ 5.10^{-5} M dans CH_2Cl_2 par HCl (0 à 2 eq) à $T = 298$ K ; la flèche indique l'évolution du spectre au cours de l'ajout.

²⁷⁸ Floquet, S.; Ottenwaelter, X.; Boillot, M.-L. *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, *10*, 1549–1553.

1.5 Spectroscopie Mössbauer des complexes neutres

Les complexes monomères ont été synthétisés de la même manière que celle décrite en 1.2 à partir d'un sel $^{57}\text{Fe}^{\text{II}}\text{Cl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$. Les dimères ont été synthétisés à partir des monomères en rajoutant 3 équivalents de Et_3N .

Les expériences de Mössbauer ont été réalisées à 4 K en champs nuls, avec 2 mg de chaque complexe.

Complexes	δ (mm.s ⁻¹)	ΔE_Q (mm.s ⁻¹)
$[^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$	0.46	1.18
$[^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$	0.48	1.36
$[(\text{1}^{\text{tBu}})^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})]$	0.48	0.71
$[(\text{1}^{\text{OMe}})^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})]$	0.44	0.74

Tableau 6 : Paramètres Mössbauer des complexes à champs nuls et à 4 K.

Les spectres des complexes $[^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ et $[^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$ consistent en un doublet symétrique traduisant une relaxation lente du centre métallique. Le déplacement isomérique δ est compris entre 0.46 et 0.48 mm.s⁻¹ (Figure 43 et Tableau 6) ce qui est cohérent avec la présence d'un ion fer (III) haut spin (HS) dans une coordination de type N/O.^{127,130,279,280}

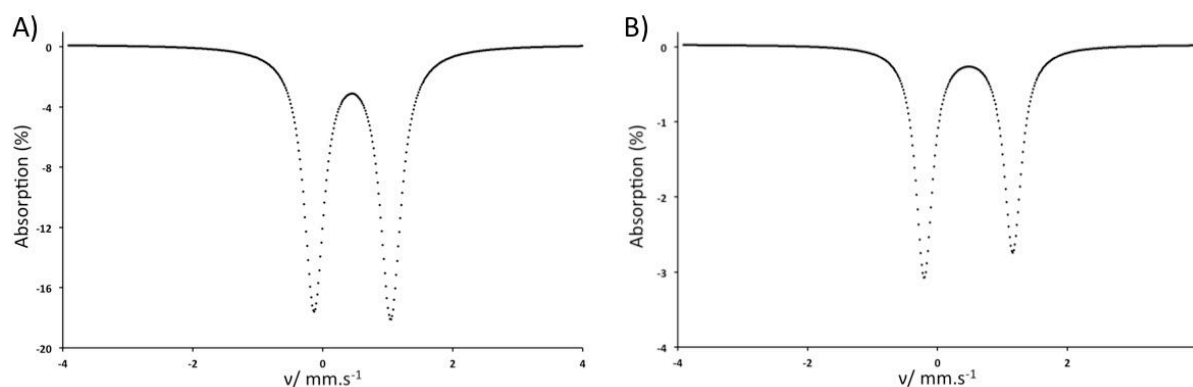


Figure 43 : Spectres Mössbauer à champs nuls et enregistré à 4 K des solides A) $[^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ et B) $[^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$.

Le fort éclatement quadripolaire ΔE_Q compris entre 1.36 et 1.18 mm.s⁻¹ traduit une forte covalence des liaisons métal-ligand et des interactions hautement anisotropes.^{130,281}

²⁷⁹ Herchel, R.; Sindelár, Z.; Trávníček, Z.; Zboril, R.; Vanco, J. *Dalton Trans.* **2009**, 9870–9880.

²⁸⁰ Solomon, E. I.; Lever, A. B. P. *Inorganic Electronic Structure and Spectroscopy*, Volume I : Methodology; **1999**; p. 752.

²⁸¹ Que, L.; True, A. E. *Prog. Inorg. Chem.* **1990**, 38, 97–200.

Les complexes $[(1^{tBu})^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(1^{tBu})]$ et $[(1^{\text{OMe}})^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ présentent un doublet symétrique (Figure 44). Les deux fers sont donc équivalents comme on pourrait s'y attendre. Le déplacement isomérique δ compris entre 0.44 et 0.48 mm.s⁻¹ (Tableau 6) est représentatif d'un ion fer (III) haut spin (HS).¹³² L'éclatement quadripolaire est significativement plus faible que dans le monomère (ΔE_Q de 0.71 à 0.74 mm.s⁻¹).²⁸¹ La différence de ΔE_Q entre dimère et monomère provient certainement de la liaison oxo-Fe^{III} qui modifie la covalence de la liaison phénolate-fer.¹³²

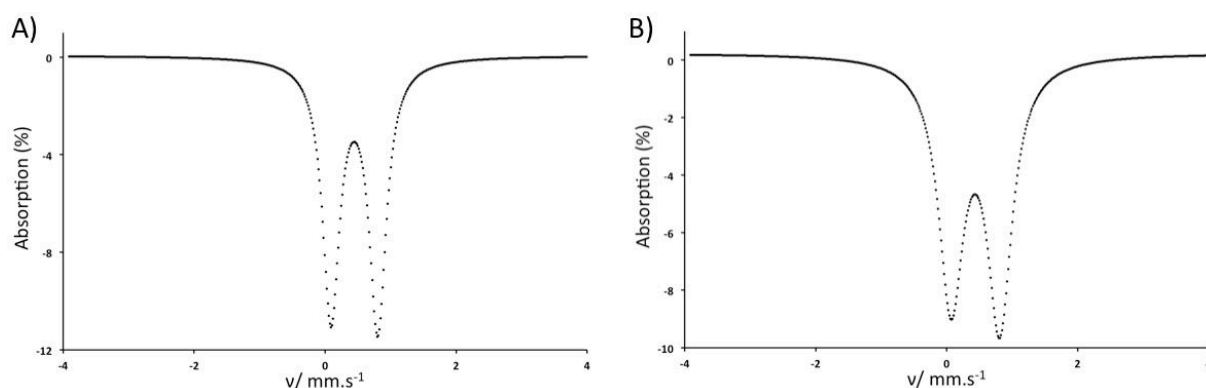


Figure 44 : Spectres Mössbauer à champ nul des solides enregistré à 4K A) $[(1^{tBu})^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(1^{tBu})]$ et B) $[(1^{\text{OMe}})^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})^{57}\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$.

1.6 Electrochimie des complexes

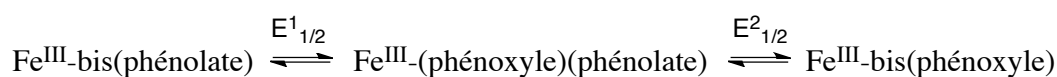
Les études électrochimiques des quatre composés ont été réalisées dans une solution de complexe à 1 mM dans le dichlorométhane anhydre en présence de 0.1 M de tétra-*n*-butylammonium perchlorate (TBAP) comme électrolyte support. La référence utilisée est une électrode d'argent plongeant dans une solution de AgNO₃ à 0.01 M dans l'acétonitrile (+ 0.1 M TBAP). Tous les potentiels d'oxydation sont donnés par rapport au couple de référence Fc⁺/Fc.

Complexes	$E^1_{1/2}$	$E^2_{1/2}$	ΔE_{ox} ($E^2_{1/2} - E^1_{1/2}$)	K_c
$[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{tBu})\text{Cl}]^b$	0.78	0.86	0.08	50
$[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]^b$	0.52	0.62	0.10	1.5×10^2
$[(1^{tBu})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{tBu})]$	0.45	0.70	0.25	2.6×10^5
$[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$	0.25	0.43	0.18	7.8×10^3

Tableau 7 : Potentiels rédox des complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{tBu})\text{Cl}]$, $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$, $[(1^{tBu})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{tBu})]$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ dans CH₂Cl₂ + 0.1M TBAP. ^a Les potentiels sont donnés en V par rapport au couple Fc⁺/Fc, T = 233 K, les concentrations des complexes sont de 1 mM ; les valeurs de $E_{1/2}$ sont obtenues par des mesures DPV en ajoutant la moitié de l'amplitude du pulse à la valeur E_p . L'incertitude est de ± 0.005 V. ^b T = 233 K.

1.6.1 Monomères [Fe^{III}(1^{tBu})Cl] et [Fe^{III}(1^{OMe})Cl]

Les courbes de voltamétrie cyclique (CV) des monomères [Fe^{III}(1^{tBu})Cl] et [Fe^{III}(1^{OMe})Cl] présentent dans la région des potentiels positifs une vague d'oxydation quasi-réversible monoélectrique à $E_{1/2}^1 = 0.78$ V et 0.52 V respectivement (Tableau 7 et Figure 45). Une deuxième vague d'oxydation est observée : elle est irréversible à température ambiante mais devient quasi-réversible à -40°C et sous argon, et se situe à $E_{1/2}^2 = 0.86$ V et 0.62 V pour [Fe^{III}(1^{tBu})Cl] et [Fe^{III}(1^{OMe})Cl], respectivement. Les deux couples rédox sont attribués à des processus d'oxydation centrés sur le ligand, conduisant à la formation d'espèces de type radical phénoxy selon l'équation ci-dessous.²⁸²



Équation 3 : Processus rédox observés pour [Fe^{III}(1^{tBu})Cl], [Fe^{III}(1^{OMe})Cl].

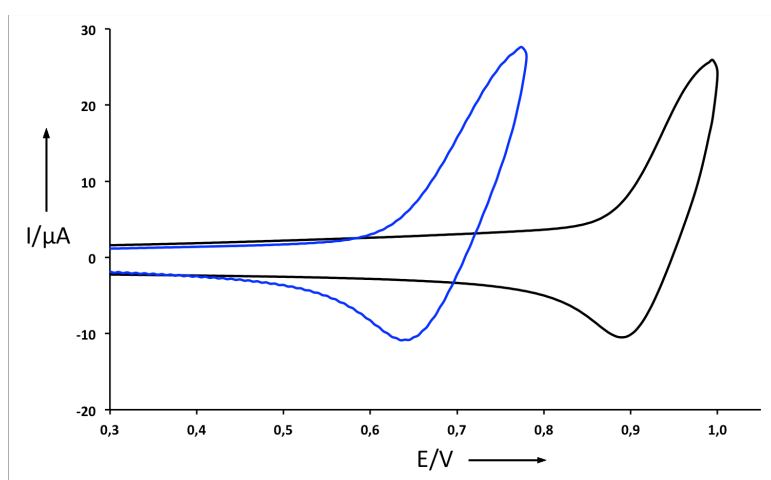
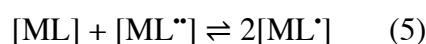


Figure 45 : Courbes de voltamétrie cyclique de solutions à 1 mM des complexes [Fe^{III}(1^{tBu})Cl] (noir), [Fe^{III}(1^{OMe})Cl] (bleu). Ref = Ag⁺/Ag.

La variation de $E_{1/2}^1$ observée pour les deux complexes est représentative de l'effet électronique du groupement en *para* de chaque phénolate [$E_{1/2}^1$ ([Fe^{III}(1^{tBu})Cl)] > $E_{1/2}^1$ ([Fe^{III}(1^{OMe})Cl)]. Plus le caractère électrodonneur est important (σ_{OMe}^+ Hammett > σ_{tBu}^+ Hammett), plus le complexe correspondant est facilement oxydable. La différence $\Delta E_{1/2}$ entre les deux complexes est de 0.26 V, ce qui correspond sensiblement à ce qui a été mesuré pour les complexes analogues de nickel,¹⁰⁶ dans les mêmes conditions et pour lesquels le processus était attribué à un transfert d'électron au niveau du ligand.

²⁸² Rotthaus, O.; Thomas, F.; Jarjayes, O.; Philouze, C.; Saint-Aman, E.; Pierre, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6953–6962.

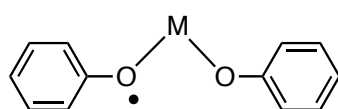
Il est aussi intéressant d'analyser la différence de potentiel entre la première et la deuxième vague d'oxydation (ΔE_{ox}) dans chaque complexe puisque cette valeur est représentative du degré de couplage entre les deux centres rédox (les deux phénolates).²⁸³ Dans un complexe symétrique contenant deux sites rédox actifs équivalents (ici les deux phénolates), l'absence de couplage électronique entre ces deux sites devrait se traduire par la présence de deux systèmes rédox séparés par une valeur théorique de $\Delta E_{ox} = (RT/F \cdot \ln 2)$. Ceci correspond à une seule vague bi-électronique en voltamétrie cyclique car la valeur de séparation de pic (ΔE_p) est supérieure à ΔE_{ox} . Cela n'est pas observé expérimentalement, ce qui montre que l'état d'oxydation d'un cycle influence les propriétés rédox de l'autre. Les processus rédox, et la stabilité relative du complexe monooxydé vis-à-vis de l'antidismutation (K_c) peuvent être décrits selon les équations 5 à 7 ci-dessous. Les valeurs de ΔE_{ox} et de K_c pour chacun des trois dérivés sont notées dans le Tableau 7.



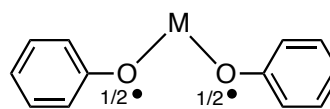
$$K_c = \frac{[ML^{\bullet}]^2}{[ML][ML^{\bullet\bullet}]} \quad (6)$$

$$K_c = \exp\left(\frac{\Delta E_{ox} F}{RT}\right) \quad (7)$$

Les faibles valeurs de ΔE_{ox} et de K_c des composés suggèrent que le couplage électronique entre les deux phénolates rédox actifs est faible. Il est intéressant de rappeler que ces valeurs sont largement inférieures à celles observées pour les homologues de nickel $[Ni^{II}(1^{tBu})]$ et $[Ni^{II}(1^{OMe})]$ ($\Delta E_{ox} = 0.48$ et 0.42 V ainsi que $K_c = 2.6 \times 10^{10}$ et 1.3×10^9 respectivement).¹⁰⁶



$\Delta E_{1/2}$ faible
(valence mixte Classe II
selon Robin Day)



$\Delta E_{1/2}$ fort
(valence mixte Classe III
selon Robin Day)

Schéma 17 : Représentation des systèmes radicalaires de classe II et III selon Robin Day.

²⁸³ D'Alessandro, D. M.; Keene, F. R. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 424–440.

Il a été montré dans la littérature²⁸³ que ΔE_{ox} est lié à la délocalisation du radical (Schéma 17). Un faible $\Delta E_{1/2}$, comme c'est le cas ici pour les complexes de fer oxydés, est indicatif d'un caractère localisé du radical (composé de Classe II selon Robin Day). Le radical serait donc plus localisé dans les complexes de fer (par rapport au nickel), ce qui met en évidence le rôle du métal (et de sa charge) sur la localisation du radical.

1.6.2 Dimères $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]$ et $[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]$

Les CV des dimères présentent dans la région des potentiels positifs deux vagues d'oxydation réversibles monoélectriques à $E_{1/2}^1 = 0.45$ V et $E_{1/2}^2 = 0.70$ V pour le complexe $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]$ et à $E_{1/2}^1 = 0.25$ V et $E_{1/2}^2 = 0.43$ V pour le complexe $[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]$ (Tableau 7 et Figure 46). La réversibilité des vagues montre que la stabilité des espèces oxydées est notable.

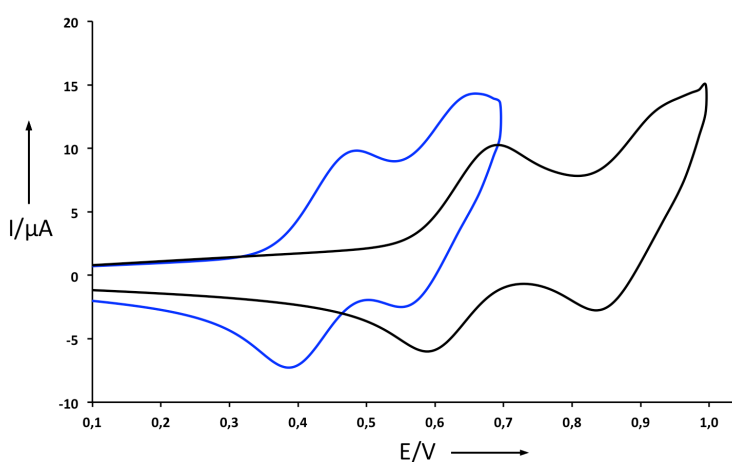


Figure 46 : Courbes de voltamétrie cyclique de solutions à 1 mM des complexes $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]$ (noir), $[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]$ (bleu). Ref = Ag^+/Ag .

Comme pour les monomères, les CV mettent en évidence l'effet électronique des substituants en *para* de chaque phénolate. Le dimère avec les fonctions méthoxyles est plus facilement oxydable que celui avec les groupements *tert*-butyles. La différence de potentiel $E_{1/2}$ entre $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]$ et $[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]$ est ~ 0.20 V (Tableau 7), ce qui est sensiblement équivalent à ce qui a été mesuré pour les monomères.

La séquence d'oxydation proposée implique la formation d'un radical phénoxy sur une entité salen dans un premier temps, puis la formation d'un second radical phénoxy sur la seconde entité constituant le dimère (Schéma 18).

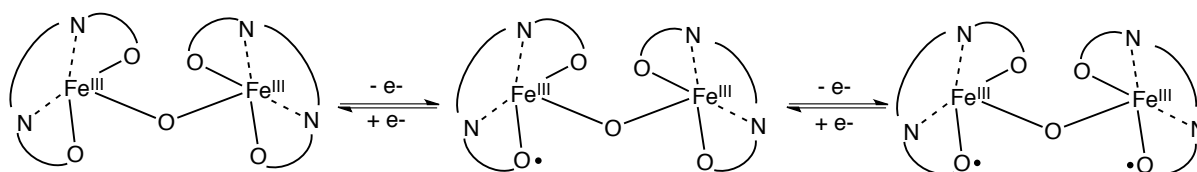


Schéma 18 : Représentation des complexes $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ après oxydation à un et deux électrons.

Les valeurs de ΔE_{ox} et de K_{c} pour ces composés sont plus élevées que dans le cas des monomères (Tableau 7), ce que nous attribuons à la différence de ligand axial et les conséquences structurales résultantes (Schéma 16).

Les complexes monooxydés $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$, $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]^+$, $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^+$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]^+$ ainsi que les complexes dioxydés $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^{2+}$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]^{2+}$ ont été générés quantitativement par électrochimie afin de déterminer leurs structures électroniques.

1.7 Spectroscopie UV-visible (UV-vis) et proche infrarouge (IR) des complexes

1.7.1 Complexes neutres

Les spectres UV-vis proche IR des espèces neutres ont été enregistrés à 243 K dans le dichlorométhane. Les valeurs de ν_{max} et ϵ sont résumées dans le tableau 8.

Complexes	λ_{max} [nm] (ϵ [$\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]) ^a
$[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$	430 ep (5000), 500 (6400)
$[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$	400 ep (7000), 540 (6100)
$[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$	385 ep (20000)
$[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$	400 ep (18000)

Tableau 8 : Propriétés électroniques des complexes.

^a Spectres UV-vis proche IR enregistrés à basse température (243K) dans le CH_2Cl_2 anhydre. ep = épaulement.

Les spectres d'absorption des monomères de fer sont typiques de complexe Fe^{III} haut spin-phénolate (figure 47).^{284–286} Une bande caractéristique de transfert de charge phénolate $\rightarrow\text{Fe}^{\text{III}}$ (LMCT) est observée dans la région du visible ($[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$: 500 nm (6400

²⁸⁴ Chiang, L.; Savard, D.; Shimazaki, Y.; Thomas, F.; Storr, T. *Inorg. Chem.* **2014**, 1–11.

²⁸⁵ Hasan, K.; Fowler, C.; Kwong, P.; Crane, A. K.; Collins, J. L.; Kozak, C. M. *Dalton Trans.* **2008**, 2991–2998.

²⁸⁶ Mayilmurugan, R.; Sankaralingam, M.; Suresh, E.; Palaniandavar, M. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 9611–9625.

$\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) ; $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$: 540 nm ($6100 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)). Les bandes larges à des énergies plus élevées pourraient être attribuées à un transfert de charge Fe^{III} -imine.²⁸⁴ On observe comme attendu un effet de substituant : λ_{LMCT} du complexe avec les groupements méthoxyles est plus élevé que pour le complexe avec les groupements *tert*-butyles.¹⁰⁶

Les spectres d'absorption des dimères présentent une large bande aux environs de 400 nm (Tableau 8 et Figure 47). Cela peut être majoritairement attribué à des transitions de transfert de charge impliquant à la fois le ligand phénolate et l'oxo vers le Fe^{III} .¹³²

Aucun des complexes neutres ne présente de bande dans le proche IR.

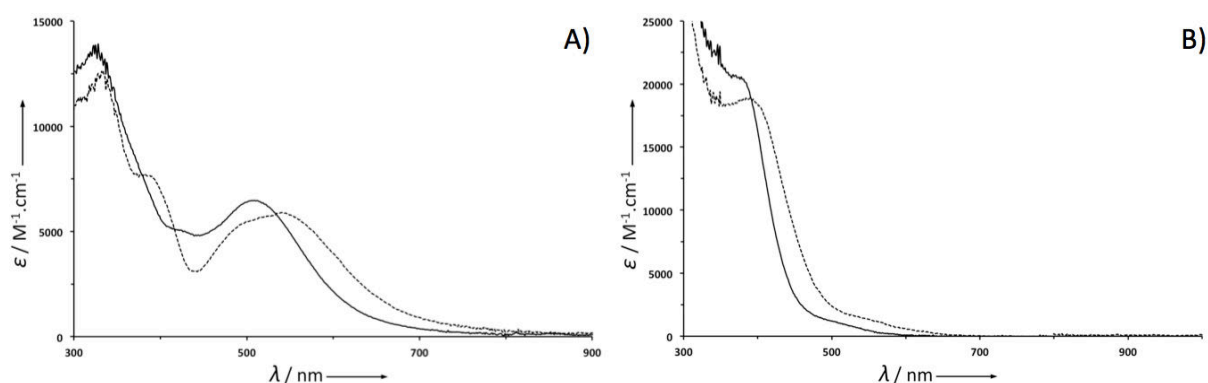


Figure 47 : Spectres UV-vis-NIR à 243 K des complexes de fer A) $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ (trait plein) et $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$ (pointillés) ; B) $[(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})]$ (trait plein) et $[(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})]$ (pointillés) .

1.7.2 Complexes oxydés électrochimiquement

Les spectres UV-vis des espèces neutres et générées électrochimiquement ont été enregistrés à 243 K dans le dichlorométhane en présence de sel support. Les valeurs de ν_{max} et ϵ sont résumées dans le tableau 9.

Complexes	λ_{max} [nm] (ϵ [$\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$]) ^a
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$	325 (15200), 510 (6900)
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$	440 (9300), 650 ep (3700)
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]$	330 (11000), 390 ep (6800), 550 (5600)
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Cl}]^+$	350 ep (10000), 450 (10000), 700 ep (3100)
$[(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})]$	380 ep (12400)
$[(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})]^+$	435 ep (11000), 550 ep (3400)
$[(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})]^{2+}$	435 (15000), 550 ep (4700)
$[(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})]$	290 ep (42000), 390 ep (22000)
$[(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})]^+$	330 ep (26000), 440 ep (11000)
$[(\text{1}^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{OMe}})]^{2+}$	330 (27000), 450 (20000)

Tableau 9 : Propriétés électroniques des complexes.

^a Spectres UV-vis enregistrés à basse température (243K) dans le CH_2Cl_2 anhydre après électrolyse. ep = épaulement.

L'oxydation électrochimique des complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]^+$ induit une diminution des bandes à 510 et 550 nm respectivement, ainsi que l'apparition d'un pic à 440 - 450 nm (Tableau 9 et Figure 48). Cette fine bande est habituellement observée dans la gamme 400 - 470 nm ($25\,000 - 21\,300\text{ cm}^{-1}$) et correspond à une transition de type $\pi \rightarrow \pi^*$ caractéristique d'un radical phénoxy.⁹⁶

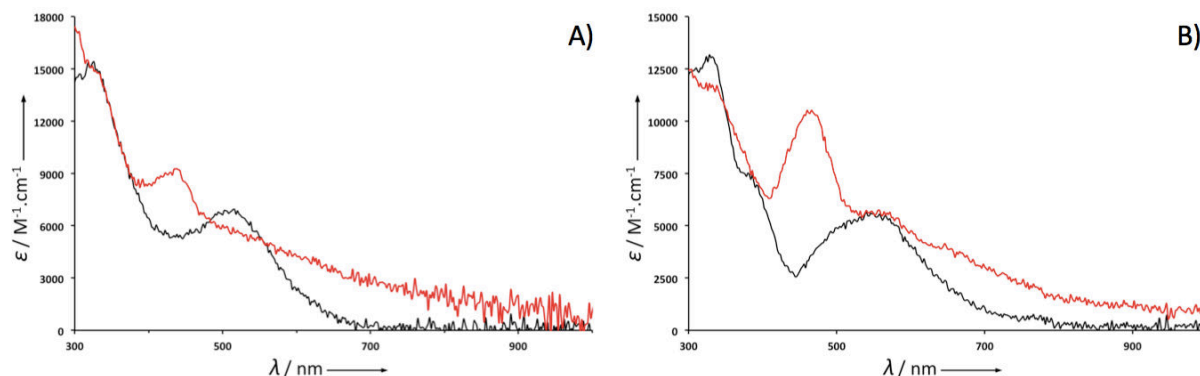


Figure 48 : Spectres UV-vis à 243K des complexes A) $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ et B) $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$ non oxydés (noir) et oxydés à un électron (rouge).

Les spectres UV-vis des complexes dimères $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ après oxydation électrochimique (à un et deux électrons) comportent une bande aux environs de 440 nm (Tableau 9 et Figure 49) qui s'intensifie avec l'oxydation (ϵ augmente jusqu'à $11\,000$ et $15\,000\text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ pour respectivement $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^+$ et $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^{2+}$). On remarque également l'apparition d'une large bande peu définie dans le domaine du proche IR. On peut, là aussi, attribuer ce comportement à la formation de radicaux phénoxyles.

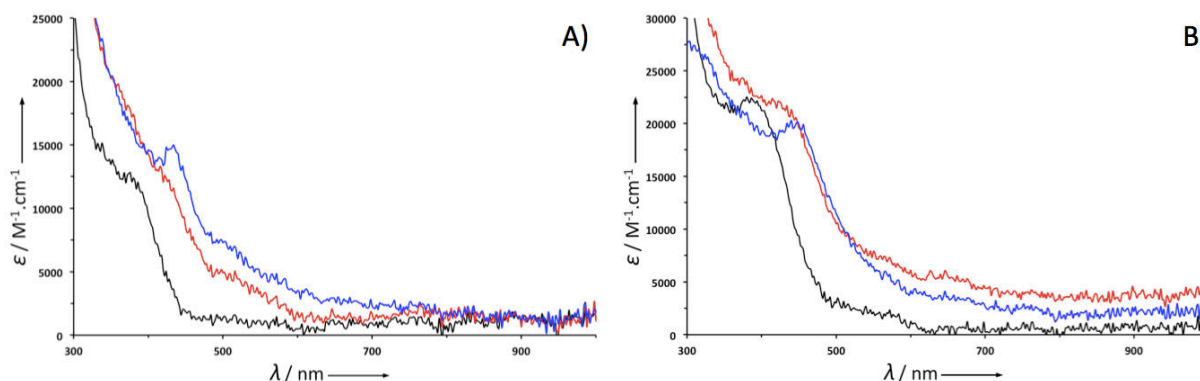


Figure 49 : Spectres UV-vis à 243K des complexes A) $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et B) $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ non oxydés (noir), oxydés à un électron (rouge) et oxydés à deux électrons (bleu).

1.7.3 Complexes oxydés chimiquement

Les spectres UV-vis-NIR des complexes oxydés chimiquement par $[N(C_6H_3Br_2)_3]^{+}.[SbF_6]^{-}$ ($E_{ox} = 1.1$ V vs Fc^{+}/Fc dans CH_2Cl_2) sont présentés sur les figures 50 et 51.

Complexes	λ_{max} [nm] (ϵ [$M^{-1}.cm^{-1}$]) ^a
$[Fe^{III}(1^{tBu})Cl]$	430 ep (5000), 510 (6400)
$[Fe^{III}(1^{tBu})Cl]^{+}$	385 ep (16000), 435 ep (12000), 605 ep (5400), 910 ep (1500), 1430 (630)
$[Fe^{III}(1^{OMe})Cl]$	400 ep (7000), 540 (6100)
$[Fe^{III}(1^{OMe})Cl]^{+}$	385 (17000), 470 (14000), 665 (4800)
$[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]$	385 ep (20000)
$[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]^{+}$	385 ep (28000), 435 ep (16000), 525 ep (6800), 770 ep (2200), 1370 (2500)
$[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]$	400 ep (18000)
$[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]^{+}$	385 (29000), 455 (18000), 1050 (1300)

Tableau 10 : Propriétés électroniques des complexes neutres et monooxydés.

^a Spectres UV-vis et proche IR enregistrés à 198 K dans le CH_2Cl_2 anhydre et sous atmosphère inerte. Oxydation chimique par Magic Green. ep = épaulement.

Au cours de l'ajout de $[N(C_6H_3Br_2)_3]^{+}.[SbF_6]^{-}$ sous atmosphère inerte et à 198 K, on observe un changement du spectre des monomères, avec des points isosbestiques ($[Fe^{III}(1^{tBu})Cl]$: 540 et 510 nm, $[Fe^{III}(1^{OMe})Cl]$: 555 et 525 nm), suggérant une conversion directe de l'espèce neutre à l'espèce oxydée (Tableau 10). Lors de l'oxydation des quatre complexes, une bande intense apparaît dans le visible (à 435 nm) et correspond aux transitions de type $\pi \rightarrow \pi^*$ caractéristiques d'un radical phénoxy (Chapitre I, partie 2).

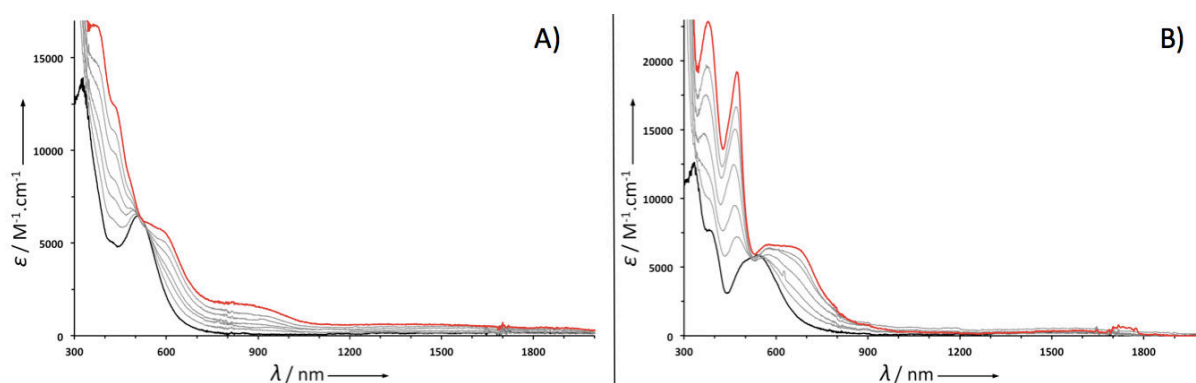


Figure 50 : Spectres UV-vis-NIR à 198 K des monomères de fer (neutre : ligne noire ; monooxydé : ligne rouge) : A) $[Fe^{III}(1^{tBu})Cl]$ et $[Fe^{III}(1^{tBu})Cl]^{+}$; B) $[Fe^{III}(1^{OMe})Cl]$ et $[Fe^{III}(1^{OMe})Cl]^{+}$.

Les spectres sont sensiblement différents de ceux présentés en figure 48, en particulier en ce qui concerne l'intensité. Il n'est pas impossible qu'au cours de l'électrolyse une partie du

produit oxydé se soit adsorbée à l'électrode, expliquant les ϵ moindres dans ce cas. On notera que les spectres sont mieux résolus lors de l'oxydation chimique pour des raisons techniques (fibre optique de meilleure qualité).

Dans le cas des monomères, on observe un déplacement bathochrome de la bande de TC phénolate $\rightarrow$ Fe^{III} ($[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$: 500 nm ($6400 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) ; $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$: 605 nm ($5400 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) ; $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$: 540 nm ($6100 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) ; $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]^+$: 665 nm ($4800 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)). Ce type de comportement a été rapporté dans la littérature lors de l'oxydation de complexes bis(phénolate)- Fe^{III} en Fe^{III} -phénolate-radical phénoxy.²⁸⁴

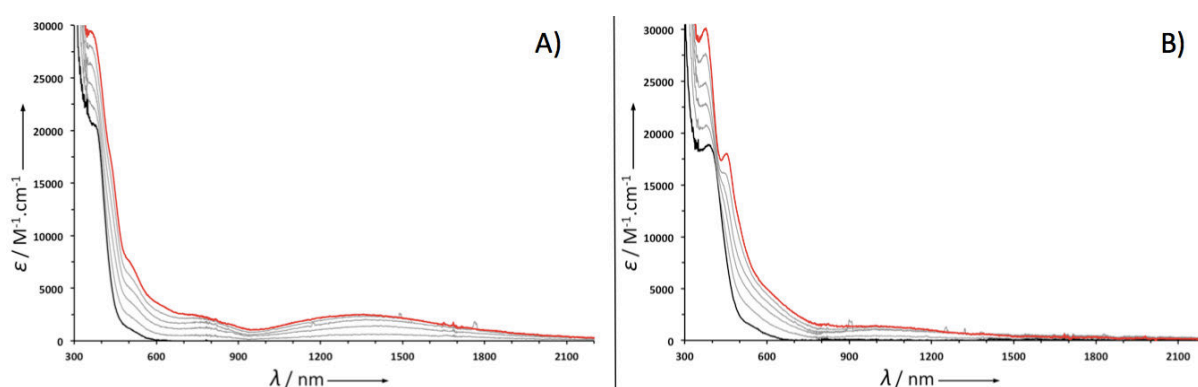


Figure 51 : Spectres UV-vis-NIR à 198 K des dimères de fer (neutre : ligne noire ; monooxydé : ligne rouge) : A) $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^+$; B) $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]^+$.

L'analyse de la position et de la forme des bandes dans le proche IR (intensité et largeur à mi hauteur) permet d'évaluer le degré de délocalisation du radical dans ces systèmes à valence mixte. Les systèmes entièrement délocalisés de classe III sont en effet décrits comme possédant une bande de transfert de charge de type intervalence (IVCT) fine, intense et indépendante du solvant. Les systèmes localisés de classe II sont décrits comme possédant une bande d'IVCT large et peu intense et les systèmes de classe I ne présentent aucune bande dans le proche IR.²⁸⁷

Les complexes monooxydés $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]^+$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]^+$ (substituants OMe), ne présentent pas de bandes dans le proche IR. En revanche, les complexes oxydés $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$ et $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^+$ (substituants *tert*-butyles), possèdent des bandes dans le proche IR larges et peu intenses ($[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$: 1430 nm ($630 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et 910 nm ($1500 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) ; $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^+$: 1370 nm ($2500 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)) (Figures 50 et 51). Ces bandes dans le proche IR sont comparables à celles obtenues pour le complexe

²⁸⁷ Launay, J. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 386–397.

$[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{NMe}_2})]$ (bande très large et de faible intensité à 1160 nm)¹⁰⁶ qui fut identifié comme un système à valence mixte de classe II.

On peut donc conclure que la valence est plutôt localisée (classe II) et que le substituant le plus électrodonneur tend à localiser davantage le radical sur un des cycles aromatiques. Ces résultats sont en parfaite adéquation avec les données d'électrochimie qui suggéraient un caractère localisé du radical phénoxy (Chapitre I, Partie 2.2.4).

1.7.4 Conclusion

En conclusion à cette partie, on a pu voir que quelle que soit la méthode d'oxydation (électrochimique ou chimique) on observe le même type de spectre avec l'apparition d'une bande autour de 435 nm après oxydation à un électron, qui dans le cas des dimères, gagne en intensité après oxydation à deux électrons. Cette bande correspond à une transition de type $\pi \rightarrow \pi^*$ caractéristique d'un radical phénoxy pour lequel l'étude du spectre proche IR nous informe de son caractère entièrement localisé sur un cycle aromatique (classe II) pour les complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]^+$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]^+$ et à valence mixte (classe II/III) pour les complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$ et $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^+$.

1.8 Caractérisation par calculs théoriques des complexes neutres et monooxydés

Des calculs de DFT (Density Functional Theory)^{288,289} en utilisant la fonctionnelle B3LYP ont été menés à la fois sur les complexes neutres $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$, $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$, $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ et sur les complexes oxydés.

1.8.1 Monomères $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$

A la fois pour $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$, deux états de spin ($S = 5/2$) et ($S = 1/2$) ont été considérés. Dans chaque cas l'état fer (III) haut spin (HS) ($S = 5/2$) est favorisé de 19.1 kcal.mol⁻¹ par rapport à un fer (III) bas spin (BS) ($S = 1/2$), ce qui est en accord avec les données Mössbauer. De plus, les paramètres métriques pour l'état ($S = 5/2$), reproduisent plus

²⁸⁸ Stephens, P. J.; Devlin, J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **1994**, 98, 11623–11627.

²⁸⁹ Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648–5652.

fidèlement les structures obtenues par diffraction des RX (Tableau 4). Ils prédisent des structures quasi-symétriques et reproduisent les longueurs de liaisons Fe-O à ± 0.01 Å et les longueurs de liaisons Fe-Cl à ± 0.02 Å. On observe une différence un peu plus importante entre les données théoriques et expérimentales dans le cas des liaisons Fe-N (reproduite à 0.07 Å dans le pire des cas).

Complexes		Fe	Ligand	Cl
[Fe ^{III} (1 ^{tBu})Cl]	S = 5/2	4.10	0.66	0.24
[Fe ^{III} (1 ^{tBu})Cl] ⁺	S = 3	4.07	1.63	0.31
[Fe ^{III} (1 ^{tBu})Cl] ⁺	S = 2	4.04	-0.31	0.26
[Fe ^{III} (1 ^{OMe})Cl]	S = 5/2	4.09	0.67	0.24
[Fe ^{III} (1 ^{OMe})Cl] ⁺	S = 3	4.06	1.64	0.29
[Fe ^{III} (1 ^{OMe})Cl] ⁺	S = 2	4.06	-0.34	0.28

Tableau 11 : Valeurs de densité de spin des monomères neutres et oxydés.

La densité de spin sur le Fe^{III} est inférieure à 5, ce qui traduit une légère délocalisation sur les atomes de coordination (Tableau 11 et Figure 52).

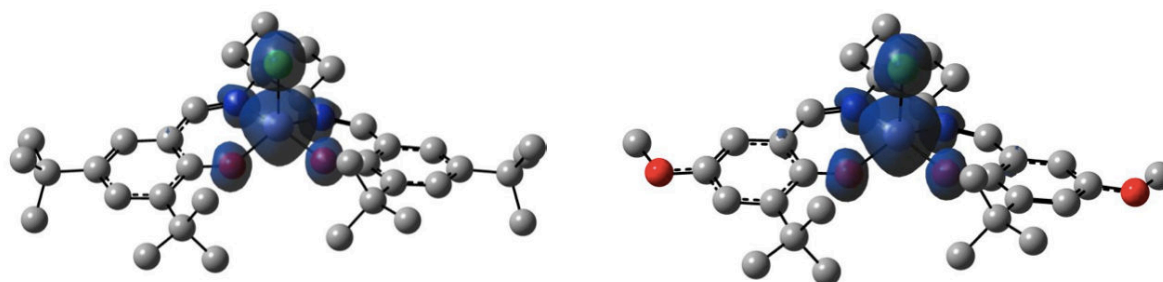


Figure 52 : Densité de spin calculée pour [Fe^{III}(1^{tBu})Cl], S = 5/2 (gauche) [Fe^{III}(1^{OMe})Cl], S = 5/2 (droite).

Les calculs DFT ont été effectués afin de sonder la structure électronique des complexes oxydés. Les états de spin considérés sont un ligand radicalaire couplé ferromagnétiquement au centre Fe^{III} haut spin (S = 3) ainsi que l'état de symétrie brisée (S = 2) (ligand radicalaire couplé antiferromagnétiquement au noyau Fe^{III} haut spin). Les deux états de spin sont quasiment isoénergétiques pour les deux complexes, le système haut spin S = 3 étant très légèrement favorisé (0.05 kcal.mol⁻¹ pour [Fe^{III}(1^{tBu})Cl]⁺ et 0.63 kcal.mol⁻¹ pour [Fe^{III}(1^{OMe})Cl]⁺). Sur la base des calculs, il n'est donc pas possible de trancher de manière formelle sur l'état de spin du complexe.

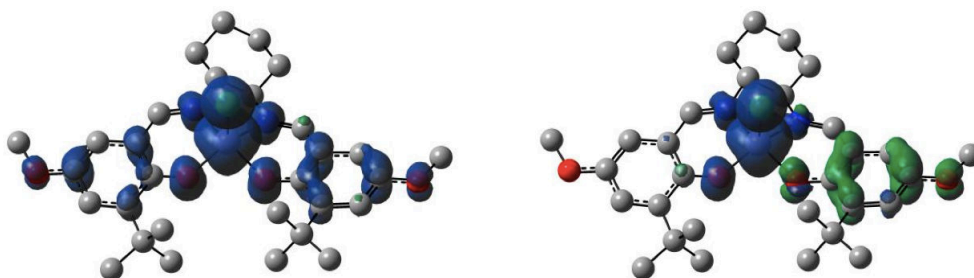


Figure 53 : Représentation de la densité de spin calculée pour $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1OMe})\text{Cl}]^+$, $S = 3$ (gauche) $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1OMe})\text{Cl}]^+$, $S = 2$ (droite).

La densité électronique calculée est représentée sur la figure 53 pour le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1OMe})\text{Cl}]^+$ en considérant les états de spin $S = 3$ et $S = 2$. Dans le premier cas la densité se trouve sur le centre métallique et chacun des deux cycles aromatiques (système valence mixte de classe III). Dans le deuxième cas la densité se trouve à la fois sur le métal et un seul cycle aromatique (système localisé classe II). Comme nous l'avons vu précédemment par spectroscopie UV-vis proche IR et électrochimie, le complexe oxydé est un composé de classe II selon Robin Day. Nous ne détaillerons donc par la suite que les paramètres structuraux du système ($S = 2$). Cette structure électronique est en accord avec l'hypothèse formulée par Fujii et al., selon laquelle l'augmentation de la charge du métal (Mn^{III}) conduit à la contraction de l'orbitale d, limitant ainsi la délocalisation du radical sur tout le ligand salen.¹²⁴

d (Å) / Complexes	Fe-O1	Fe-O2	Fe-N1	Fe-N2	C1-O1	C2-O2	Fe-Cl
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$	1.885	1.896	2.089	2.092	1.319	1.320	2.240
$S = 5/2$	[1.89]	[1.90]	[2.11]	[2.13]	[1.32]	[1.31]	[2.26]
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$							
$S = 2$	[1.851]	[1.995]	[2.052]	[2.155]	[1.327]	[1.273]	[2.214]
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1OMe})\text{Cl}]$	1.873	1.893	2.112	2.062	1.328	1.294	2.247
$S = 5/2$	[1.89]	[1.90]	[2.11]	[2.13]	[1.32]	[1.31]	[2.26]
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1OMe})\text{Cl}]^+$							
$S = 2$	[1.864]	[1.969]	[2.068]	[2.148]	[1.319]	[1.278]	[2.219]

Tableau 12 : Paramètres métriques expérimentaux et calculés (B3LYP, entre crochets) des complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$, $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$, $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1OMe})\text{Cl}]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1OMe})\text{Cl}]^+$.

Du point de vue structural, l'oxydation des deux composés entraîne l'élongation d'une liaison fer-O phénolate (identifiée Fe-O2 dans le Tableau 12) (exemple : $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]$: Fe-O2 1.90 Å ; $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{1}^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$: Fe-O2 1.995 Å). Ceci indique que le radical phénoxy est localisé et un donneur moindre. Les longueurs de liaison C-O des parties phénolate/phénoxy

sont souvent indicatives de l'état d'oxydation du ligand du fait de la distortion quinoïque associée à la formation du radical phénoxy. Dans notre cas, il est intéressant de voir que la longueur de liaison C1-O1 ($[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$: 1.319 Å ; $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$: 1.327 Å) est peu affectée par l'oxydation à l'inverse de la liaison C2-O2 ($[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$: 1.320 Å ; $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$: 1.273 Å). La diminution de la longueur de liaison C2-O2 montre de nouveau que le radical phénoxy se localise sur ce cycle, le cycle contenant l'oxygène O1 conservant son caractère phénolate.

Les constantes de couplage J ont été calculées en utilisant la formule de Yamaguchi (8),²⁹⁰

$$J = - \frac{E_{\text{HS}} - E_{\text{BS}}}{\langle \hat{S}^2 \rangle_{\text{HS}} - \langle \hat{S}^2 \rangle_{\text{BS}}} \quad (8)$$

Elles sont respectivement de -3 cm^{-1} et -43 cm^{-1} pour $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]^+$, ce qui indique une faible interaction d'échange magnétique pour ces systèmes.²⁸⁴

1.8.2 Dimères $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$

Les dimères sont composés de deux unités salen reliées entre elles par un pont oxo ; on nommera par la suite S_1 le spin d'une unité et S_2 celui de la seconde. Pour les deux complexes $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ on a $S_1 = S_2 = 5/2$.

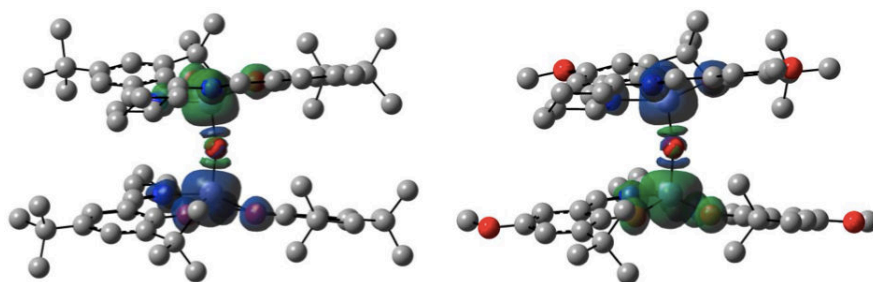


Figure 54 : Représentation de la densité de spin calculée pour $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$, $S_{\text{tot}} = 0$ (gauche) $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$, $S_{\text{tot}} = 0$ (droite).

Les calculs réalisés en considérant les états de spin $S_{\text{tot}} = S_1 + S_2 = 5$ et $S_{\text{tot}} = S_1 - S_2 = 0$, montrent que le système couplé antiferromagnétiquement ($S_{\text{tot}} = 0$) est largement favorisé (Figure 54) : $7.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et $7.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$. Les longueurs de liaison Fe-O et Fe-N (plan basal) pour les états de spin $S_{\text{tot}} = 0$

²⁹⁰ Soda, T.; Kitagawa, Y.; Onishi, T.; Takano, Y.; Shigeta, Y.; Nagao, H.; Yoshioka, Y.; Yamaguchi, K. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 319, 223–230.

et $S_{\text{tot}} = 5$ sont totalement identiques. La seule différence entre les deux états de spin s'observe au niveau de la longueur de liaison Fe- μ O qui est de respectivement 1.780 Å ($S_{\text{tot}} = 0$) et 1.820 Å ($S_{\text{tot}} = 5$). Les valeurs obtenues expérimentalement $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$: Fe- μ O 1.790 et 1.770 Å ; $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$: Fe- μ O 1.790 et 1.780 Å (Tableau 5) sont en meilleur accord avec le système couplé antiferromagnétiquement ($S_{\text{tot}} = 0$). Les constantes de couplage J calculées sont de -109 cm^{-1} pour $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et -107 cm^{-1} pour $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ traduisent un couplage antiferromagnétique modéré entre les deux Fe^{III} (Figure 54).

d (Å) / Complexes	Fe1-O1	Fe1-O2	Fe1-N1	Fe1-N2	C1-O1	C2-O2	Fe1- μ O
	Fe2-O1*	Fe2-O2*	Fe2-N1*	Fe2-N2*	C1*-O1*	C2*-O2*	Fe2- μ O
$[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$	1.930	1.940	2.140	2.130	1.310	1.310	1.780
$S_{\text{tot}} = 0$	1.940	1.930	2.130	2.140	1.310	1.310	1.780
$[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^+$	1.930	1.930	2.140	2.130	1.310	1.310	1.820
$S_{\text{tot}} = 1/2$	1.930	1.930	2.130	2.140	1.310	1.310	1.820
$[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$	1.930	1.930	2.140	2.130	1.310	1.310	1.790
$S_{\text{tot}} = 0$	1.930	1.930	2.130	2.140	1.310	1.310	1.790
$[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]^+$	1.990	1.920	2.150	2.100	1.280	1.310	1.760
$S_{\text{tot}} = 1/2$	1.930	1.910	2.130	2.120	1.310	1.310	1.800

Tableau 13 : Paramètres métriques calculés (B3LYP) des dimères neutres et monooxydés.

Pour les deux dimères, les études théoriques ont été effectuées en considérant, d'une part, un système où seule une unité salen du dimère est oxydée et, d'autre part, le cas où les deux unités sont oxydées. Les résultats ont donné une solution isoénergétique : sachant qu'aucune oxydation du métal n'a été prédite, cela signifie qu'il existe une forte nature antiferromagnétique entre les deux centres métalliques $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-O-Fe}^{\text{III}}$.

Les calculs en considérant un spin ($S_{\text{tot}} = 1/2$) pour le complexe oxydé $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^+$ prédisent la formation d'un radical partagé entre les deux unités salen. La densité de spin portée par les phénoxyles est partagée par les deux noyaux aromatiques qui se font face, comme cela est représenté en figure 55. Fait remarquable, dans le cas du complexe oxydé $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]^+$, la densité de spin est portée par un seul phénoxyle d'un seul des deux salen (Figure 55). Le groupement le plus électrodonneur (OMe) favoriserait donc la localisation du radical.

D'un point de vue structural, on observe pour le dimère $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$ l'augmentation de la longueur de liaison Fe-O1 ($[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$: 1.93 Å ; $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]^+$: 1.99 Å) ainsi que la diminution de la longueur de liaison C1-O1

($[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]$: 1.31 Å ; $[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]^+$: 1.28 Å) qui montre la formation d'un radical phénoxy sur le cycle contenant C1-O1 (Tableau 13). La liaison Fe1- μO se raccourcit quant à elle de 0.03 Å. On peut donc penser que lorsque le phénolate est oxydé il devient un donneur plus faible, ce qui se traduit par un renforcement de la liaison axiale (ce phénomène est le même pour les monomères, avec la liaison Fe-Cl qui se raccourcit de 0.02 Å, voir tableau 12).

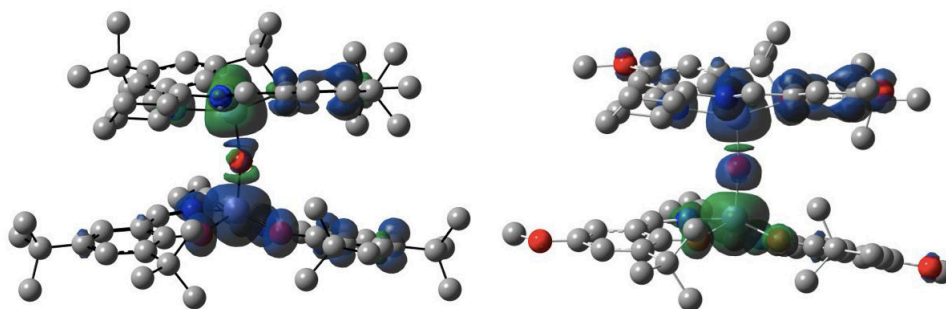


Figure 55 : Représentation de la densité de spin calculée pour $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]^+$, $S_{tot} = 1/2$ (gauche) et $[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]^+$, $S_{tot} = 1/2$ (droite).

Dans le complexe $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]$ l'oxydation s'accompagne d'une augmentation symétrique des liaisons Fe- μO provenant de la délocalisation du radical. La différence de localisation de la densité de spin résultant de l'effet de substituant a été reportée dans le cas de complexes salen radicalaires de nickel.¹⁰⁶ Cependant il s'agissait d'une délocalisation sur les deux cycles de la même entité. Dans ce cas la délocalisation se fait entre deux cycles d'entités distinctes et ce cas est sans précédent dans la littérature.

1.9 RPE des complexes

Les composés monooxydés ont été générés quantitativement par électrochimie ou par oxydation chimique (avec $[NC_6H_3Br_2)_3]^+.[SbF_6]^-$) et étudiés par RPE en bande X. La spectroscopie Mössbauer aurait permis d'obtenir des informations précieuses complémentaires de la RPE. Toutefois, l'instabilité des complexes oxydés dans des solvants autres que le dichlorométhane ne nous a pas permis d'enregistrer ces spectres.

1.9.1 Monomères $[Fe^{III}(1^{tBu})Cl]$ et $[Fe^{III}(1^{OMe})Cl]$

Le spectre RPE du complexe non oxydé $[Fe^{III}(1^{tBu})Cl]$ a été décrit précédemment (77 K dans CH_2Cl_2) et présente un signal comportant trois composantes principales à $g_1 = 8.07$, g_2

= 4.23 et $g_3 = 1.99$.²⁹¹ Le spectre RPE de $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$ enregistré à 12 K (CH_2Cl_2), présente une allure globalement similaire à $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ avec des résonances à $g_1 = 8.08$, $g_2 = 4.27$ et $g_3 = 1.99$ (Figure 56). Ce spectre est typique d'un fer(III) mononucléaire haut spin ($S = 5/2$). Il a été analysé en utilisant des rhombogrammes, qui présentent le g_{eff} des trois doublets de Kramer $|\pm 1/2\rangle$, $|\pm 3/2\rangle$, $|\pm 5/2\rangle$ en fonction de la rhombicité E/D. Le rapport E/D de 0.09 environ montre une rhombicité modérée, en accord avec ce qui a été décrit pour des complexes salen et tétrahydrosalen de fer(III).^{127,284}

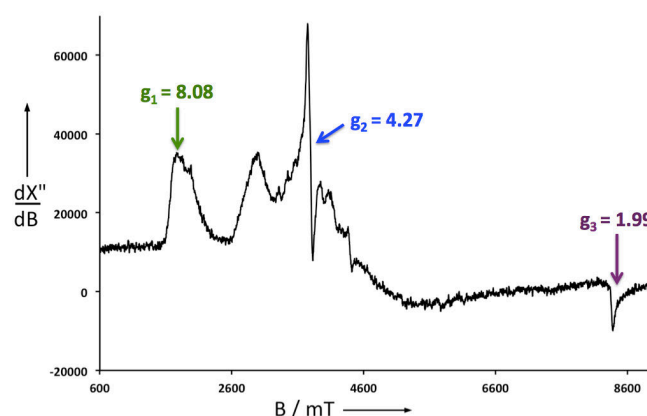


Figure 56 : Spectres RPE en bande X du composé $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]$ dans CH_2Cl_2 . Conditions : fréquence, 9.634 GHz ; puissance, 4.0 mW ; modulation de fréquence, 100 kHz ; amplitude, 0.4 mT ; T = 12 K.

Les spectres RPE des espèces monooxydées ont été réalisés à 6K dans CH_2Cl_2 en mode perpendiculaire et parallèle. Pour les deux espèces $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]^+$, on observe un élargissement et une perte d'intensité des bandes RPE en mode perpendiculaire qui reflète la formation d'un système où le spin électronique du métal ($S_{\text{Fe}} = 5/2$) et celui du radical ($S_{\text{rad}} = 1/2$) sont couplés magnétiquement (Figure 57-A). L'état de spin résultant est non nul et pair ($S_{\text{tot}} = 5/2 - 1/2 = 2$). Une analyse RPE en bande-X a été effectuée en mode parallèle. Un nouveau signal large a pu être détecté à 40-50 mT ($g \approx 8.5$) (Figure 57-B). Une telle résonance à $g \approx 8.5$ a été décrite précédemment pour un complexe Fe^{III} -radical phénoxyle.²⁸⁴ Il a été attribué à une transition $|\Delta M_s| = 2$ d'un système ($S_{\text{tot}} = 2$), résultant de l'interaction antiferromagnétique entre le ligand radicalaire et le centre Fe^{III} .^{284,292} Ceci montre qu'une fois formé, le radical phénoxyle reste coordonné au métal.

²⁹¹ Bryliakov, K. P.; Talsi, E. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5228–5230.

²⁹² Kimura, S.; Bill, E.; Bothe, E.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6025–6039.

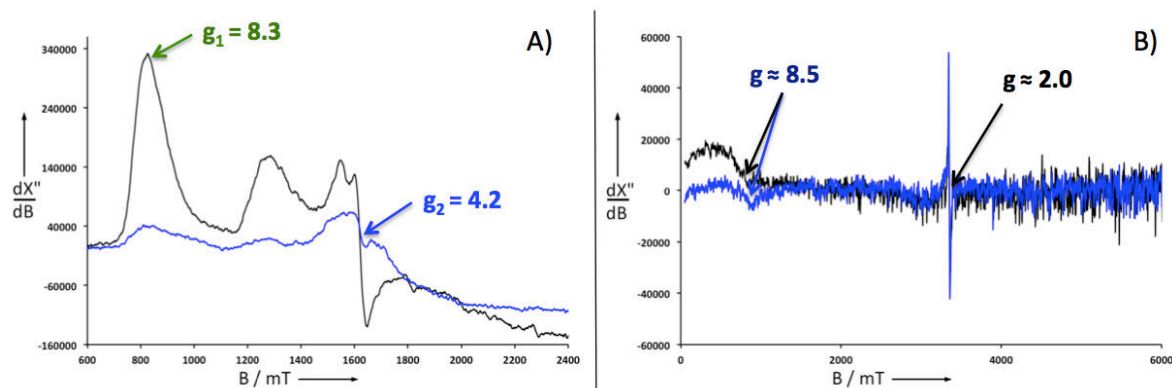


Figure 57 : Spectres RPE en bande X des composés $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$ (noir) et $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]^+$ (bleu) dans CH_2Cl_2 . A) En mode perpendiculaire ; conditions : freq., 9.637 GHz ; puissance, 164 mW ; mod. de freq., 100 kHz ; ampl, 0.4 mT ; T = 6 K. B) En mode parallèle ; conditions : freq., 9.379 GHz pour $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$ et 9.374 GHz pour $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]^+$; puissance, 25 mW ; mod. de freq., 100 kHz ; ampl., 0.4 mT pour $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]^+$ et 0.6 mT pour $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})\text{Cl}]^+$; T = 6 K.

1.9.2 Dimères $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$

Les dimères non oxydés sont silencieux en RPE à 4K et 100K. Ceci confirme que les ions ferriques sont couplés antiferromagnétiquement (Schéma 19) et que le complexe conserve donc son intégrité en solution.

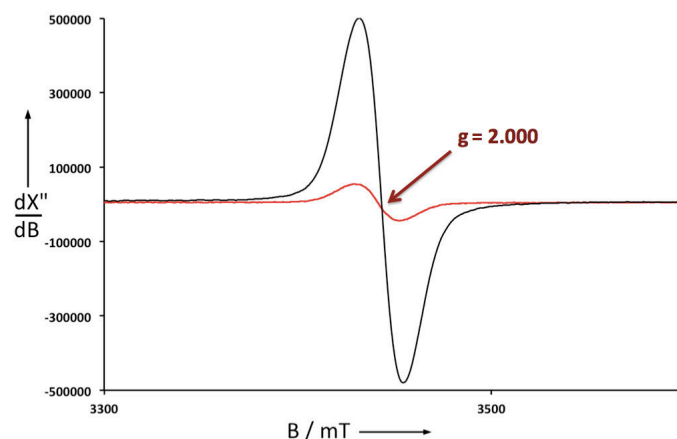


Figure 58 : Spectres RPE en bande X du complexe $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ monooxydé (noir) et dioxidé (rouge). Conditions : freq., 9.633 GHz ; puissance, 4 mW (noir) et 2 mW (rouge) ; mod. de freq, 100 kHz ; ampl., 0.4 mT (noir) et 0.05 mT (rouge) ; T = 12 K.

Une fois oxydées à un électron, les espèces $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^+$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]^+$ présentent toutes deux un signal intense à $g_{\text{iso}} = 2.000$ (Figure 58) dans leur spectre RPE, valeur caractéristique de radicaux phénoxyles.²⁹³ Ceci confirme que la SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital) est localisée sur le ligand. On peut expliquer ce spectre

²⁹³ Yamaji, T.; Saiful, I. S. M.; Baba, M.; Yamauchi, S.; Yamauchi, J. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 4612–4619.

par le fait que les deux atomes de fers sont fortement couplés antiferromagnétiquement entre eux, conduisant à un cœur diamagnétique ($S_{\text{tot}} = 0$) (Schéma 19). L'interaction entre le phénoxy et le métal va être plus faible ; on va donc observer un signal fin à une valeur de g proche de celle d'un radical phénoxy libre ($S = 1/2$).

L'oxydation à deux électrons, produit $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]^{2+}$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]^{2+}$. Ces deux espèces sont silencieuses en RPE (Figure 58). Cela résulte d'un fort couplage magnétique entre les deux entités Fe(III)-phénoxyles formées (Schéma 19) et confirme que le complexe reste dimère à l'état diradicalaire.

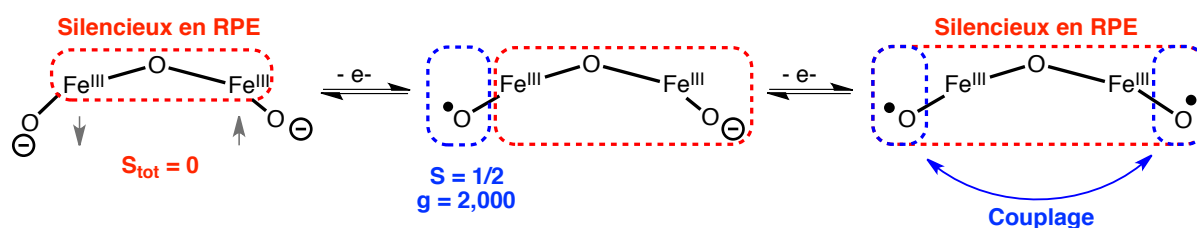


Schéma 19 : Schéma explicatif des spectres RPE obtenus pour l'oxydation à un et deux électrons des complexes $[(1^{\text{tBu}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})]$ et $[(1^{\text{OMe}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{OMe}})]$.

1.10 Conclusion

Lors de ces travaux, nous avons montré dans un premier temps, qu'à partir de la même structure salen H_21^{R} ($\text{R} = t\text{Bu}$ ou OMe), on peut isoler deux types de complexes en fonction du sel utilisé et de l'ajout ou non de base : un monomère $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{R}})\text{Cl}]$ (FeCl_3), ou un dimère dans lequel deux entités sont liées entre elles par un pont oxo $[(1^{\text{R}})\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{R}})]$ ($\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 + \text{Et}_3\text{N}$). La chimie oxydative de ces complexes est centrée sur le ligand ; nous avons en effet identifié des espèces radicalaires phénoxyles comme produits d'oxydation. Nous avons aussi pu mettre en évidence un rôle primordial du substituant en *para* du phénol non seulement sur la stabilité des espèces cationiques (oxydées), mais aussi sur la délocalisation de la SOMO dans les dimères : le groupement *tert*-butyle donne lieu à une délocalisation du radical sur deux cycles de deux entités différentes, alors que le groupement méthoxy tend à localiser le radical sur une seule unité. Enfin, dans le cas des monomères, le radical est systématiquement localisé sur un seul cycle (composé de classe II selon Robin Day).

Partie 2. Dipyrrophénolates

2.1 Introduction

Les proto-ligands dipyrrométhènes déprotonés ont la particularité d'être trianioniques, contrairement aux salen (dianioniques). Cette charge négative supplémentaire du ligand est un atout qui doit faciliter l'oxydation des complexes et stabiliser chimiquement les produits oxydés. Comme pour les complexes salen, le dilemme oxydation centré sur le métal *vs.* ligand va se poser ; toutefois la stabilisation est telle que dans ce cas nous pouvons espérer isoler les produits oxydés à l'état solide et disposer ainsi de moyens supplémentaires de caractérisation.

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à la structure électronique des complexes dipyrrophénolates de nickel, cuivre, fer et manganèse. Les deux premiers sont les homologues de complexes développés précédemment au laboratoire $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\bullet}]$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(10)^{\bullet}]$ et $[\text{Co}^{\text{II}}(10)^{\bullet}]$.¹⁴¹ Les complexes de Fe constituent des modèles de cytochrome P450 et ceux de Mn sont des dérivés du catalyseur de Jacobsen. Contrairement au Ni et Cu, le Fe et Mn sont connus pour adopter des géométries de type pyramide à base carrée et octaèdre : c'est ainsi qu'en l'absence de ligands exogènes, ils peuvent avoir tendance à dimériser, les oxygènes phénolato jouant le rôle de pont comme dans le cas de $[\text{Mn}^{\text{III}}(9^{\text{F}_5})]_2$ (Chapitre I, Figure 17).¹³⁷ Nous avons synthétisé un ligand analogue à H₃10 comportant en plus deux groupements phényles sur les positions 2 et 6 du phényle en position méso. L'encombrement procuré par les phényles et les *tert*-butyles phénoliques devrait protéger les complexes de fer et manganèse contre la dimérisation.

Nous avons dans un premier temps inséré le cuivre et le nickel dans le ligand afin d'évaluer l'effet de l'encombrement sur la structure électronique (en comparaison avec les complexes $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\bullet}]$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(10)^{\bullet}]$).¹⁴¹ Nous avons ensuite incorporé le fer, pour lequel aucune étude préalable n'avait été réalisée. Une étude sur le complexe de manganèse $[\text{Mn}^{\text{III}}(9^{\text{F}_5})]$ a été publiée récemment par l'équipe du professeur Aukauloo.¹³⁷ Nous pourrions ici évaluer l'influence de l'encombrement sur la structure du complexe avant et après oxydation.

Ce chapitre sera divisé en trois grandes sous-parties : la première concerne la synthèse, la seconde la caractérisation des complexes de nickel et de cuivre et la troisième la caractérisation des complexes de manganèse et de fer (Figure 59).

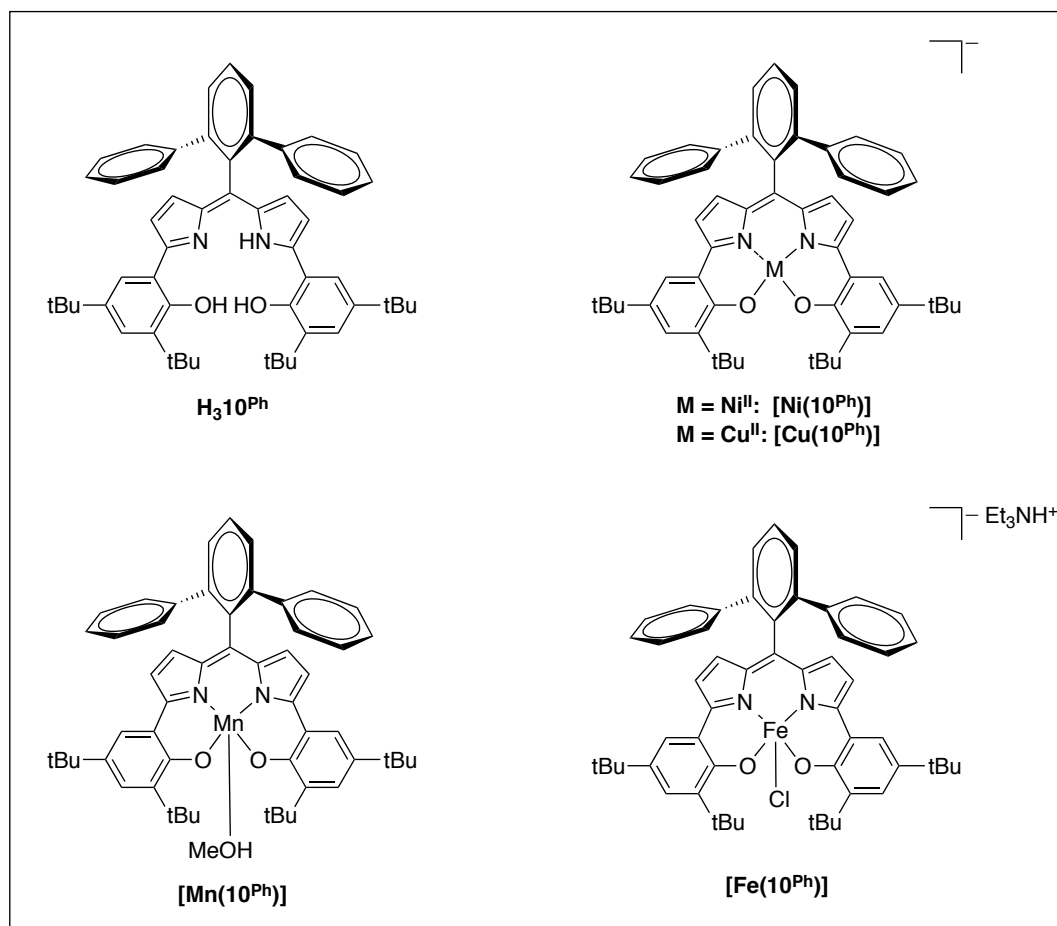


Figure 59 : Structures du ligand H₃10^{Ph} et des complexes d'intérêt.

2.2 Synthèse du ligand et des complexes neutres

La synthèse du ligand H₃10^{Ph} a été réalisée en deux étapes en s'inspirant des travaux de Nakano *et al.*¹³⁸ (Schéma 20). Dans une premier temps, l'addition de deux équivalents de 2-(3,5-di-tert-butyl-2-méthoxyphényl)pyrrole sur le 2,6-bis(phényl)benzaldéhyde²⁹⁴ en présence d'une quantité catalytique de TFA a été réalisée. L'intermédiaire dipyrrométhane n'est pas isolé mais directement oxydé en dipyrrométhène correspondant, grâce à l'ajout de DDQ en un pot, pour conduire au dérivé Me₂H10^{Ph} avec un rendement de 35%. Ce dernier est

²⁹⁴ Li, B.; Devaraj, K.; Darcel, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron* **2012**, 68, 5179–5184.

déprotégé par réaction avec le dodécane-thiolate de sodium pour donner, après purification, le produit final H_310^{Ph} sous forme de poudre cristalline avec un rendement global de 24%.

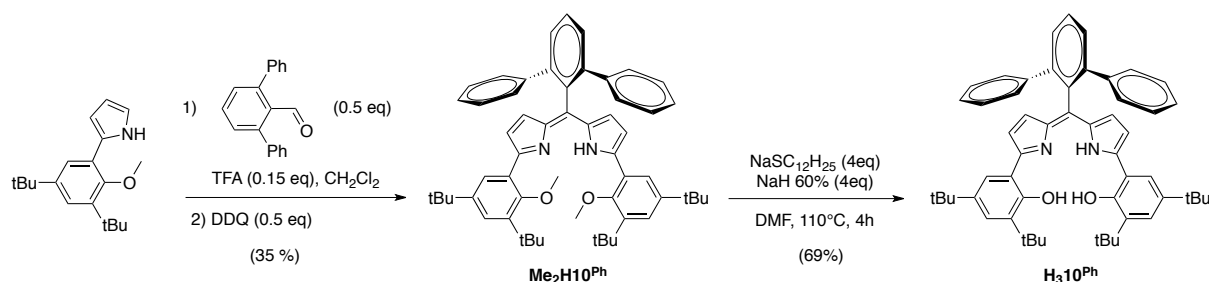


Schéma 20 : Synthèse du ligand H_310^{Ph} .

Les complexes de nickel, cuivre et manganèse ont été synthétisés par métallation du ligand H_310^{Ph} en présence respectivement des sels de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$, $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ et $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$, en ayant pris soin de rajouter trois équivalents de Et_3N . La synthèse du complexe de fer a été réalisée en boîte à gants par métallation de H_310^{Ph} par un sel de $FeCl_2$ en présence de Et_3N anhydre. Tous les complexes neutres ont été obtenus sous forme de poudre avec des rendements allant de 70 à 98 %.

Les spectres RMN 1H des complexes de nickel [$Ni^{II}(10^{Ph})$] et de cuivre [$Cu^{II}(10^{Ph})$] préparés en milieu aérobie présentent des résonances larges sur une grande fenêtre spectrale. Ceci suggère que ces deux espèces sont paramagnétiques. Les spectres de masse sont cohérents avec l'existence d'espèces neutres en solution (observation de pic à $[M+H]^+$). Or, ces deux métaux sont divalents et le ligand déprotonné est trianionique. La formation de complexes neutres résulte donc de la métallation du ligand puis de son oxydation directe à l'air. Comme nous le verrons ci-dessous, il s'agit des formes radicalaires monooxydées [$Ni^{II}(10^{Ph})^\bullet$] et [$Cu^{II}(10^{Ph})^\bullet$].

L'utilisation d'un métal trivalent comme le Mn^{III} va également conduire à un complexe neutre. L'oxydation du ligand en ligand radicalaire n'a pas lieu, vraisemblablement du fait d'un potentiel phénoxyde/phénolate plus haut dans ce cas. Le cation manganèse reste au degré d'oxydation (+III) ($S = 2$) comme en atteste la RPE (silencieux en RPE bande X). Dans le cas du fer, nous avons utilisé un sel de Fe^{II} donc un métal divalent, en conditions anhydres et sous atmosphère inerte. On pourrait donc s'attendre à la formation d'un complexe Fe^{II} ($S = 2$) monoanionique (car condition anaérobie). Cependant, la RPE indique qu'on forme une espèce paramagnétique avec un signal caractéristique d'un Fe^{III} . Il semblerait donc que la métallation du ligand H_310^{Ph} par le Fe^{II} soit accompagnée d'une oxydation directe du Fe^{II} en Fe^{III} . Le rendement de la réaction atteint 90%, ce qui suggère que l'électron arraché au métal

n'est pas capté par une partie du ligand qui resterait libre en solution. Une espèce exogène qui n'a pas encore été identifiée joue donc le rôle d'oxydant. Nous avons ainsi isolé les complexes $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$, $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$.

2.3 Complexes de cuivre $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ et de nickel $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$

2.3.1 Caractérisation structurale des complexes neutres et structures électroniques par calculs DFT

Les deux complexes $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ ont été cristallisés par diffusion lente de pentane dans une solution de dichlorométhane concentrée en produit.

d (Å) / Complexes	M-O1	M-O2	M-N1	M-N2	C1-O1	C22-O2
$[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$	1.879(2)	1.849(19)	1.869(2)	1.869(2)	1.306(3)	1.299(4)
($S_{\text{tot}} = 1/2$)	[1.851]	[1.849]	[1.863]	[1.863]	[1.298]	[1.298]
$[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$	1.944 (4)	1.884(5)	1.925(4)	1.926(4)	1.309(6)	1.314(9)
($S_{\text{tot}} = 1$)	[1.921]	[1.923]	[1.931]	[1.932]	[1.294]	[1.294]

Tableau 14 : Paramètres métriques expérimentaux et calculés (B3LYP, entre crochets) des complexes $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$.

Les structures cristallographiques obtenues par diffraction des RX de ces composés (Figures 60 et 62, Tableau 14) confirment que le ligand dipyrrophénolate coordine par ses deux azotes et ses deux oxygènes et que les ions Ni^{II} et Cu^{II} adoptent tous les deux une géométrie de type plan carré légèrement distordue. Les structures cristallographiques montrent également l'absence de contre-ion donc l'état monooxydé neutre des complexes. Les longueurs de liaisons dans les complexes $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ sont listées dans le tableau 14 et représentées sur les figures 60 et 62.

Des calculs théoriques en utilisant la fonctionnelle B3LYP ont été réalisés (Coll. T. Storr). Les paramètres structuraux issus de l'optimisation de géométrie (tableau 14, schéma 22) sont en très bon accord avec les données expérimentales, même si la DFT tend à « sursymétriser » les structures.

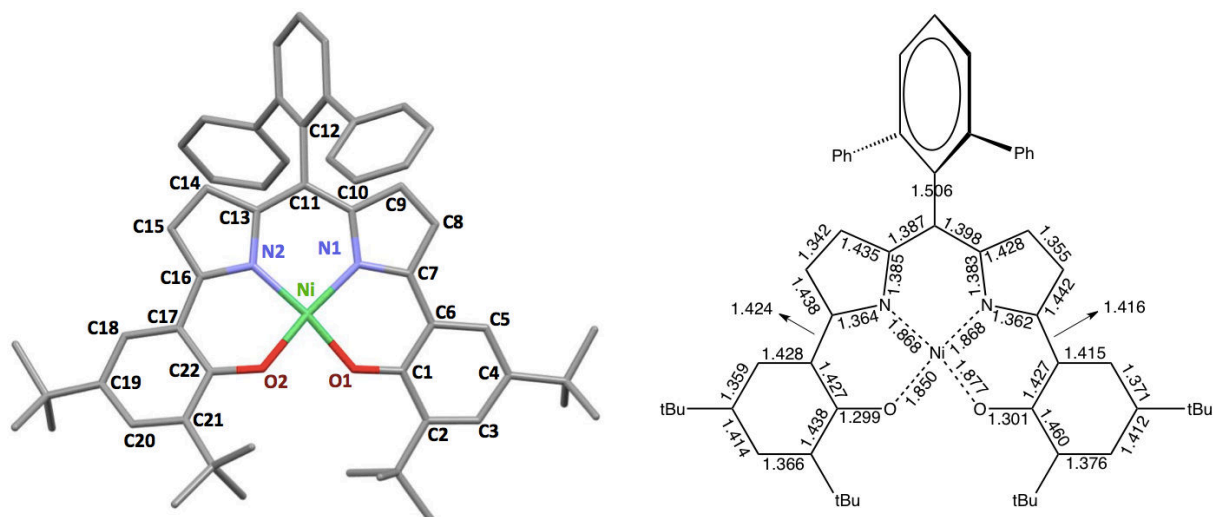


Figure 60 : Structure cristallographique par diffraction des RX et longueurs de liaisons en Å (avec une erreur de ± 0.01 Å) dans le complexe $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$. Les hydrogènes ainsi que les *tert*-butyles en *ortho* et *para* du phénol ont été omis afin d'améliorer la visualisation.

Les longueurs de liaison dans le squelette aromatique de $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ ne montrent pas de grandes différences de part et d'autre du ligand, indiquant la formation d'un radical délocalisé. On notera toutefois une inéquivalence au niveau des liaisons Ni-O1 et Ni-O2 (1.879 et 1.849 Å). Ces valeurs sont très proches de celles publiées pour le complexe monooxydé $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\bullet}]$ ^{140,141} (radical délocalisé) : par exemple si on prend les liaisons Ni-O2, C6-C7 et C13-C11 on obtient respectivement 1.845, 1.410 et 1.371 Å pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\bullet}]$ et 1.850, 1.416 et 1.387 Å pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ (Figure 60). Ceci confirme le caractère mixte porphyrinyle-phénoxy délocalisé de $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ (Schéma 21) et l'influence mineure des phényles supplémentaires sur la structure électronique.

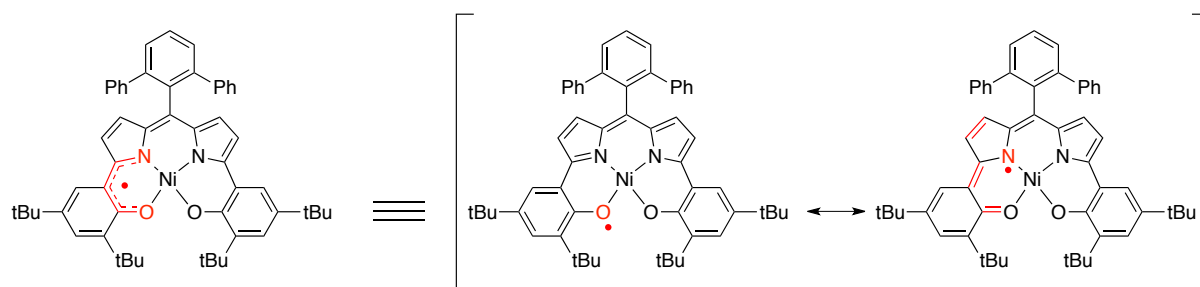


Schéma 21 : Représentation de la structure radicalaire du complexe $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\bullet}]$ avec les deux formes mésomères.

L'angle entre les deux plans N1-Ni-O1 et N2-Ni-O2 est de 9° ce qui indique que la distorsion du plan de coordination est faible. L'angle de torsion entre le fragment dipyrrométhène et le phényle méso est de 70° pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ alors qu'il n'était que de 56° pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\bullet}]$.¹⁴¹ Cela s'explique par l'ajout des deux groupements phényles en positions 2 et 6 du benzène qui induisent une augmentation de l'encombrement. Les deux phényles sont

placés à 84° l'un par rapport à l'autre, tandis qu'on observe un angle faible (9°) entre les deux plans formés par les pyrroles.

Les calculs sur le complexe $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ ($S_{\text{tot}} = 1/2$) montrent que la densité de spin est localisée principalement sur le ligand (95%) et très peu sur le nickel (5%) (Figure 61-A). Elle se trouve partagée entre les deux pyrroles et les deux phénolates, en accord avec le caractère hybride porphyrinyle-phénoxy du radical. Ces valeurs sont d'ailleurs similaires à celles obtenues avec le complexe $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)^{\bullet}]$ et soulignent donc une fois de plus le rôle négligeable des phényles sur la distribution de la densité de spin.

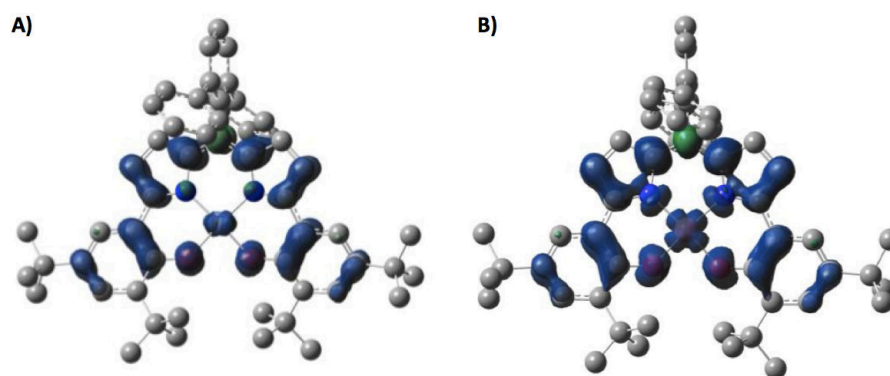


Figure 61 : Densité de spin calculée dans les complexes A) $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S = 1/2$) et B) $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S = 1$). (Fonctionnelle B3LYP).

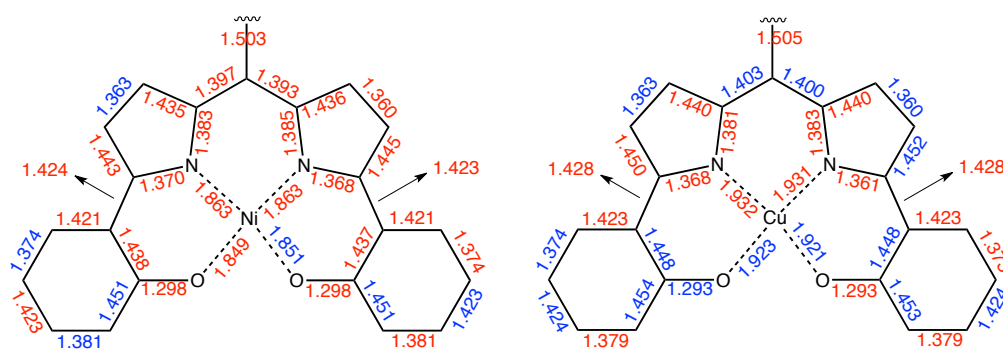


Schéma 22 : Longueurs de liaison calculées en Å dans les structures optimisées de $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S = 1/2$) (gauche) et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S = 1$) (droite) avec en rouge les liaisons de même valeurs que celles expérimentales à ± 0.01 Å.

La structure par diffraction des RX du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ est représentée figure 62. Les longueurs de liaisons dans la charpente organique sont similaires à celles obtenues pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ (Figure 61). Les deux plans N1-Cu-O1 et N2-Cu-O2 qui forment la sphère de coordination, présentent également une distorsion faible (11°). Ces données montrent que l'oxydation aérobie de $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]$ conduit au complexe radicalaire $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$.

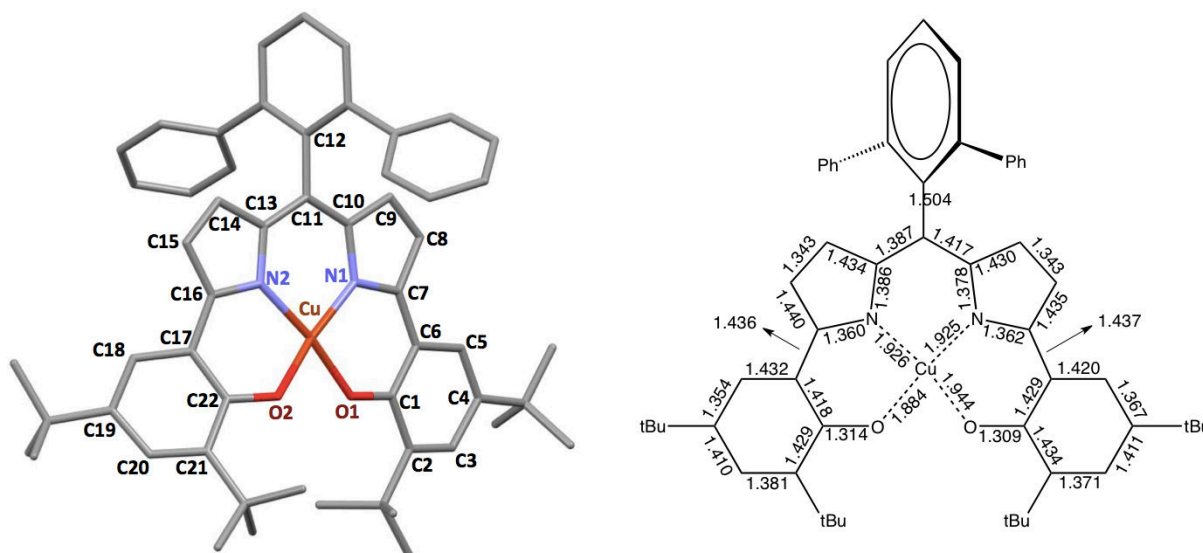


Figure 62 : Structure cristallographique par diffraction des RX et analyse des longueurs de liaison en Å (avec une erreur de ± 0.01 Å) dans le complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^*]$. Les hydrogènes ainsi que les *tert*-butyles en *ortho* et *para* du phénol ont été omis afin d'améliorer la visualisation.

Les calculs théoriques effectués sur ce complexe confirment que l'oxydation est centrée sur le ligand. En effet, l'état radicalaire $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^*]$ ($S_{\text{tot}} = 1$) est plus bas de $16.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ que l'état $[\text{Cu}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S_{\text{tot}} = 0$). En considérant le complexe radicalaire $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^*]$, l'état ($S_{\text{tot}} = 1$) est favorisé de $0.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ par rapport à l'état de symétrie brisée ($S_{\text{tot}} = 0$), ce qui traduit un couplage ferromagnétique entre les deux spins. Les orbitales magnétiques (SOMO) sont de type $d_{x^2-y^2}$ (majoritairement) pour le métal et π pour le ligand. Elles sont nécessairement orthogonales dans un complexe plan carré, ce qui explique le couplage ferromagnétique prédit.

Concernant les paramètres métriques calculés pour cet état radicalaire ($S_{\text{tot}} = 1$), ils sont en accord avec les résultats obtenus expérimentalement (Tableau 14, Schéma 22, Figure 62). Enfin, la densité de spin calculée est partagée entre le ligand (50%) et le métal (50%) (Figure 61-B). La fraction radicalaire de la densité de spin est une fois de plus délocalisée sur les deux pyrroles et les phénoxyles : $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^*]$ a donc le même caractère mixte porphyrinyle-phénoxyle que $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^*]$, et les phényles en position méso n'ont pas d'influence sur la distribution de spin dans le complexe.

2.3.2 Electrochimie des complexes

Les études électrochimiques des composés ont été réalisées sur une solution de complexe à 1 mM dans le dichlorométhane anhydre en présence de 0.1 M de TBAP.

La courbe de voltamétrie cyclique du ligand H_310^{Ph} présente dans la région des potentiels anodiques trois vagues d'oxydation réversibles monoélectroniques à + 0.19, + 0.61 et + 0.92 V. Ces vagues correspondent à l'oxydation successive des deux groupements phénols et vraisemblablement de l'amine (Tableau 15).

Complexes	Réduction		Oxydation		ΔE_{ox}		
	$E^1_{1/2}$	$E^2_{1/2}$	$E^3_{1/2}$	$E^4_{1/2}$	$E^2 - E^1$	$E^3 - E^2$	$E^4 - E^3$
H_310^{Ph}		0.19	0.61	0.92		0.42	0.31
$[Ni^{II}(10^{Ph})^*]$	- 0.58	0.00	0.69 (irrev)		0.58	0.69	
$[Cu^{II}(10^{Ph})^*]$	- 0.54	0.04	0.66 (irrev)		0.58	0.66	

Tableau 15 : Potentiels rédox des complexes $[Ni^{II}(10^{Ph})^*]$ et $[Cu^{II}(10^{Ph})^*]$ dans CH_2Cl_2 + 0.1M TBAP. ^a

^a Les potentiels sont donnés en V par rapport au couple Fc^+/Fc , $T = 233$ K, les concentrations des complexes sont de 1 mM ; les valeurs de $E_{1/2}$ sont obtenues par des mesures DPV en ajoutant la moitié de l'amplitude du pulse à la valeur E_p . L'incertitude est de ± 0.005 V. ^b $T = 233$ K

Les complexes $[Ni^{II}(10^{Ph})^*]$ et $[Cu^{II}(10^{Ph})^*]$ possèdent tous les deux une vague d'oxydation monoélectronique réversible à $E^2_{1/2} = 0.00$ et 0.04 V, respectivement, et une seconde irréversible à $E^3_{1/2} \approx 0.7$ V (Tableau 15, Figure 63). Ces vagues sont attribuées à la formation des espèces dioxydées $[Ni^{II}(10^{Ph})^*]^+$ et $[Cu^{II}(10^{Ph})^*]^+$, puis trioxydées $[Ni^{II}(10^{Ph})^*]^{2+}$ et $[Cu^{II}(10^{Ph})^*]^{2+}$. L'irréversibilité de la dernière vague montre que l'espèce trioxydée est instable, tout du moins à l'échelle de temps de la CV. Les deux complexes montrent également une vague réversible monoélectronique en réduction correspondant à la formation des espèces $[Ni^{II}(10^{Ph})^*]$ et $[Cu^{II}(10^{Ph})^*]$. Les potentiels correspondants $E^1_{1/2}$ sont respectivement de - 0.58 V pour $[Ni^{II}(10^{Ph})^*]$ et de -0.54 V pour $[Cu^{II}(10^{Ph})^*]$ (Tableau 15). Les valeurs de potentiel sont très proches entre $[Ni^{II}(10^{Ph})^*]$ et $[Cu^{II}(10^{Ph})^*]$, suggérant des processus rédox centrés principalement sur le ligand. Le potentiel correspondant à la première vague ($E^1_{1/2}$) est inférieur à ceux d'homologues salen ou porphyrines.^{2,3,95,106,107,120,134,295,296} Il se justifie par la nature trianionique du complexe non radicalaire. Ces faibles valeurs de $E^1_{1/2}$ expliquent l'oxydation spontanée à l'air des composés en espèces radicalaires.

En comparant les deux familles $[M^{II}(10)]$ et $[M^{II}(10^{Ph})]$ (avec $M = Cu$ et Ni), on observe un abaissement des potentiels d'environ 0.1 V pour $E^1_{1/2}$, 0.03 V pour $E^2_{1/2}$ et 0.3 V pour $E^3_{1/2}$ dans le deuxième cas. Cette différence peut s'expliquer par l'ajout des deux groupements phényles qui par leur faible effet inductif donneur, vont abaisser le potentiel d'oxydation.²⁹⁷

²⁹⁵ Chang, D.; Malinski, T.; Ulman, A.; Kadish, K. M. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 817–824.

²⁹⁶ Inamo, M.; Aoki, K.; Ono, N.; Takagi, H. D. *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, 8, 979–982.

²⁹⁷ Fujii, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4641–4648.

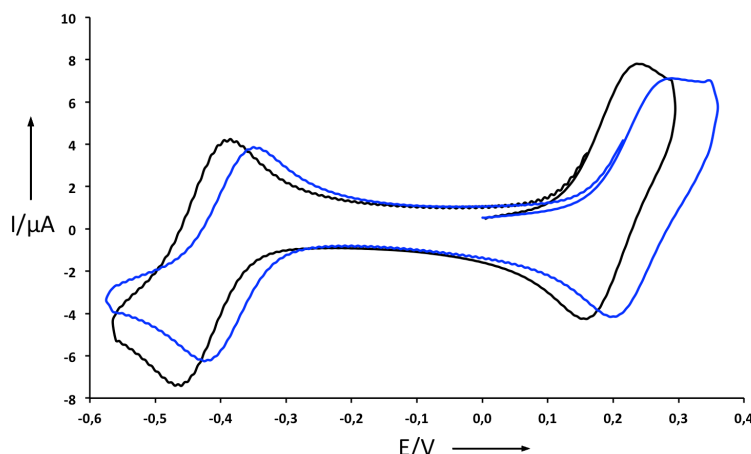


Figure 63 : Courbes de voltamétrie cyclique de solutions à 1 mM des complexes $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{10}^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ (noir), $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{10}^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ (bleu) dans le dichlorométhane (+ 0.1M TBAP). Ref = Ag^+/Ag .

2.3.3 Spectroscopie UV-vis proche IR des complexes neutres

Les spectres UV-vis proche IR des espèces monooxydées enregistrées dans le CH_2Cl_2 anhydre à 243 K sont présentés en figure 64 et les valeurs de λ_{max} et ϵ sont regroupées dans le Tableau 16. Des calculs de TD-DFT ont été réalisés sur ces complexes en utilisant la fonctionnelle B3LYP (coll. T. Storr).

Complexes	λ_{max} [nm] (ϵ [$\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$]) ^a
$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{10}^{\text{Ph}})^{\bullet}]$	1340 (3590), 1175 (3450), 925 ep (2200), 740 (20380), 630 (8335), 600 (7200), 490 (18180), 460 (16230), 420 (15920)
$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{10}^{\text{Ph}})^{\bullet}]^+$	1040 (7040), 915 (8085), 815 ep (10240), 775 (11925), 615 (22690), 490 ep (10000), 440 (15105)
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{10}^{\text{Ph}})^{\bullet}]$	1335 (4453), 1165 ep (2710), 995 (2630), 795 (11790), 730 ep (5060), 615 (18490), 570 (14825), 540 ep (12970), 460 (14535), 430 (16210), 390 (14935)
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{10}^{\text{Ph}})^{\bullet}]^+$	1090 (12000), 950 (14000), 620 (13600), 570 ep (10500), 540 ep (11100), 450 (15230)

Tableau 16 : Propriétés électroniques des complexes.

^a Spectres UV-vis et proche IR enregistrés à basse température (243K) dans le CH_2Cl_2 anhydre après oxydation chimique par AgSbF_6 . ep = épaulement.

Les complexes monooxydés (neutres) $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{10}^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{10}^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ présentent des bandes de forte intensité dans le visible et surtout le proche IR : 1340 nm ($3590 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), 1175 nm ($3450 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), 740 nm ($20380 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{10}^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ (Tableau 16, Figure 64-A) et 1335 nm ($4453 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), 995 nm ($2630 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et 795 nm ($11790 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) pour

$[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ (Tableau 16, Figure 64-B). L'absence de telles bandes dans le spectre du ligand H_310^{Ph} confirment qu'elles proviennent de transferts de charge. De plus, le fait que les spectres soient similaires pour les complexes de cuivre et nickel, suggère que les transferts de charge sont principalement localisés sur le ligand (ILCT).

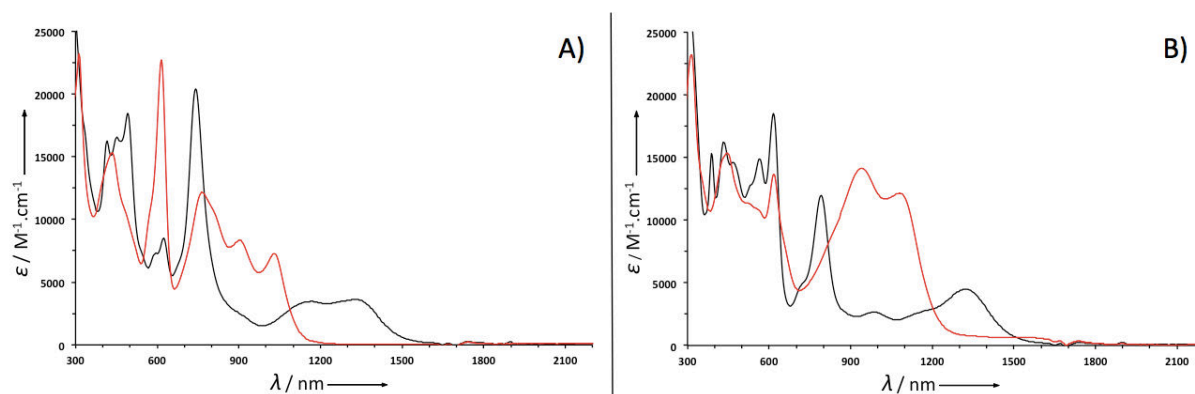


Figure 64 : Spectres UV-vis-NIR à t.a des complexes (neutre : ligne noire ; monoxydé : ligne rouge) : A) $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ et $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]^{+}$; B) $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]^{+}$.

Les calculs de DFT reproduisent très bien les transitions dans le visible proche IR (Tableau 17). Si on prend $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$, on observe expérimentalement trois bandes à 1335 nm ($4453 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), 995 nm ($2630 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et 795 nm ($11790 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) que l'on retrouve par le calcul centrées à 1246 nm ($f = 0.0960$), 994 nm ($f = 0.0578$) et 736 nm ($f = 0.1058$).

Complexes	Transition (MO)	Longueur d'onde (nm)		Force d'oscillateur (f)	Attribution
		Exp.	Calc.		
$[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ ($S_{\text{tot}} = 1/2$)	$\beta\text{-HOMO} \rightarrow \beta\text{-LUMO}$	1340	1199	0.0680	LLCT
	$\beta\text{-HOMO-1} \rightarrow \beta\text{-LUMO}$	1175	1063	0.0375	LLCT
	$\alpha\text{-HOMO} \rightarrow \alpha\text{-LUMO}$	740	685	0.2669	LLCT
$[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ ($S_{\text{tot}} = 1$)	$\beta\text{-HOMO} \rightarrow \beta\text{-LUMO}$	1335	1246	0.0960	LLCT
	$\beta\text{-HOMO-1} \rightarrow \beta\text{-LUMO}$	995	994	0.0578	LLCT
	$\alpha\text{-HOMO} \rightarrow \alpha\text{-LUMO}$	795	736	0.1058	LLCT

Tableau 17 : Comparaison des transitions expérimentales et calculées par TD-DFT (B3LYP) pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$.

La transition de plus basse énergie calculée pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ (respectivement 1199 et 1246 nm) correspond à une transition $\beta\text{-HOMO} \rightarrow \beta\text{-LUMO}$. L'orbitale donneuse implique majoritairement les deux fragments phénoxyes et l'orbitale acceptrice correspond à un système π entièrement délocalisé sur le ligand (LLCT, Figure 65). La bande d'énergie intermédiaire (1063 nm pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ et 994 nm pour $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$)

correspond à une transition β -HOMO-1 $\rightarrow$ β -LUMO où les orbitales donneuses et acceptrices sont un système π délocalisé sur le ligand (LLCT, Figure 65). Enfin, la transition prédite à 685 nm ($[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$) et à 736 nm ($[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$) correspond à une excitation α -HOMO $\rightarrow$ α -LUMO avec l'orbitale donneuse délocalisée sur le ligand et l'orbitale acceptrice principalement localisée sur la charpente dipyrrométhène (LLCT).

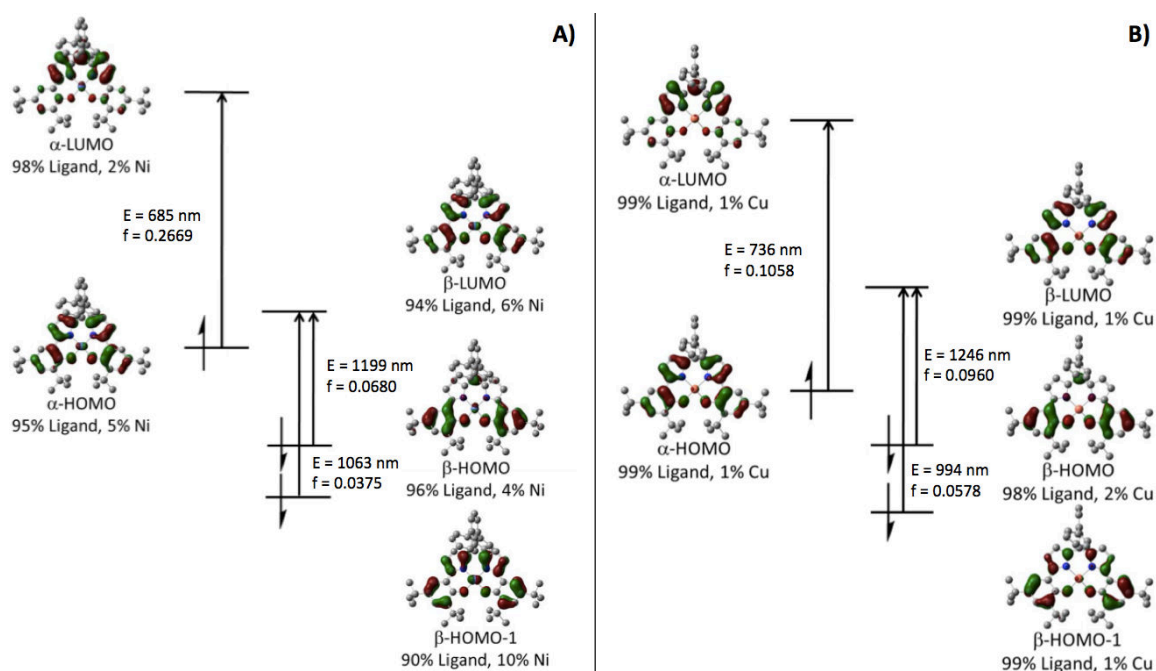
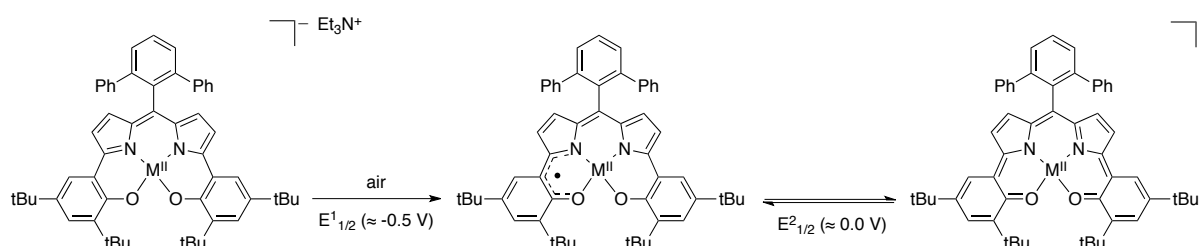


Figure 65 : Transitions calculées par TD-DFT (fonctionnelle B3LYP) pour A) $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ ($S = 1/2$) et B) $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ ($S = 1$).

2.3.4 Spectroscopie UV-vis proche IR des complexes dioxydés cationiques

Les composés dioxydés (cationiques) ont été générés par électrolyse ou par oxydation chimique (par AgSbF_6) des composés neutres (qui sont formellement les espèces monooxydées par l'air). Pour les deux méthodes nous obtenons sensiblement les mêmes résultats. Les spectres UV-vis-NIR des complexes dioxydés $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]^+$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]^+$ ont été enregistrés dans les mêmes conditions que les complexes monooxydés. On observe pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]^+$ des transitions très intenses dans le visible à 440 nm ($15105 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 615 nm ($22690 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 775 nm ($11925 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) et dans le proche IR à 915 nm ($8085 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) et 1040 nm ($7040 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) et pour $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]^+$ 450 nm ($15230 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 620 nm ($13600 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 950 nm ($14000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) et 1090 nm ($12000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) (Tableau 16, Figure 64). Ces spectres assez proches suggèrent que la structure électronique des cations est similaire. Dès

lors que les bandes vis-NIR des complexes monooxydés correspondent à des transferts de charges ILCT et LLCT, et que le spectre du cation diffère de celui de l'espèce neutre, on peut proposer que la seconde oxydation ait lieu sur le ligand. De plus, les spectres sont très proches de ceux obtenus pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(10)]^+$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10)]^+$ pour lesquels des structures par diffraction RX étaient disponibles, montrant sans ambiguïté que les cations étaient composés d'un ligand couche fermée dioxydé et d'un métal M^{II} .^{140,141} On peut donc en déduire la séquence d'oxydation suivante pour nos complexes :



L'attribution des bandes a été effectuée grâce à des calculs de TD-DFT. Des excitations électroniques sont prédites à 922 ($f = 0.1461$), 832 ($f = 0.0639$) et 745 nm ($f = 0.1206$) pour le complexe de nickel et à 927 ($f = 0.2725$) et 835 nm ($f = 0.0718$) pour le complexe de cuivre (Tableau 18). Elles correspondent toutes à des transitions de type LLCT et reproduisent les spectres expérimentaux.

Complexes	Transition (MO)	Longueur d'onde (nm)		Force d'oscillateur	Attribution
		Exp.	Calc.		
$[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]^+$ ($S_{\text{tot}} = 1/2$)	HOMO -> LUMO	1040	922	0.1461	LLCT
	HOMO-1 -> LUMO	915	832	0.0639	LLCT
	HOMO-3 -> LUMO	775	745	0.1206	LLCT
$[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]^+$ ($S_{\text{tot}} = 0$)	α -HOMO -> α -LUMO	1090	927	0.2725	LLCT
	α -HOMO-1 -> α -LUMO	950	835	0.0718	LLCT

Tableau 18 : Comparaison des transitions expérimentales et calculées par TD-DFT(B3LYP) pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]^+$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]^+$.

Pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]^+$, les deux transitions à plus basse énergie ($\lambda_{\text{calc}} = 922$ et 832 nm) (HOMO -> LUMO et HOMO-1 -> LUMO) impliquent majoritairement des orbitales π délocalisées sur le ligand (Figure 66-A). La transition à 745 nm est une HOMO-3 -> LUMO avec l'orbitale donneuse localisée sur les deux fragments phénoxyes et l'orbitale acceptrice qui correspond à un système π entièrement délocalisé sur le ligand (Figure 66-A). Les deux

transitions prédites à plus basse énergie pour le complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]^+$ correspondent à des transitions $\alpha\text{-HOMO} \rightarrow \alpha\text{-LUMO}$ ($\lambda_{\text{calc}} = 927 \text{ nm}$) et $\alpha\text{-HOMO-1} \rightarrow \alpha\text{-LUMO}$ ($\lambda_{\text{calc}} = 835 \text{ nm}$). L'orbitale donneuse est ici localisée sur les deux fragments phénoxyes et l'orbitale acceptrice correspond à un système π entièrement délocalisé sur le ligand (Figure 66-B).

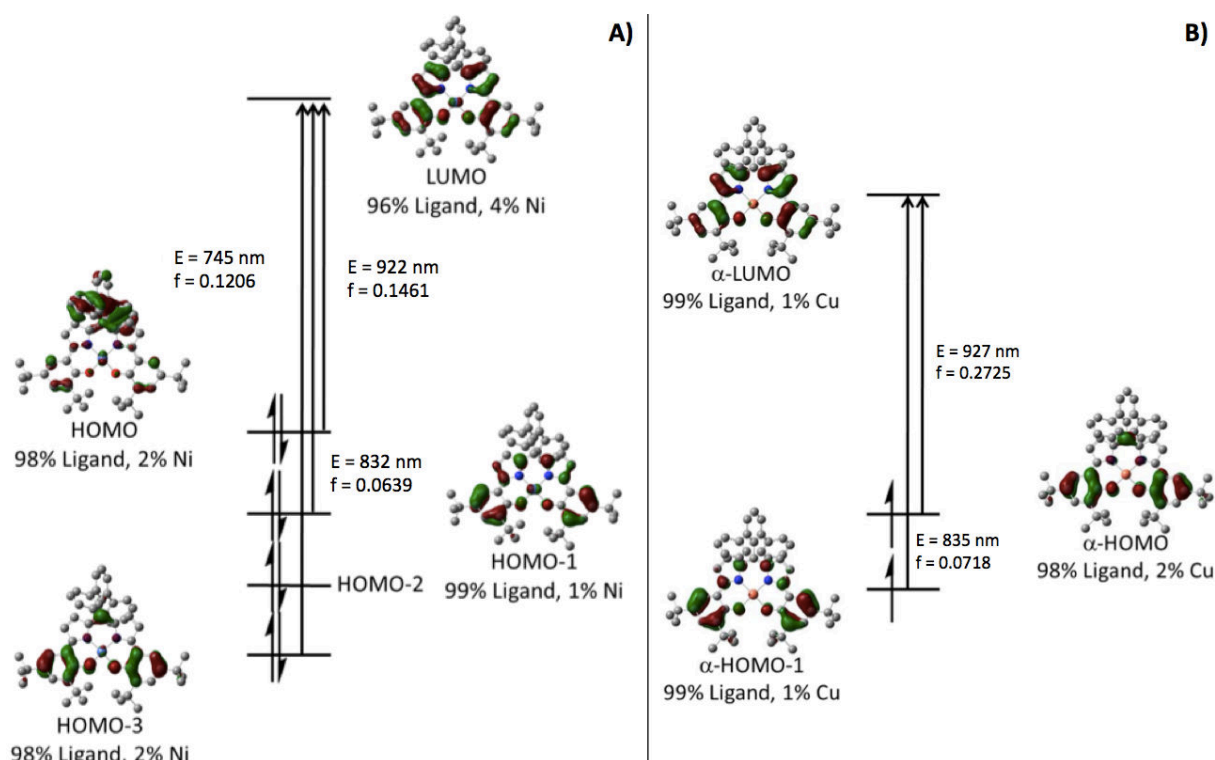


Figure 66 : Transitions calculées par TD-DFT (fonctionnelle B3LYP) pour A) $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]^+$ ($S=0$) et B) $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]^+$ ($S=1/2$).

2.3.5 Spectroscopie RPE des complexes mono et dioxydés

Le spectre RPE du composé $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ en solution électrolytique (c'est à dire en présence de 0.1 M de TBAP) à 100 K montre un signal de symétrie rhombique avec trois composantes à $g_1 = 2.025$, $g_2 = 2.008$ et $g_3 = 1.975$ ($g_{\text{iso}} = 2.003$, figure 67-A). Le spectre en bande X enregistré en absence de sel support à 10 K présente seulement un signal isotrope centré à $g_{\text{iso}} = 2.003$ (Figure 67-A). La différence entre les deux spectres provient certainement du fait que le sel support permet « d'isoler » magnétiquement les radicaux dans le gel. Les g_{iso} sont similaires, montrant que l'espèce monooxydée a un caractère radicalaire et qu'elle est de nature similaire. On peut donc confirmer le fait que le ligand s'oxyde spontanément à l'air en présence de sel métallique M^{II} et que le ligand est un radical mixte porphyrinyle-phénoxy ($S = 1/2$).¹⁴⁰ Le complexe dioxydé $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\text{ox}}]^+$ ne présente pas de

signal RPE comme cela est attendu pour une configuration électronique à couche fermée du ligand coordonné à un ion Ni^{II} bas spin diamagnétique.

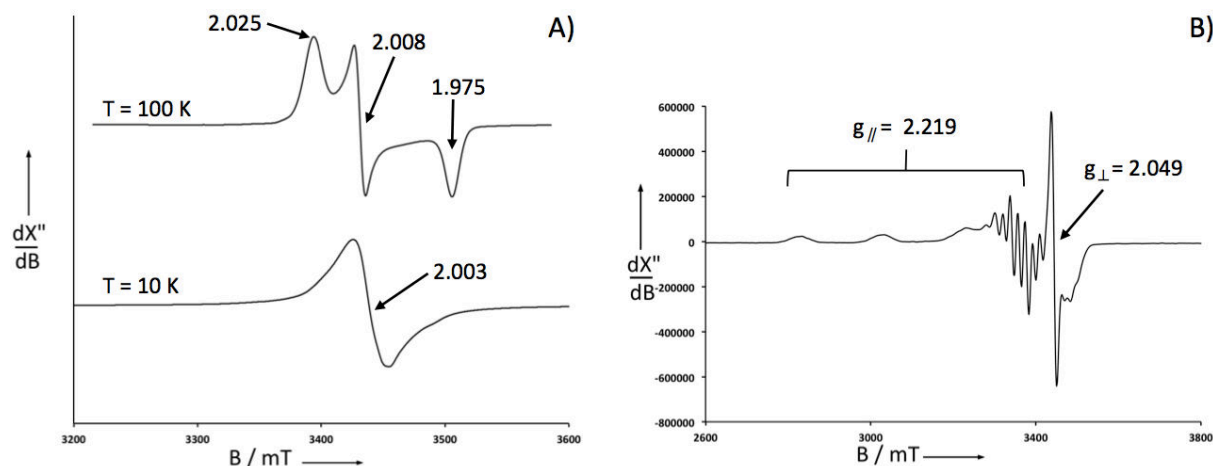


Figure 67 : Spectres RPE en bande X des solutions à 0.5 mM dans CH_2Cl_2 anhydre de A) $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ monoxydé à 100 K^a et 10 K^b et B) $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\text{ox}}]^+$ généré par électrochimie enregistré à 10 K^a.

^a Conditions : fréquence, 9.447 GHz ; puissance, 8.74 mW ; modulation de fréquence, 100 kHz ; amplitude, 0.3 mT ; $T = 100 \text{ K}$. ^b Conditions : fréquence, 9.638 GHz ; puissance, 8.04 mW ; modulation de fréquence, 100 kHz ; amplitude, 0.3 mT ; $T = 10 \text{ K}$. ^a Conditions : fréquence, 9.635 GHz ; puissance, 0.646 mW ; modulation de fréquence, 100 kHz ; amplitude, 1.08 mT ; $T = 10 \text{ K}$.

Le complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ est silencieux en RPE bien qu'il soit radicalaire. Cela s'explique en considérant une interaction magnétique forte entre le spin du radical et celui du cuivre(II) ($S = 1/2$ chacun). Le système de spin total résultant est soit $S_{\text{tot}} = 0$ (diamagnétique), soit $S_{\text{tot}} = 1$ (paramagnétique). L'orthogonalité entre l'orbitale magnétique du métal ($d_{x^2-y^2}$) et l'orbitale π du ligand devrait conduire à un système paramagnétique (Chapitre 2.3.1). Nous n'observons toutefois pas de signal RPE. Cela s'explique vraisemblablement par des paramètres d'écart en champ nul supérieur au quantum d'énergie de la bande X (0.3 cm^{-1}) et des largeurs de raies très importantes.^{141,277} Le spectre RPE du complexe dioxydé $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\text{ox}}]^+$ présente quant à lui un signal typique d'un complexe mononucléaire axial de Cu^{II} coordonné à un ligand diamagnétique à $g_{\parallel} = 2.219$ et $g_{\perp} = 2.049$ (Figure 67-B). Le spectre affiche un couplage hyperfin découlant de l'interaction entre le spin électronique ($S = 1/2$) et le spin nucléaire ($I = 3/2$) du Cu^{II} . Ce spectre nous confirme que l'oxydation a lieu sur le ligand, conduisant à un système comportant un ligand diamagnétique quinoïde coordonné à un ion Cu^{II} .

2.4 Complexes de manganèse $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ et de fer $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$

2.4.1 Caractérisation structurale des complexes neutres et calculs DFT

Les deux complexes $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ ont été cristallisés par diffusion lente de méthanol dans le cas du manganèse et de pentane dans le cas du fer dans une solution de dichlorométhane concentrée en produit.

Les structures cristallographiques obtenues par diffraction des RX (Figure 68, Tableau 19) montrent que les ions Mn et Fe adoptent tous deux une géométrie de type pyramide à base carrée. Le plan basal est occupé par les deux azotes et les deux oxygènes du ligand. La position apicale est occupée par une molécule exogène : pour le complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$, il s'agit d'une molécule de méthanol alors que pour le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ il s'agit d'un ion chlorure. On notera dans ce dernier cas la présence d'un ion triéthylammonium dans la maille cristalline pour neutraliser la charge négative du complexe.

d (Å) / Complexes	M-O1	M-O2	M-N1	M-N2	C1-O1	C22-O2
$[\text{Mn}^{\text{III}}(9^{\text{F5}})]_2^{137}$	1.909(3)	1.855(3)	1.941(3)	1.954(3)	1.336(5)	1.364(5)
$[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$	1.870(3)	1.857(3)	1.956(3)	1.963(3)	1.336(4)	1.332(5)
($S_{\text{tot}} = 2$)	[1.850]	[1.850]	[1.957]	[1.959]	[1.336]	[1.337]
($S_{\text{tot}} = 3$)	[2.007]	[2.007]	[2.109]	[2.109]	[1.294]	[1.294]
$[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$	1.906(19)	1.905(18)	2.064(2)	2.056(2)	1.330(3)	1.320(3)
($S_{\text{tot}} = 3$)	[1.931]	[1.919]	[2.096]	[2.103]	[1.320]	[1.316]

Tableau 19 : Paramètres métriques expérimentaux et calculés (B3LYP, entre crochets) des complexes $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$.

Dans les deux cas, les complexes formés sont neutres ce qui signifie qu'il s'agit soit d'espèces $\text{M}^{\text{II}}\text{-(ligand)}^\bullet$ soit d'espèces $\text{M}^{\text{III}}\text{-ligand}$. Il est possible de lever cette ambiguïté en comparant les longueurs de liaisons des complexes de $[\text{Mn}(10^{\text{Ph}})]$ et $[\text{Fe}(10^{\text{Ph}})]$ à celles obtenues dans les complexes $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^\bullet]$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^\bullet]$ et $[\text{Mn}^{\text{III}}(9^{\text{F6}})]_2^{137}$ (Schéma 23). Les longueurs de liaisons C1-O1 et C22-O2 sont les plus représentatives de l'état d'oxydation du ligand. Elles sont de l'ordre de 1.305 Å pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^\bullet]$ et de 1.310 Å pour $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^\bullet]$ (Tableau 19) (ligand radicalaire dianionique), et de 1.336 Å pour $[\text{Mn}^{\text{III}}(9^{\text{F6}})]_2^{137}$ (ligand trianionique). Pour $[\text{Mn}(10^{\text{Ph}})]$ et $[\text{Fe}(10^{\text{Ph}})]$ on obtient des valeurs moyennes de 1.337 et 1.330 Å respectivement, qui sont comparables à celles de $[\text{Mn}^{\text{III}}(9^{\text{F6}})]_2^{137}$, mais éloignées de $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^\bullet]$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^\bullet]$ (Tableau 19, Schéma 23, Figure 68). On en conclut que les

complexes de manganèse et de fer isolés dans ce travail contiennent un métal trivalent coordonné à un ligand trianionique et diamagnétique que nous désignerons par la suite $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$.

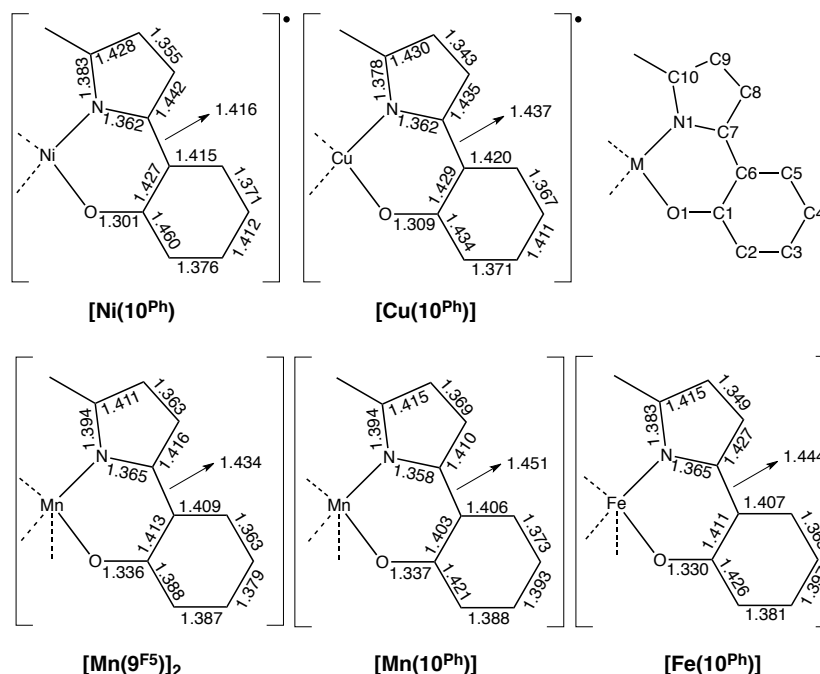


Schéma 23 : Longueurs de liaison des complexes $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ par rapport aux complexes $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]$ et $[\text{Mn}^{\text{III}}(9^{\text{F}5})_2]$.¹³⁷ Les longueurs sont données en Å (avec une erreur de ± 0.01 Å) et on observe un comportement identique dans le cycle opposé de chaque complexe.

La liaison $\text{Mn}^{\text{III}}\text{-O}(\text{méthanol})$ est longue de 2.270 Å , avec une liaison $\text{C-O}(\text{méthanol})$ de 1.412 Å ce qui confirme que le solvant ne s'est pas déprotoné (Figure 68-A). La liaison Fe-Cl est assez longue (2.300 Å) et on observe la présence d'une liaison hydrogène entre l'ion chlorure et l'hydrogène de l'ammonium ($d_{\text{Cl-H}} = 2.258 \text{ Å}$, figure 68-B).

L'angle entre les deux plans de coordination N1-Mn-O1 et N2-Mn-O2 est 17° , c'est à dire significativement plus faible que celui mesuré entre les plans N1-Fe-O1 et N2-Fe-O2 (36°). Le fer a donc tendance à amplifier la distorsion du plan de coordination. L'angle de torsion entre le fragment dipyrrométhène et le phényle méso est de 71° pour $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ et de 67° $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ et donc du même ordre de grandeur que pour les complexes $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})]$.

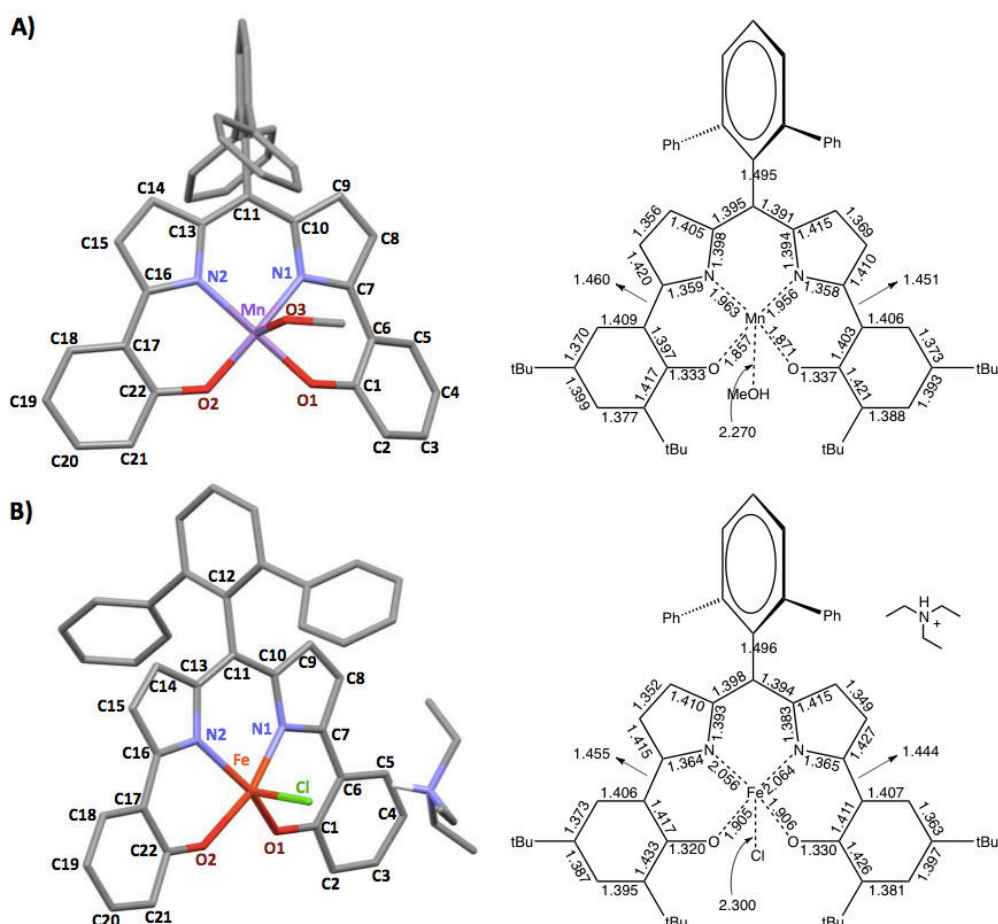


Figure 68 : Structure cristallographique par diffraction des RX et analyse des longueurs de liaison en Å (avec une erreur de ± 0.01 Å) dans les complexes A) $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ et B) $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$. Les hydrogènes ainsi que les *tert*-butyles en *ortho* et *para* du phénol ont été omis afin d'améliorer la visualisation.

Des études de DFT ont été réalisées sur le complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ en considérant deux possibilités : Mn^{III} -ligand trianionique ou Mn^{II} -ligand radical. L'état $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S_{\text{tot}} = 2$) est plus bas de $15.2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ que l'état $[\text{Mn}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ ($S_{\text{tot}} = 3$). De plus, les paramètres métriques calculés pour cet état $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S_{\text{tot}} = 2$) sont en bien meilleur accord avec les résultats obtenus expérimentalement (Tableau 19, Figures 68-A et 69-A). La densité de spin calculée est représentée sur la Figure 69-B. Elle est principalement localisée sur le métal, avec une faible contribution des atomes coordinants résultant de la covalence des liaisons M-L.

Des calculs de DFT ont également été effectués sur le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ et indiquent que l'état ($S = 5/2$) est favorisé de $7.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ par rapport à l'état ($S = 3/2$). On observe une bonne cohérence entre les paramètres structuraux prédits et ceux obtenus expérimentalement (Tableau 19, Figures 68-B et 70-A).

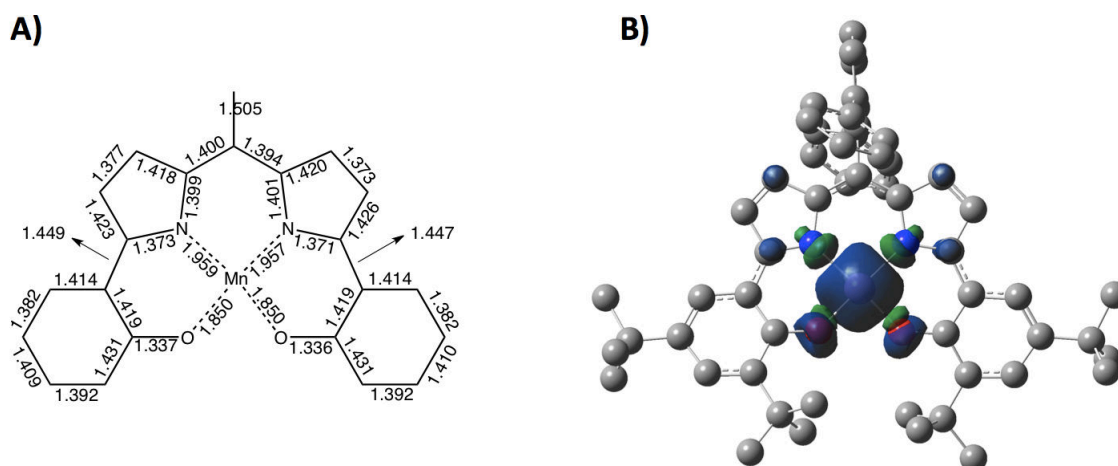


Figure 69 : A) Longueurs de liaison calculées en Å dans la structure optimisée de $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S = 2$) (± 0.01 Å). B) Densité de spin calculée pour $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S = 2$) (fonctionnelle B3LYP).

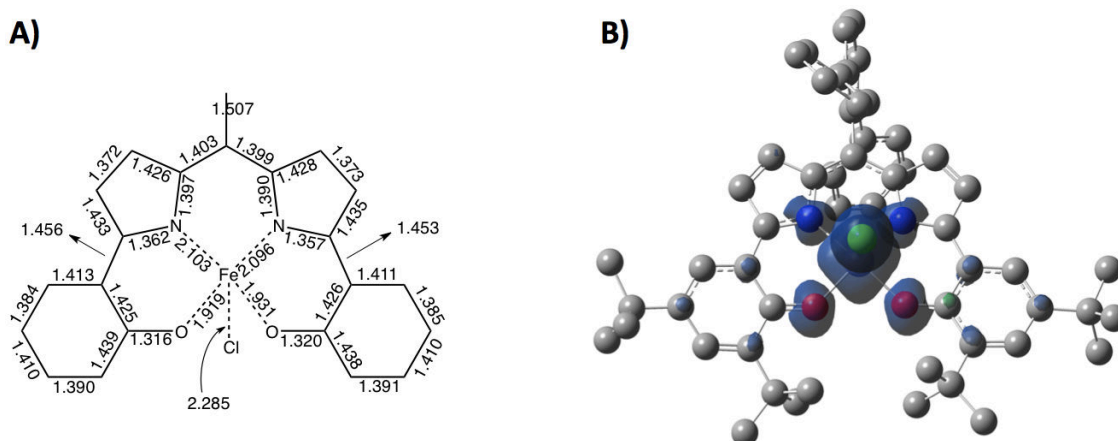


Figure 70 : A) Longueurs de liaison calculées en Å dans la structure optimisée de $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S = 5/2$) (± 0.01 Å). B) Densité de spin calculée pour $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S = 5/2$) (fonctionnelle B3LYP).

2.4.2 Electrochimie des complexes

Les complexes $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ montrent trois vagues d'oxydation monoélectroniques dans leur CV. Pour $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ les trois vagues sont respectivement réversible ($E^1_{1/2} = 0.00$ V), quasi-réversible ($E^2_{1/2} = 0.47$ V) et irréversible (Figure 71, Tableau 20). Le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ présente une première vague réversible ($E^1_{1/2} = -0.29$ V) et les deux suivantes irréversibles (Figure 71, Tableau 20). Les potentiels d'oxydation de ces deux couples sont nettement inférieurs à ceux du ligand seul ($E^1_{1/2} = 0.19$ V, $E^2_{1/2} = 0.61$ V et $E^3_{1/2} = 0.92$ V) (Tableaux 15 et 20).

Complexes	Oxydation			ΔE_{ox}	
	$E^1_{1/2}$	$E^2_{1/2}$	$E^3_{1/2}$	$E^2 - E^1$	$E^3 - E^2$
$[Mn^{III}(10^{Ph})]$	0.00	0.47	0.93 (irrev)	0.47	0.46
$[Fe^{III}(10^{Ph})]$	- 0.29	0.35 (irrev)	1.02 (irrev)	0.64	0.67

Tableau 20 : Potentiels rédox des complexes $[Mn^{III}(10^{Ph})]$ et $[Fe^{III}(10^{Ph})]$ dans CH_2Cl_2 + 0.1M TBAP.^a

^a Les potentiels sont donnés en V par rapport au couple Fc^+/Fc , $T = 298$ K, les concentrations des complexes sont de 1 mM; les valeurs de $E_{1/2}$ sont obtenues par des mesures DPV en ajoutant la moitié de l'amplitude du pulse à la valeur E_p . L'incertitude est de ± 0.005 V. ^b $T = 233$ K.

Le complexe de fer s'oxyde à relativement bas potentiel ($E^1_{1/2} = -0.29$ V), ce qui présuppose une oxydation plutôt centrée sur le ligand. Le complexe de manganèse s'oxyde à un potentiel supérieur ($E^1_{1/2} = 0.00$ V), mais qui reste largement inférieur à celui publié récemment pour le complexe $[Mn^{III}(9^{F5})]$ comportant des phénolates non *tert*-butylés, c'est à dire moins enrichis en électron.¹³⁷ Nous attribuons donc la première oxydation à la formation des complexes radicalaires $[Mn^{III}(10^{Ph})]^+$ et $[Fe^{III}(10^{Ph})]^+$.

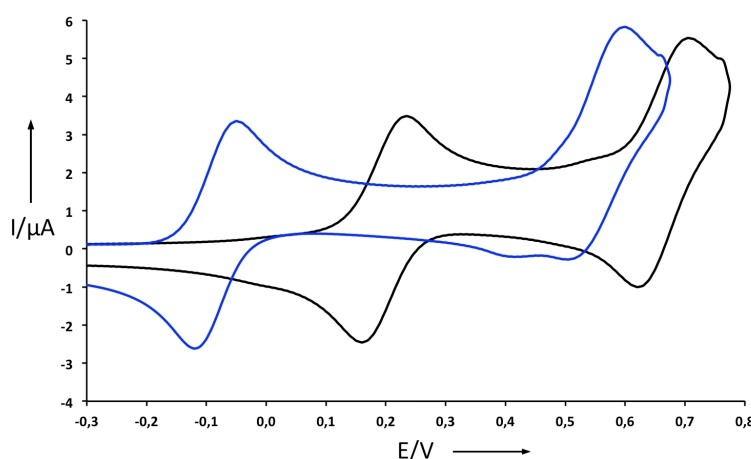


Figure 71 : Courbes de voltamétrie cyclique des solutions à 1 mM des complexes $[Mn^{III}(10^{Ph})]$ (noir), $[Fe^{III}(10^{Ph})]$ (bleu) dans le dichlorométhane (+ 0.1M TBAP). Ref = Ag^+/Ag .

2.4.3 Caractérisation structurale et théorique du complexe de manganèse oxydé

Le complexe monooxydé de manganèse $[Mn^{III}(10^{Ph})]^+$ a été préparé par oxydation à l' $AgSbF_6$ (1.2 équivalents) d'une solution de $[Mn^{III}(10^{Ph})]$ dans du CH_2Cl_2 , et précipité par ajout de pentane dans un bain à $0^\circ C$. Il a été cristallisé sous la forme $[Mn^{III}(10^{Ph}).(H_2O)_2].SbF_6^-$ (Figure 72) par diffusion lente vapeur-liquide de pentane dans une solution de dichlorométhane concentrée en produit.

d (Å) / Complexes	M-O1	M-O2	M-N1	M-N2	C1-O1	C22-O2
$[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+ / \text{expérimental}$	1.868(7)	1.868(7)	1.955(7)	1.955(7)	1.304(13)	1.304(13)
$[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+ / \text{théorique}$						
$S_{\text{tot}} = 3/2$	1.891	1.886	1.980	1.975	1.314	1.311
$S_{\text{tot}} = 5/2$	1.904	1.895	1.981	1.977	1.318	1.314
$[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^{2+} / \text{théorique}$						
$S_{\text{tot}} = 2$	1.851	1.851	1.945	1.945	1.310	1.310
$S_{\text{tot}} = 3$	1.879	1.879	1.938	1.938	1.307	1.307

Tableau 21: Paramètres métriques expérimentaux et calculés (B3LYP, entre crochets) des complexes $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}}).(\text{H}_2\text{O})_2].\text{SbF}_6^-$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}}).(\text{H}_2\text{O})_2].\text{SbF}_6^-$.

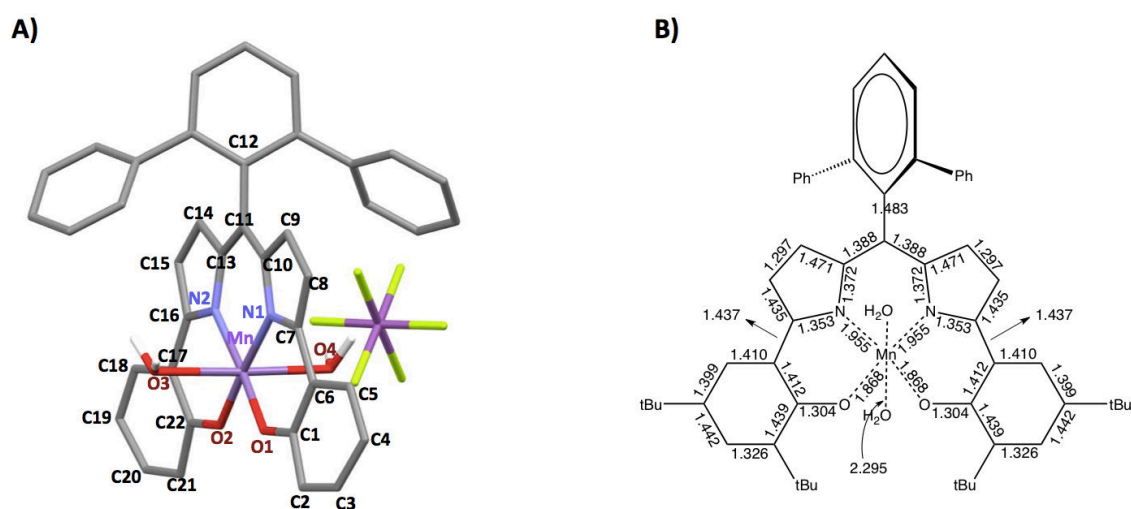


Figure 72 : A) Structure cristallographique par diffraction des RX de $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}}).(\text{H}_2\text{O})_2].\text{SbF}_6^-$. B) Analyse des longueurs de liaison en Å (avec une erreur de ± 0.01 Å) dans ce complexe. Les hydrogènes ainsi que les *tert*-butyles en *ortho* et *para* du phénol ont été omis afin d'améliorer la visualisation.

La maille cristalline contient un contre-ion SbF_6^- , ce qui confirme l'état oxydé cationique du complexe (Figure 72). L'ion manganèse réside dans un environnement octaédrique avec une molécule d'eau coordonnée sur chaque position axiale. Cela indique que le manganèse reste au degré d'oxydation (+III), une oxydation centrée sur le métal devant *a priori* conduire à des hydroxo ou oxo coordonnés en position axiale du fait de l'acidité de Lewis importante du Mn^{IV} . On peut en effet comparer la longueur de liaison Mn-OH₂ dans le complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$ aux longueurs de liaisons Mn-O obtenues pour des métallo-porphyrines de Mn : Ayougou *et al.*²⁹⁸ ont déterminé une longueur de liaison $\text{Mn}^{\text{IV}}=\text{O}$ de 1.67 ± 0.03 Å et l'équipe de Hill²⁹⁹ une longueur de liaison $\text{Mn}^{\text{IV}}-\text{OCH}_3$ de 1.839 Å. Ces deux valeurs sont bien plus faibles que celle obtenue dans notre cas (2.295 Å). Enfin, une dernière

²⁹⁸ Charnock, J. M.; Garner, C. D.; Trautwein, A. X.; Bill, E.; Winkler, H.; Ayougou, K.; Mandon, D.; Weiss, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 343–346.

²⁹⁹ Camenzind, M. J.; Hollander, F. J.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 4301–4308.

étude a rapporté une longueur de liaison $\text{Mn}^{\text{III}}\text{-OH}_2$ de 2.283 Å,³⁰⁰ très proche de celle que nous avons obtenues pour $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$.

L'oxydation a donc bien lieu sur le ligand et non sur le métal comme dans le cas de $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$. Ceci est en outre confirmé par les distances C1-O1 et C22-O2 particulièrement courtes (1.277 et 1.309 Å) par rapport au complexe neutre $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ (respectivement 1.337 et 1.333 Å). Ces valeurs témoignent de leur caractère « double liaison » marqué et donc de distorsions quinoïdales dans le ligand propre aux systèmes radicalaires. Finalement les longueurs des liaisons C-C et C-N après oxydation de $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ (Schéma 24) ressemblent fortement à celles observées dans les complexes $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ (Schéma 23).

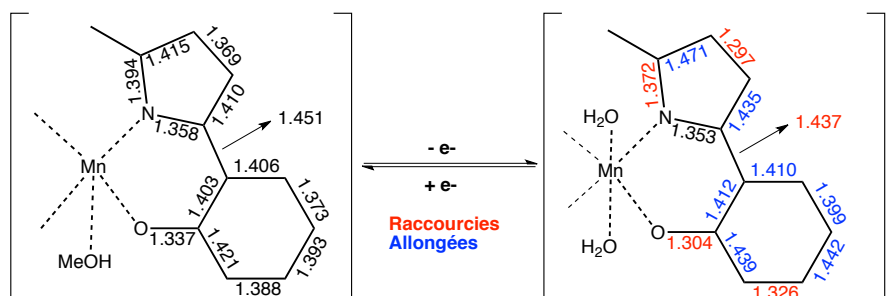


Schéma 24 : Comparaison de l'allongement (bleu) ou du raccourcissement (rouge) des longueurs de liaison des complexes $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ et $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$. Les longueurs sont données en Å (avec une erreur de ± 0.01 Å) et on observe un comportement identique dans le cycle opposé de chaque complexe.

On notera que les deux plans N-Mn-O forment un angle dièdre de 6° mais que la torsion entre le fragment dipyrrométhène et le phényle méso est de 59° . Cette valeur est plus faible que dans le cas de $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ (71°), ce qui provient certainement d'une répulsion entre les deux groupements phényles du benzène et les deux molécules d'eau coordonnées en position axiale. Tout comme pour le complexe neutre on observe une faible distorsion de 10° entre les deux pyrroles. Les études théoriques confirment que l'oxydation est centrée sur le ligand et non sur le métal. La densité de spin calculée est en effet localisée à la fois sur le squelette organique et le métal (Figure 73-B). La nature du couplage magnétique entre le métal et le radical a également été évaluée par chimie théorique. L'état radicalaire $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ ($S_{\text{tot}} = 3/2$) correspondant à un couplage antiferromagnétique entre le Mn^{III} ($S = 2$) et le radical ($S = 1/2$) est favorisé de $2.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ à l'état ($S_{\text{tot}} = 5/2$). Le couplage est donc antiferromagnétique dans le complexe radicalaire. De plus, les résultats métriques calculés pour cet état $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ ($S_{\text{tot}} = 3/2$) sont en bon accord avec les résultats obtenus expérimentalement (Tableau 21, Figure 73-A).

³⁰⁰ Zhang, D.; Wang, H.; Tian, L.; Kou, H.-Z.; Jiang, J.; Ni, Z.-H. *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 3989–3996.

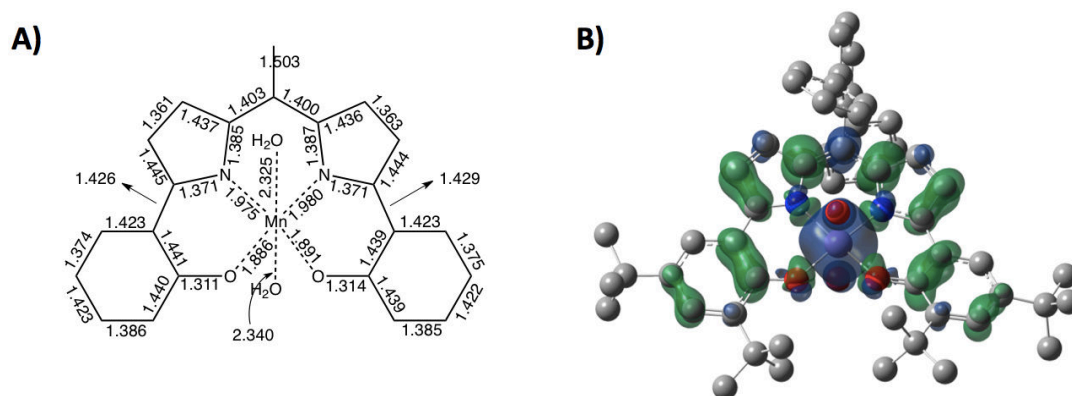


Figure 73 : A) Longueurs de liaison calculées en Å dans la structure optimisée de $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{10}^{\text{Ph}})^-]$ ($S = 3/2$) (± 0.01 Å). B) Densité de spin calculée $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{10}^{\text{Ph}})^-]$ ($S = 3/2$) (fonctionnelle B3LYP).

En l'absence de structure par diffraction des RX, la structure électronique du complexe dioxydé n'a été étudiée que par calculs DFT (fonctionnelle B3LYP). Les énergies correspondant à une configuration électronique à couche fermée du ligand en présence d'un Mn^{III} haut spin [Mn^{III}(10^{Ph})^{ox}] (S_{tot} = 2) et à un état diradicalaire [Mn^{III}(10^{Ph})^{••}] (S_{tot} = 3) ont été calculées. L'état (S_{tot} = 2) est plus bas de 9.2 kcal.mol⁻¹ (Figure 74), montrant que le ligand est diamagnétique et oxydé à deux électrons. On notera que l'état Mn^{IV} devrait être accompagné d'une déprotonation d'au moins une molécule d'eau. Les calculs sont en cours sur ce type de structure.

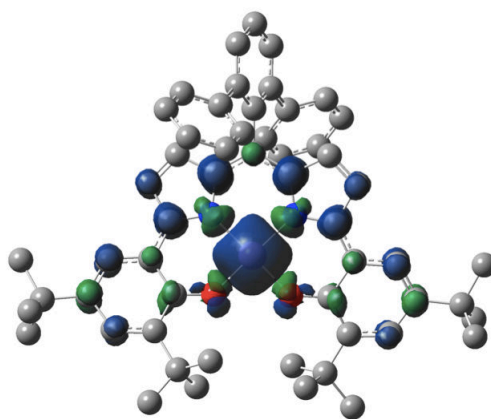


Figure 74 : Densité de spin calculée [Mn^{III}(10^{Ph})^{ox}] (S = 2) (fonctionnelle B3LYP).

2.4.4 Caractérisation structurale et théorique du complexe de fer oxydé

Le complexe monooxydé $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$ a été préparé par ajout de 2.2 équivalents de AgSbF_6 dans une solution anhydre de $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ dans le CH_2Cl_2 , à -40°C et sous atmosphère inerte. Le premier équivalent d' AgSbF_6 sert à précipiter l'ion chlorure et les 1.2 équivalents

restants à oxyder le complexe. Il a été cristallisé à -40°C sous forme $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}}).(\text{Ag}^+)_2.(\text{CH}_3\text{CN}).(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2).(\text{H}_2\text{O})_2].3\text{SbF}_6^-$ (Figure 75-A) sous atmosphère inerte par diffusion lente liquide-liquide de pentane dans une solution de dichlorométhane contenant le produit.

d (Å) / Complexes	M-O1	M-O2	M-N1	M-N2	C1-O1	C22-O2
$[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$ / expérimental	1.890(4)	1.912(4)	2.084(4)	2.064(4)	1.294(6)	1.289(6)
$[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$ / théorique						
$[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S_{\text{tot}} = 3$)	1.888	1.915	2.075	2.083	1.319	1.318
$[\text{Fe}^{\text{IV}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S_{\text{tot}} = 2$)	1.891	1.909	2.077	2.081	1.308	1.309

Tableau 22: Paramètres métriques expérimentaux et calculés (B3LYP, entre crochets) du complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}}).(\text{H}_2\text{O})_2].\text{SbF}_6^-$.

La maille cristalline du complexe de fer oxydé comporte deux ions Ag^+ et trois ions SbF_6^- . Le complexe de fer est donc cationique $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$ (Figure 75). L'ion fer réside dans un environnement octaédrique avec deux molécules d'eau coordonnées en positions apicales. Les longueurs de liaisons Fe-OH₂ sont de 2.142 et 2.076 Å. La présence de ces deux molécules d'eau suggère un fer au degré d'oxydation (+III) car un Fe^{IV} serait plutôt coordonné à des hydroxo ou oxo à cause de son acidité de Lewis, comme évoqué précédemment dans le cas du manganèse. L'oxydation aurait donc lieu sur le ligand et non sur le métal.

En comparant le complexe cationique et son précurseur neutre $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$, on note un raccourcissement net des longueurs de liaison C1-O1 et C22-O2 : celles-ci sont respectivement de 1.330 et 1.320 Å pour $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ et 1.284 et 1.289 Å pour $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$ (Schéma 25). Cette différence reflète le caractère « double liaison » marqué propre aux systèmes radicalaires phénoxyes. La déformation quinoïque est similaire à celle observée dans les composés $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ et $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$, à une exception près : contrairement aux trois complexes précédents, les liaisons C8-C9 et C14-C15 s'allongent au cours de l'oxydation, passant de 1.349 et 1.352 Å dans $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ à 1.375 et 1.367 Å dans $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$. Cette anomalie résulte de la formation de liaisons π entre les atomes C8 et C9 et un ion Ag1 et de façon identique entre les atomes C14 et C15 et l'ion Ag2 (Figure 75).

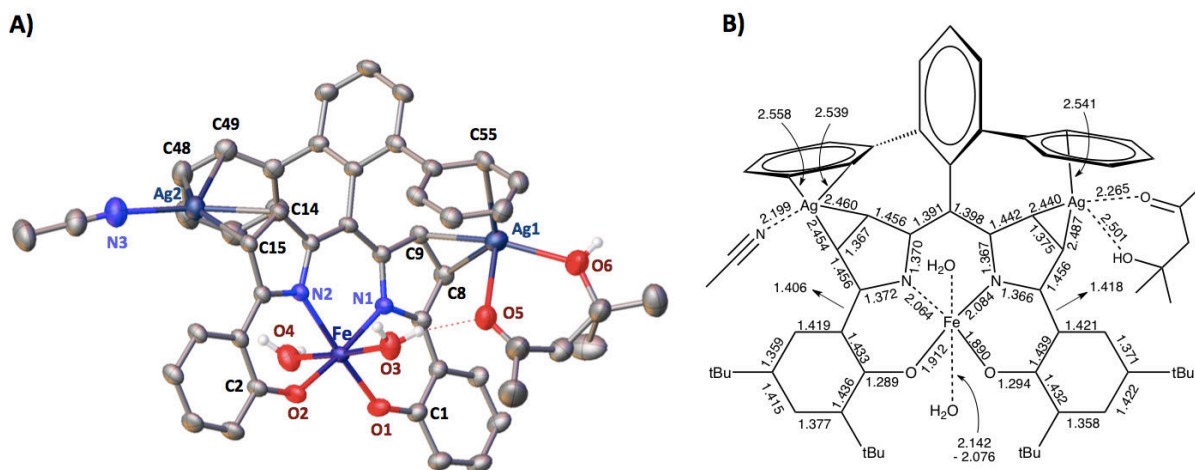


Figure 75 : Structure cristallographique par diffraction des RX de $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})^{\cdot-}(\text{H}_2\text{O})_2]_2\text{SbF}_6^-$ A) vue du dessus et B) vue de face ; C) Analyse des longueurs de liaison en Å (avec une erreur de ± 0.01 Å) dans ce complexe (les ions Ag^+ ont été omis). Les hydrogènes ainsi que les *tert*-butyles en *ortho* et *para* du phénol ont été omis afin d'améliorer la visualisation.

Les ions argent sont tous les deux pentacoordinés (Figure 75) : l'ion Ag2 établit deux liaisons π avec un phényl (C48 et C49) et deux liaisons avec les carbones C14 et C15 des pyrroles. Les liaisons C48-Ag2 et C49-Ag2 sont respectivement de 2.558 et 2.539 Å et comparables à celle publiées par McMullan *et al.* pour un complexe d'argent coordonné à deux ClO_4^- et à un benzène (environ 2.56 Å).³⁰¹ Les liaisons Ag2-C14 et Ag2-C15 (2.460 et 2.454 Å respectivement) sont comparables à celles publiées pour un complexe comportant une dipyrroline coordonnée à un ion argent par les deux carbones d'un pyrrole (longueurs de liaison de 2.45 et 2.61 Å). Dans ce cas précis, une molécule d'acétonitrile complète la sphère de coordination de l'argent (Ag-NCCH₃ : 2.24 Å).³⁰² Un ligand acétonitrile est aussi présent dans le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$ et la longueur de liaison est du même ordre de grandeur (Ag2-N3 : 2.199 Å).³⁰²

L'ion Ag1 établit également une liaison π avec un phényl (Ag1-C55 : 2.541 Å) et deux liaisons avec un pyrrole (Ag1-C8 : 2.487 Å et Ag1-C9 : 2.440 Å). La sphère de coordination est complétée par un ligand 4-hydroxy-4-méthylpentan-2-one (diacétone alcool) qui se lie à l'Ag1 par ses deux oxygènes (Ag1-O5 : 2.501 et Ag1-O6 : 2.265 Å) (Figure 75). La nature inattendue de ce ligand est confirmée par les analogies structurales avec un complexe décrit dans la littérature.³⁰³

³⁰¹ McMullan, R. K.; Koetzle, T. F.; Fritchie, C. J. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **1997**, *53*, 645–653.

³⁰² Salazar-Mendoza, D.; Baudron, S. a; Hosseini, M. W. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 766–768.

³⁰³ Lam, T. C. H.; Mak, W.; Wong, W.; Kwong, H.; Sung, H. H. Y.; Lo, S. M. F.; Williams, I. D.; Leung, W. *Organometallics* **2004**, *23*, 1247–1252.

La molécule de CH_3CN provient certainement d'une pollution de la boîte à gant. La molécule de diacétone alcool résulte quant à elle d'une réaction d'aldolisation de l'acétone résiduelle par le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ ou par AgSbF_6 .³⁰⁴

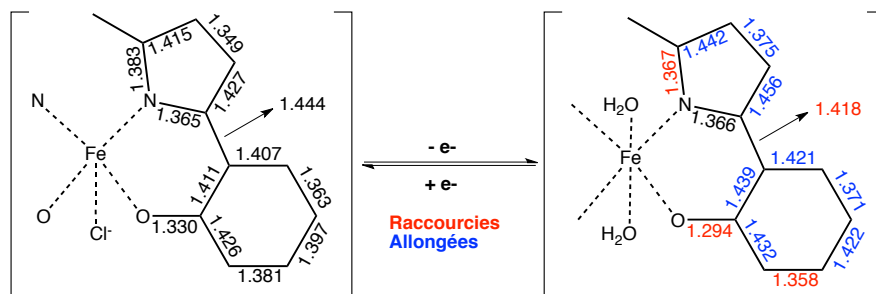


Schéma 25 : Longueurs de liaison dans les complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$. L'allongement résultant de l'oxydation est représenté en bleu, le raccourcissement en rouge. Les longueurs sont données en Å (avec une erreur de ± 0.01 Å) et on observe un comportement identique dans le cycle opposé de chaque complexe.

L'angle entre le phényle méso et la partie dipyrrométhène (73°) est approximativement le même que dans le complexe non oxydé (70°). La chélation des cations Ag^+ n'engendre donc pas de distorsion significative au niveau du pont. Contrairement aux résultats expérimentaux, les études théoriques effectuées sur le complexe monooxydé avec deux ligands H_2O en position axiale, prédisent que le système $[\text{Fe}^{\text{IV}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S_{\text{tot}} = 2$) est plus stable de $4.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ par rapport au système $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ ($S_{\text{tot}} = 3$). Il faut cependant noter que, pour des raisons de temps de calcul et pour optimiser la convergence, les ions Ag^+ ont dû être exclus. Il est donc difficile de comparer les résultats calculés avec ceux obtenus expérimentalement. Cette étude théorique met toutefois en avant un point important : les paramètres métriques calculés pour les deux systèmes $[\text{Fe}^{\text{IV}}(10^{\text{Ph}})]$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]$ (Tableau 22, Figures 76-A et 77-A) sont presque similaires. Les déformations quinoïdes sont peu marquées et la sphère de coordination globalement asymétrique.

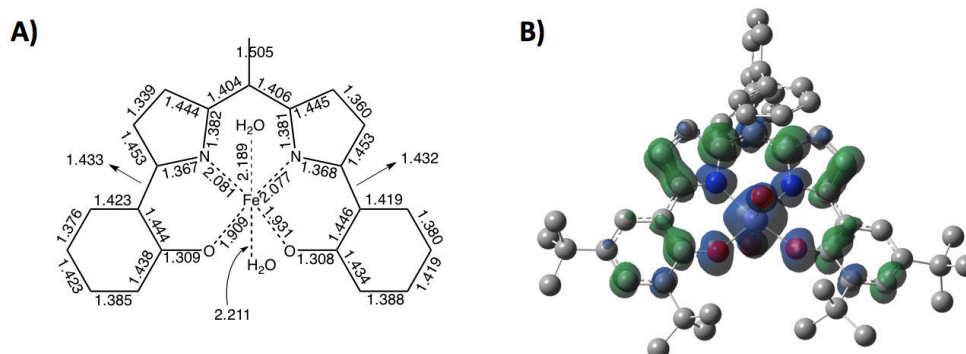


Figure 76 : A) Longueurs de liaison calculées en Å dans la structure optimisée de $[\text{Fe}^{\text{IV}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S = 2$) (± 0.01 Å). B) Densité de spin calculée pour le système $[\text{Fe}^{\text{IV}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S = 2$) (fonctionnelle B3LYP).

³⁰⁴ Yanagisawa, A. In *Modern Aldol Reactions*; **2004**; Vol. 2, pp. 1–351.

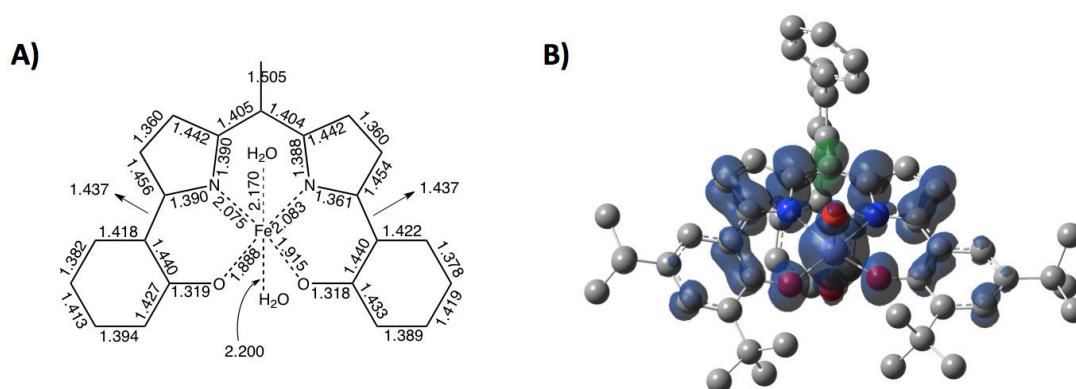


Figure 77 : A) Longueurs de liaison calculées en Å dans la structure optimisée de $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{10}^{\text{Ph}})]$ ($S = 3$) (± 0.01 Å). B) Densité de spin calculée pour le système $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{10}^{\text{Ph}})]$ ($S = 3$) (fonctionnelle B3LYP).

2.4.5 Spectroscopie UV-vis proche IR des complexes neutres et oxydés et analyse des transitions par DFT.

Les spectres UV-vis proche IR des espèces neutres, monooxydées et dioxydées ont été enregistrés dans le CH_2Cl_2 anhydre et sont présentés figures 78 et 81. Les valeurs de λ_{max} et ϵ sont contenues dans les tableaux 23 et 25. Des calculs de TD-DFT ont été réalisés en parallèle en utilisant la fonctionnelle B3LYP (Coll. T. Storr).

Complexes	λ_{max} [nm] (ϵ [$\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$]) ^a
$[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{10}^{\text{Ph}})]$	1080 (560), 955 (540), 730 (20000), 675 ep (9110), 475 (13100), 365 ep (13625), 330 (23575)
$[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{10}^{\text{Ph}})]^+$	1390 (2860), 1060 ep (2950), 945 (6710), 720 (4340), 680 (5040), 515 (13430), 495 (12580), 455 (12575), 425 (12475), 385 ep (14130), 340 (17700)
$[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{10}^{\text{Ph}})]^{2+}$	1340 (7600), 1140 (6010), 960 (4380), 715 (4405), 595 ep (5840), 560 ep (7000), 520 ep (8830), 430 (14750), 385 ep (14130)

Tableau 23 : Propriétés électroniques des complexes $\text{Mn}^{\text{III}}(\text{10}^{\text{Ph}})$, $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{10}^{\text{Ph}})]^+$, $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{10}^{\text{Ph}})]^{2+}$

^a Spectres UV-vis et proche IR enregistrés à 273K dans le CH_2Cl_2 anhydre et par oxydation chimique AgSbF_6 . ep = épaulement.

Le complexe neutre $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{10}^{\text{Ph}})]$ présente plusieurs bandes très intenses dans le domaine du visible à 730 nm ($20000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 675 nm ($9110 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 475 nm ($13100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 365 nm et 330 nm ($23575 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) (Tableau 23, Figure 78, noir) correspondant à des transferts de charge (CT). Les calculs de TD-DFT prédisent deux excitations électroniques principales dans le domaine du vis-NIR à 709 nm ($f = 0.1588$) et 691 nm ($f = 0.0242$) (Tableau 24), lorsqu'un ion Mn^{III} ($S = 2$) coordonné à un ligand bisphénolato est considéré (en

accord avec la structure par diffraction des RX et le calcul énergétique). La transition à plus basse énergie est une α -HOMO $\rightarrow$ α -LUMO : l'orbitale donneuse est un système π délocalisé et l'orbitale acceptrice est localisée sur la structure dipyrrométhène (LLCT). La seconde à 619 nm correspond à une α -HOMO $\rightarrow$ α -LUMO+1. Il s'agit d'un transfert de charge du ligand vers le métal (LMCT), l'orbitale acceptrice étant principalement localisée sur le métal et sa sphère de coordination N2O2 (Tableau 24, Figure 79).

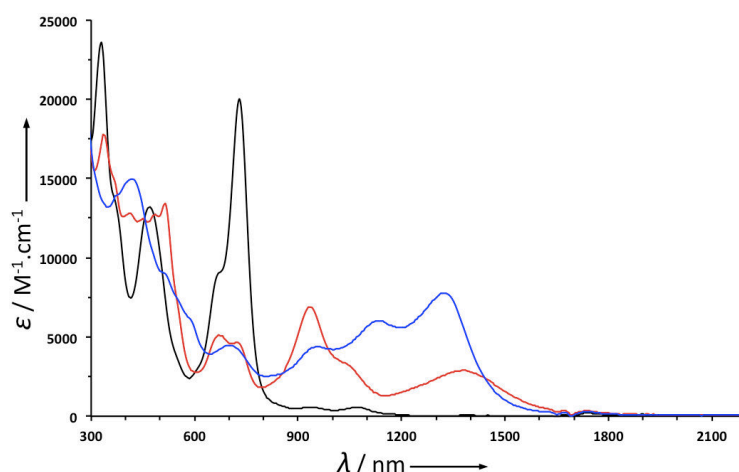


Figure 78 : Spectres UV-vis-NIR des espèces : neutre $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ (noir) et électrogénérées $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})']^+$ (rouge) et $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^{2+}$ (bleu) à t.a.

Complexes	Transition (MO)	Longueur d'onde (nm)		Force d'oscillateur	Attribution
		Exp.	Calc.		
$[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S_{\text{tot}} = 2$)	α -HOMO $\rightarrow$ α -LUMO	730	709	0.1588	LLCT
	α -HOMO $\rightarrow$ α -LUMO+1	675	691	0.0242	LMCT
$[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})']^+$ ($S_{\text{tot}} = 3/2$)	α -HOMO $\rightarrow$ α -LUMO	1390	1299	0.0801	LLCT
	α -HOMO-1 $\rightarrow$ α -LUMO	1060	1053	0.0384	LLCT
	β -HOMO $\rightarrow$ β -LUMO	945	847	0.0476	LMCT
$[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^{2+}$ ($S_{\text{tot}} = 2$)	β -HOMO-1 $\rightarrow$ β -LUMO	1340	1372	0.0545	LLCT
	α -HOMO $\rightarrow$ α -LUMO	1140	1188	0.0695	LLCT
	α -HOMO-3 $\rightarrow$ α -LUMO	960	1035	0.0201	LLCT

Tableau 24 : Comparaison des transitions expérimentales et calculées par TD-DFT pour $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$, $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})']^+$ et $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^{2+}$.

Le complexe monooxydé $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})']^+$ présente un spectre NIR (Figure 78, rouge) très proche de celui décrit pour le complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}(9^{\text{F}_5})]^+$ par Aukaaloo *et al.*¹³⁷ avec trois bandes principales à 1390 nm ($2860 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), 1060 nm ($2950 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et 945 nm ($67100 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$). Les calculs TD-DFT montrent une fois de plus une bonne concordance entre les

bandes prédites et les spectres expérimentaux. Des excitations électroniques ont en effet été calculées à 1299 nm ($f = 0.0801$), 1053 nm ($f = 0.0384$) et 847 nm ($f = 0.0476$) (Tableau 24). Les deux premières excitations électroniques correspondent à des transitions α -HOMO $\rightarrow$ α -LUMO et α -HOMO-1 $\rightarrow$ α -LUMO. Dans chacun des cas, l'orbitale donneuse implique majoritairement les deux fragments phénoxyles et l'orbitale acceptrice correspond à un système π entièrement délocalisé sur le ligand. Elles sont ainsi attribuées à des transitions LLCT. Enfin la dernière excitation (à plus haute énergie) est un mélange de transitions LLCT et LMCT (β -HOMO $\rightarrow$ β -LUMO) où l'orbitale donneuse correspond à un système π délocalisé sur le ligand (caractère métallique = 6%). L'orbitale acceptrice est quant à elle développée à la fois sur le métal (31% d_{yz}) et le ligand radical (69%) (Tableau 24, Figure 80-A).

En continuité avec ce que l'on vient de voir pour les complexes $[\text{Ni}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^*]$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(10^{\text{Ph}})^*]$, on peut donc conclure que les transitions observées en NIR sont la signature d'un radical porphyrinyle-phénoxy.

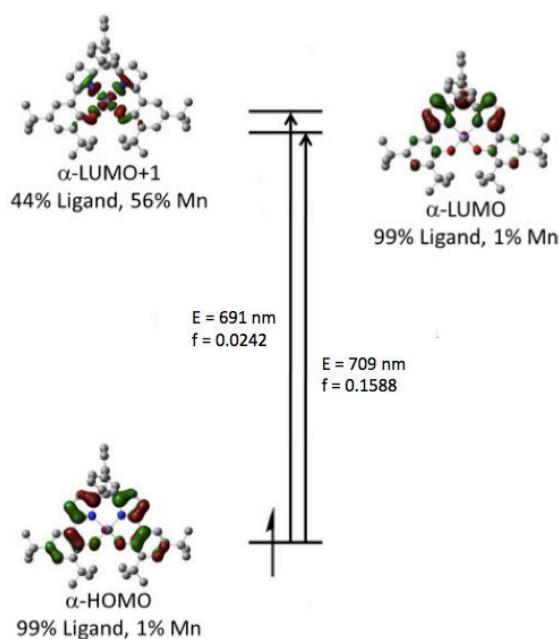


Figure 79 : Transitions calculées par TD-DFT (fonctionnelle B3LYP) pour $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ ($S=2$).

Le complexe dioxydé $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^{2+}$ présente un spectre NIR composé de trois bandes à 1340 nm ($7600 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), 1140 nm ($6010 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), 960 nm ($4380 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) (Figure 78, bleu). Les calculs énergétiques prédisent une oxydation centrée sur le ligand : donc une configuration électronique du complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})^{\text{ox}}]^{2+}$ qui correspond à un ligand à couche fermée coordonné à un cation Mn^{III} haut spin. De plus, les calculs de TD-DFT reproduisent très fidèlement le spectre NIR expérimental. En effet, les excitations électroniques sont calculées à

1372 nm ($f = 0.0545$), 1188 nm ($f = 0.0695$) et 1035 nm ($f = 0.0201$) et toutes attribuées à des transferts de charge LLCT et ILCT. Les transitions à plus basse énergie (β -HOMO-1 $\rightarrow$ β -LUMO et α -HOMO $\rightarrow$ α -LUMO) impliquent majoritairement des orbitales π délocalisées du ligand et de fait ont un caractère LLCT. La transition à plus haute énergie (1035 nm) est une α -HOMO-3 $\rightarrow$ α -LUMO : l'orbitale donneuse est principalement localisée sur les phénolates, l'orbitale acceptrice est un système quinoïque π délocalisé. Il s'agit donc également d'une transition de type LLCT (Tableau 24, Figure 80-B).

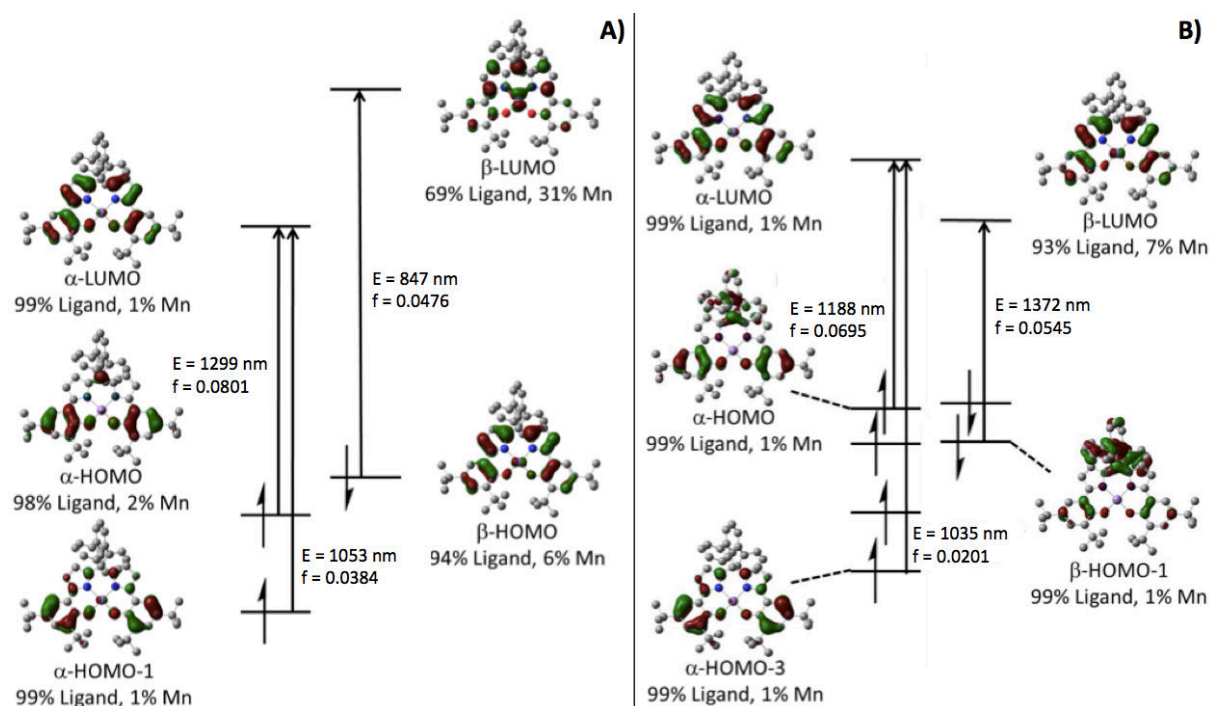


Figure 80 : Transitions calculées par TD-DFT (fonctionnelle B3LYP) pour A) [Mn^{III}(10Ph)]⁺ (S = 3/2) et B) [Mn^{III}(10Ph)]²⁺ (S = 2).

Le complexe neutre [Fe^{III}(10Ph)] présente quatre bandes intenses dans le domaine du visible attribuées à des transferts de charge : 610 nm (19510 M⁻¹.cm⁻¹), 560 nm (13155 M⁻¹.cm⁻¹) et 445 nm (10770 M⁻¹.cm⁻¹) (Tableau 25, Figure 81 noir).

Complexes	$\lambda_{\max}$ [nm] (ϵ [M ⁻¹ .cm ⁻¹]) ^a
[Fe ^{III} (10Ph)]	815 (3870), 745 (2980), 610 (19510), 560 ep (13155), 445 (10770), 320 (24530)
[Fe ^{III} (10Ph)] ⁺	1330 (2395), 1120 (2750), 1000 (2740), 840 ep (1750), 620 (27620), 555 (19405), 450 (13010), 338 (17050)

Tableau 25 : Propriétés électroniques des complexes [Fe^{III}(10Ph)], [Fe^{III}(10Ph)]⁺.

^a Spectres UV-vis et proche IR enregistrés à 198 K dans le CH₂Cl₂ anhydre et par oxydation chimique AgSbF₆. ep = épaulement.

Le complexe monooxydé $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]^+$ présente en plus des transitions dans le visible un spectre riche dans le domaine NIR avec des bandes à 1330 nm ($2395 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), 1120 nm ($2750 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et 1000 nm ($2740 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) (Figure 81, rouge). La position et l'intensité des transitions sont similaires à celles obtenues pour le complexe monooxydé de $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]^+$ (Tableau 24, Figure 78). Cette similitude suggère que le complexe de fer est un système radicalaire et que les bandes NIR correspondent à des transferts de charge impliquant principalement le ligand (LLCT).

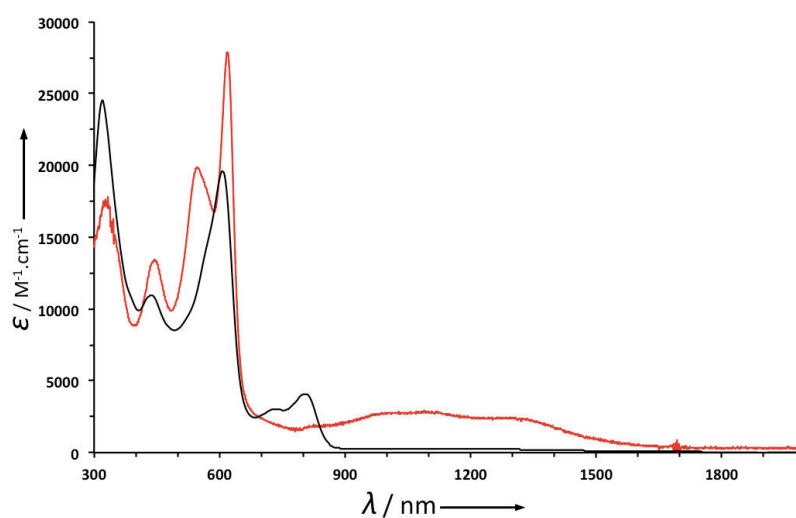


Figure 81 : Spectres UV-vis-NIR des espèces : neutre $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ (noir) et oxydée chimiquement par AgSbF_6 , $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]^+$ (rouge) à $T = 198\text{K}$.

Les calculs de TD-DFT ne sont pas présentés ici car la structure prédite sans les ions Ag^+ est en désaccord avec la structure électronique expérimentale.

2.4.6 RPE des complexes

Le complexe neutre $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ en solution gelée dans CH_2Cl_2 est silencieux en RPE en mode perpendiculaire à 10 K. Cela s'explique par le fait que le Mn^{III} a un spin électronique $S = 2$. Les spin pairs sont connus pour être difficiles à détecter à cause des paramètres d'écart en champ nul qui sont habituellement supérieurs au quantum d'énergie de la bande X.³⁰⁵

Le spectre RPE des cristaux obtenus du complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{SbF}_6^-$ dissous dans le CH_2Cl_2 présente les mêmes signaux que l'espèce oxydée chimiquement. Le complexe monooxydé $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})^{\bullet}]^+$ présente trois résonances à $g_1 = 2.0$, $g_2 = 2.9$ et $g_3 = 5.4$. Cette

³⁰⁵ Krzystek, J.; Telser, J.; Knapp, M. J.; Hendrickson, D. N.; Aromí, G.; Christou, G.; Angerhofer, A.; Brunel, L. C. *Appl. Magn. Reson.* **2001**, *21*, 571–585.

dernière résonance est éclatée en deux fois six raies qui se superposent partiellement. Ceci est dû au couplage hyperfin entre le spin électronique et le spin nucléaire $I = 5/2$ du noyau ^{55}Mn (Figure 82-B) et à l'anisotropie en g. On retrouve le même type de spectre pour le complexe de salen monooxydé $[\text{Mn}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})^{\bullet}(\text{OTf})_2]^+$ ($g_1 = 2.0$ et $g_2 = 5.3$) et le complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}(9^{\text{F5}})]^+$ ($g_1 = 1.8$, $g_2 = 3.0$ et $g_3 = 4.9$).¹³⁷ Il est aussi proche des spectres décrits par Wieghardt *et al.*³⁰⁶ pour des complexes phénolato- Mn^{IV} (caractérisés par diffraction des RX).^{307,308} Dans les deux cas précédents ($[\text{Mn}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})^{\bullet}(\text{OTf})_2]^+$ et $[\text{Mn}^{\text{III}}(9^{\text{F5}})]^+$) aucune structure cristallographique n'était disponible pour confirmer le caractère radicalaire du complexe. Ceci laissait planer une ambiguïté sur l'interprétation de la structure électronique des complexes, sur la seule base de la RPE. Nous montrons ici que des paramètres RPE très proches peuvent être obtenus pour les deux tautomères de valence Mn^{III} -radical et Mn^{IV} -phénolato. Le spectre RPE de $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$ est bien reproduit par simulation (Figure 82-B, trait bleu) en utilisant les paramètres suivants : $S = 3/2$; $D = 1.6 \text{ cm}^{-1}$; $E/D = 0.18(1)$; $g_{\perp} = 1.99$; $g_{\parallel} = 1.98$; $A_{\perp} = 0.008 \text{ cm}^{-1}$ et $A_{\parallel} = 0.005 \text{ cm}^{-1}$. Ces données RPE confirment la nature du couplage (antiferromagnétique) entre le radical et Mn^{III} prédites par les calculs.

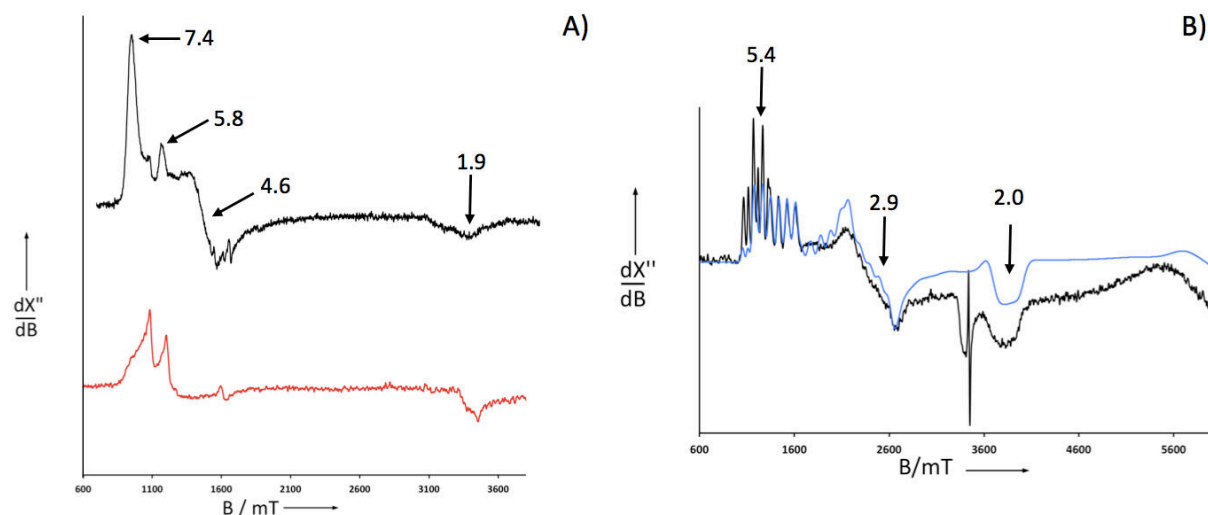


Figure 82 : Spectres RPE en bande X des solutions à 0.5 mM dans CH_2Cl_2 anhydre de A) $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ (noir)^a et $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$ (rouge)^b et B) $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$ (noir)^a et simulé (bleu) ; générés par électrochimie.

^a Conditions : fréquence, 9.637 GHz ; puissance, 4.04 mW ; modulation de fréquence, 100 kHz ; amplitude, 0.4 mT ; $T = 10 \text{ K}$.

^b Conditions : fréquence, 9.637 GHz ; puissance, 4.04 mW ; modulation de fréquence, 100 kHz ; amplitude, 0.4 mT ; $T = 10 \text{ K}$.

^a Conditions : fréquence, 9.636 GHz ; puissance, 4.07 mW ; modulation de fréquence, 100 kHz ; amplitude, 1.1 mT ; $T = 10 \text{ K}$.

Le composé dioxydé $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^{2+}$ est quant à lui silencieux en RPE. Si l'on se base sur les travaux de Wieghardt *et al.*, un complexe de Mn^{IV} comportant un radical coordonné

³⁰⁶ Müller, J.; Kikuchi, A.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Hildebrandt, P.; Ould-Moussa, L.; Wieghardt, K. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 297, 265–277.

³⁰⁷ Sik Min, K.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *Dalton Trans.* **2004**, 178–186.

³⁰⁸ Weyhermüller, T.; Paine, T. K.; Bothe, E.; Bill, E.; Chaudhuri, P. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, 337, 344–356.

devrait présenter un signal RPE intense avec une résonance à $g \simeq 2$. L'absence de signal pour $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^{2+}$ renforce l'hypothèse que le ligand est diamagnétique, coordiné à un ion Mn^{III} .³⁰⁷

Le spectre RPE du complexe neutre $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ en solution gelée est typique d'un complexe mono-nucléaire de Fe^{III} haut spin ($S = 5/2$). Il comporte trois composantes majoritaires à $g_1 = 8.07$, $g_2 = 4.23$ et $g_3 = 1.99$ (Figure 82-A) qui sont comparables à celles de $[\text{Fe}^{\text{III}}(1^{\text{tBu}})\text{Cl}]$ ($g_1 = 7.4$, $g_2 = 4.6$ et $g_3 = 1.9$) (Partie 1.9.1).²⁹¹ Le rapport E/D calculé pour ce complexe en utilisant des rhombogrammes est de 0.07, ce qui correspond à une rhombicité de même ordre de grandeur que les complexes salen décrits précédemment ($E/D \simeq 0.09$). Le spectre RPE du complexe monooxydé $[\text{Fe}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]^+$ montre une très nette perte d'intensité des résonances. Cela s'interprète par une interaction magnétique entre le spin électronique du métal ($S_{\text{Fe}} = 5/2$) et celui du radical porphyrinyle-phénoxy ($S_{\text{rad}} = 1/2$) (Figure 82-A).³⁰⁹ Ainsi, le spin total du composé est pair rendant cette espèce difficile à détecter en bande X en mode perpendiculaire. Une analyse RPE en bande X en mode parallèle a été effectuée, mais aucun signal n'a pu être détecté. Une relaxation rapide des spins électroniques pourrait expliquer ce phénomène. La RPE dans ce cas nous informe donc seulement de la présence d'un système à spin pair, mais ne permet pas de trancher sur la nature radicalaire ou non du complexe.

2.5 Conclusion

Dans cette partie, nous avons synthétisé quatre complexes dipyrrophénolates à partir du ligand H_310^{Ph} avec comme métaux le nickel, le cuivre, le manganèse et le fer. Nous avons mis en évidence une chimie oxydative centrée sur le ligand dans ces complexes. L'oxydation à un électron produit des espèces radicalaires dans lesquelles la SOMO est entièrement délocalisée sur le squelette organique : le radical acquiert ainsi un caractère hybride porphyrinyle-phénoxy et une très grande stabilité permettant sa caractérisation par diffraction des RX. Du fait de la nature trianionique du ligand précurseur (déprotoné), le potentiel du couple $\text{L}^{\bullet-}/\text{L}^{3-}$ est bas et les complexes de Cu^{II} et Ni^{II} s'oxydent spontanément à l'air en espèce radicalaire. Les complexes de Mn^{III} et Fe^{III} ont été cristallisés sous forme mononucléaire à la fois sous forme non oxydée et oxydée à un électron. Ceci nous a permis de

³⁰⁹ Nakashima, S.; Ohya-Nishiguchi, H.; Hirota, N.; Fujii, H.; Morishima, I. *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 5207–5211.

démontrer sans ambiguïté que l'oxydation ne conduit pas à un complexe de Fe^{IV} ou Mn^{IV} , mais à un complexe radicalaire. Très peu de structures comportant une porphyrine radicalaire coordonnée à un Fe^{III} et Mn^{III} ont été décrites à ce jour.^{310,311} Les données structurales obtenues ici constituent donc une base pour des études ultérieures sur ce qui pourrait être considéré comme un mime de cytochrome P450. Dans ce contexte, la réactivité de ces composés en oxygénation peut s'avérer très intéressante. Il est à noter que la plupart des complexes de manganèse sont décrits comme passant par un état d'oxydation Mn^{IV} en catalyse d'époxydation.³¹² Or le complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}(10^{\text{Ph}})]$ ne conduit pas à ce type d'espèce, mais à un complexe Mn^{III} -radical. Nous avons donc étudié dans le chapitre suivant les propriétés catalytiques de tous nos complexes à la fois pour des réactions d'oxydation et d'oxygénation.

³¹⁰ Buisson, G.; Deronzier, A.; Duee, E.; Gans, P.; Marchon, J. C.; Regnard, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6793–6796.

³¹¹ Gans, P.; Buisson, G.; Duee, E.; Marchon, J. C.; Erler, B. S.; Scholz, W. F.; Reed, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1223–1234.

³¹² Groves, J. T.; Stern, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8628–8638.

Partie 3. Réactivité des complexes dipyrrophénolates

3.1 Introduction

De nos jours, les meilleurs catalyseurs reposent sur des métaux nobles tels que Rh, Ir et Pt. Le coût important de ces matières premières mène les chercheurs à concevoir des catalyseurs avec des métaux abondants dans la géosphère. Cependant, une modification ou une diminution de la réactivité est souvent associée à l'usage de catalyseurs à base de biométaux. Cela se ressent en catalyse rédox mais aussi dans la production et le stockage d'énergie.

Un obstacle majeur au remplacement des métaux nobles par des métaux dits « de base » provient de différences au niveau de leur structure électronique. En effet, un métal tel que le platine peut promouvoir des changements rédox à deux électrons favorisant la formation ou la rupture de liaisons. En revanche, pour les métaux de transition tels que le cuivre, des changements rédox à un électron sont généralement favorisés. Ainsi le contrôle de la réactivité et la stabilisation ou le maintien des fonctions du catalyseur constitue un challenge dans le cas de ces métaux.

Pourtant, la nature s'est dotée de métalloenzymes capables de catalyser des réactions rédox polyélectroniques en utilisant les métaux non nobles. Les deux exemples les plus couramment cités sont la Galactose Oxydase (GO) et le Cytochrome P450 (Cyt. P450). Dans GO, un centre cuivrique coordonné à un radical tyrosyl permet l'oxydation d'alcools primaires en aldéhydes (Schéma 26). Quant au Cyt. P450, la présence d'une espèce oxoferryl coordonnée à un radical porphyrinyl rend possible l'hydroxylation de liaisons C-H (Schéma 26). L'utilisation de métaux non nobles est rendue possible grâce à l'implication de ligands non-innocents.^{313,314} Ceux-ci servent en effet de réservoir d'électrons, assistant le métal au cours de transformations chimiques.

Le développement de ligands redox actifs (tels que les salen, porphyrines et dipyrrophénolates) et de leurs complexes de métaux non nobles constitue dès lors une stratégie très prometteuse pour la catalyse.

³¹³ Chirik, P. J.; Wieghardt, K. *Science* **2010**, 327, 794–795.

³¹⁴ Que, L.; Tolman, W. B. *Nature* **2008**, 455, 333–340.

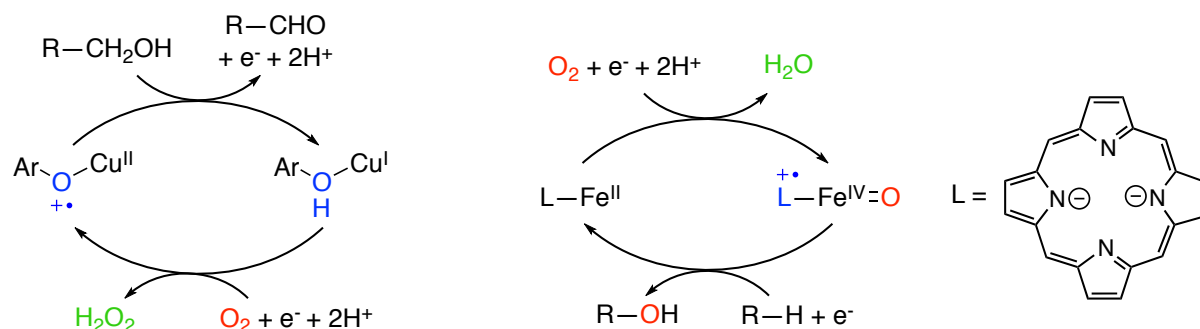


Schéma 26 : Cycle catalytique simplifié de GO (gauche) et du Cyt P450 (droite).

Notons également que les deux enzymes précédemment citées ont recours au dioxygène moléculaire pour fonctionner. Un autre grand défi de la catalyse est de développer des systèmes basés sur l'utilisation de ressources renouvelables et éco-compatibles, aussi efficaces que la nature. Dans ce contexte, la mise au point de catalyseurs biomimétiques utilisant O₂ comme oxydant sacrificiel dans des réactions d'oxydations est un challenge. En effet, l'oxygène est abondant sur terre, peu coûteux et est surtout non polluant.^{315–320}

Dans cette partie, nous allons étudier la réactivité de complexes de cuivre, nickel, manganèse et fer impliquant des ligands dipyrrophénolates, en tant que catalyseurs d'oxydation.

3.1.1 Oxydation d'alcool primaire en aldéhyde

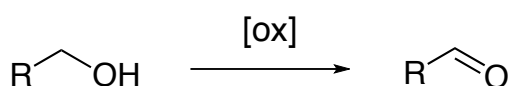


Schéma 27 : Réaction d'oxydation d'alcool primaire en aldéhyde.

À ce jour la méthode la plus efficace pour l'oxydation d'alcool primaire en aldéhyde a été décrite par l'équipe de Stahl en 2011.³²¹ Le système catalytique utilisé, (bpy)Cu^I/TEMPO en présence de *N*-méthylimidazole (NMI), permet l'oxydation aérobie sélective d'une large gamme d'alcool primaire (dont les alcools allyliques, benzyliques et les dérivés aliphatiques) en l'aldéhyde correspondant. Cette réaction présente des rendements élevés (de 70 à > 99%),

³¹⁵ Roduner, E.; Kaim, W.; Sarkar, B.; Urlacher, V. B.; Pleiss, J.; Gläser, R.; Einicke, W.-D.; Sprenger, G. a.; Beifuß, U.; Klemm, E.; Liebner, C.; Hieronymus, H.; Hsu, S.-F.; Plietker, B.; Laschat, S. *ChemCatChem* **2013**, 5, 82–112.

³¹⁶ Parmeggiani, C.; Cardona, F. *Green Chem.* **2012**, 14, 547–564.

³¹⁷ Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2329–2363.

³¹⁸ Vedernikov, A. N. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 803–813.

³¹⁹ Boisvert, L.; Goldberg, K. I. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 899–910.

³²⁰ Campbell, A. N.; Stahl, S. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 851–863.

³²¹ Hoover, J. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16901–16910.

une grande compatibilité avec de nombreux groupements fonctionnels, une formation d'aldéhyde chimiosélective avec une faible suroxydation en acide carboxylique (Schéma 28). La grande sélectivité qu'elle présente pour les alcools primaires par rapport aux alcools secondaires, permet par exemple l'oxydation sélective de diols sans l'utilisation de groupements protecteurs. Ce procédé présente de nombreux avantages faisant de cette méthode la plus efficace à ce jour : (1) l'utilisation d'un solvant organique standard (CH_3CN), (2) la capacité à effectuer la plupart des réactions à température ambiante avec comme oxydant l'air ambiant, (3) l'utilisation de produits de catalyse peu chers, stables et commercialement disponibles (sel de Cu(I) , bpy, TEMPO et NMI).^{321–323}

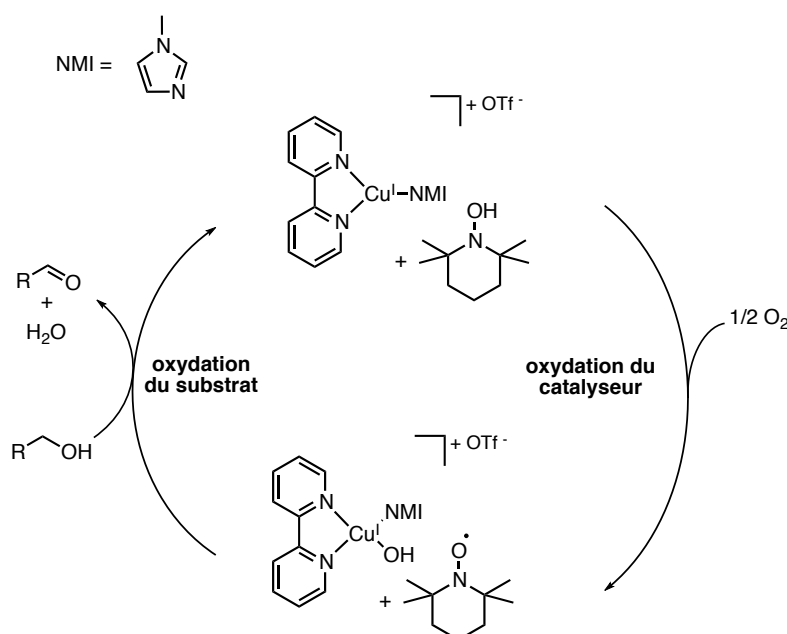


Schéma 28 : Cycle catalytique simplifié d'oxydation aérobie d'alcool primaire par $(\text{bpy})\text{Cu}^{\text{I}}/\text{TEMPO}$ en présence de NMI.³²²

Ces résultats sont le fruit de nombreuses années de recherches qui ont, au préalable, permis d'obtenir des informations mécanistiques sur de nombreux systèmes incluant les métallo-salen.^{33,324–326}

Le premier complexe salen décrit en tant que catalyseur d'oxydation est un complexe de cuivre mis au point en 1986 par l'équipe de Yoshio.³²⁷ Le complexe salen de cuivre le plus efficace en terme de rendement est celui décrit par Stack *et al.* $[\text{Cu}^{\text{II}}(6)]^+$, Schéma 29).³²⁸ Il

³²² Hoover, J. M.; Ryland, B. L.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2357–2367.

³²³ Steves, J. E.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15742–15745.

³²⁴ Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *6*, 123–152.

³²⁵ Gopalaiah, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248–3296.

³²⁶ Srour, H.; Le Maux, P.; Chevance, S.; Simonneaux, G. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 3030–3050.

³²⁷ Kitajima, N.; Whang, K.; Moro-oka, Y.; Uchida, A.; Sasada, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1504–1505.

³²⁸ Wang, Y.; DuBois, J. L.; Hedman, B.; Hodgson, K. O.; Stack, T. D. *Science* **1998**, *279*, 537–540.

donne lieu à 1300 cycles catalytiques pour l'oxydation aérobie de l'alcool benzylique en benzaldéhyde, en 20h, à 295 K et en présence de base (*t*-BuOK). La réactivité de ce complexe se rapproche de celle de la GO : le radical phénoxy va efficacement arracher l'hydrogène en α de l'alcool préalablement déprotoné puis coordonné au métal (Schéma 29). Dans ce mécanisme, un intermédiaire comportant un centre métallique réduit cuivreux est formé. La structure du ligand est telle que la géométrie du centre métallique peut se distordre et permettre ainsi la stabilisation du Cu^{I} nécessaire pour boucler le cycle catalytique sans relargage du métal.

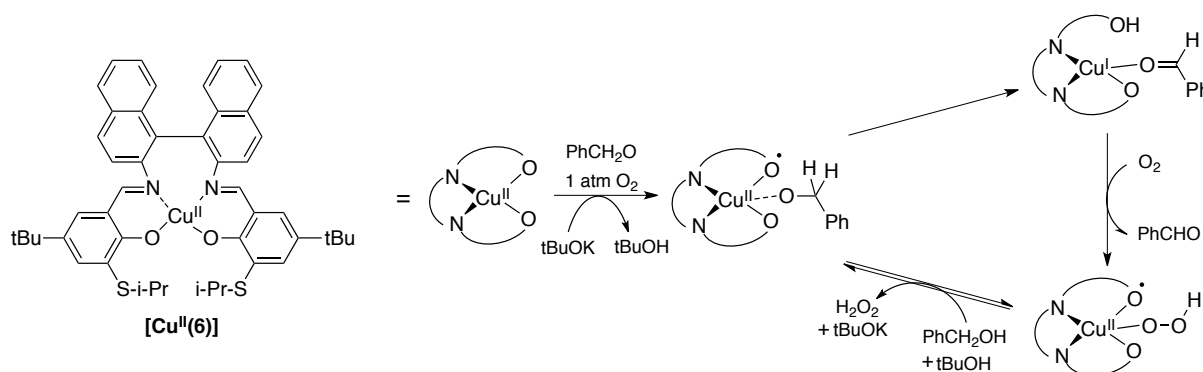


Schéma 29 : Cycle catalytique donné pour le complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(6)]^+$.

Deux autres complexes salen de cuivre(II) $[\text{Cu}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})]^+$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(1^{\text{OMe}})]^+$ ont été décrits comme catalyseur d'oxydation d'alcools.^{96,121} Leur étude a permis d'obtenir des informations mécanistiques intéressantes malgré leur faible activité catalytique. En absence de base, $[\text{Cu}^{\text{II}}(1^{\text{tBu}})]^+$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(1^{\text{OMe}})]^+$ oxydent l'alcool benzylique selon la réaction stoechiométrique suivante :



La vitesse de la réaction d'oxydation de l'alcool benzylique suit une cinétique de premier ordre. Un mécanisme a donc été proposé conduisant à un complexe réduit de Cu^{I} . Celui-ci est instable (comme en témoigne l'électrochimie de ces composés) et sensible à la dismutation. Ainsi, le complexe obtenu en fin de réaction $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{LH})]^+$ proviendrait d'une réaction non limitante d'anti-dismutation entre les espèces Cu^{II} -phénoxy et Cu^{I} -phénol, ce qui explique la stoechiométrie 2:1 de la réaction. Il est à noter que le complexe neutre de départ $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})]$ peut être récupéré par ajout de base.

Lorsque le complexe de nickel $[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{OMe}})]^+$ est comparé à son homologue de cuivre $[\text{Cu}^{\text{II}}(1^{\text{OMe}})]^+$, tous deux présentent une activité catalytique pour la formation de

benzaldéhyde. Cependant, la constante de vitesse de deuxième ordre k de la réaction est bien plus faible pour $[\text{Ni}^{\text{II}}(1^{\text{OMe}})^+]^+$ ($k = 0.040 \pm 0.2 \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) que pour le composé $[\text{Cu}^{\text{II}}(1^{\text{OMe}})^+]^+$ ($k = 1.2 \pm 0.005 \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). L'ion métallique joue donc un rôle important sur les propriétés catalytiques des complexes et suggère dans ce cas l'existence d'un lien entre la localisation de la densité de spin et l'augmentation de la vitesse de réaction.

3.1.2 Oxygénation d'alcènes

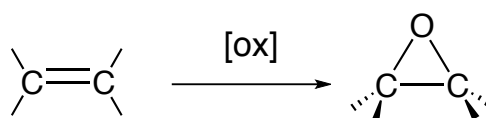


Schéma 30 : Réaction d'époxydation d'alcène.

L'époxydation d'alcènes par des complexes de titane a valu un prix Nobel à Sharpless en 2001.³²⁹ De nombreux autres systèmes ont été décrits à ce jour en tant que catalyseurs d'époxydation comme notamment les métalloporphyrines et métallo-salen.³³⁰ Il est généralement admis que l'époxydation d'alcènes par ce type de complexes passe par des intermédiaires oxo-métalliques analogues au composé I (centre oxo-ferryll) rencontrés dans le cytochrome P450.^{331–333}

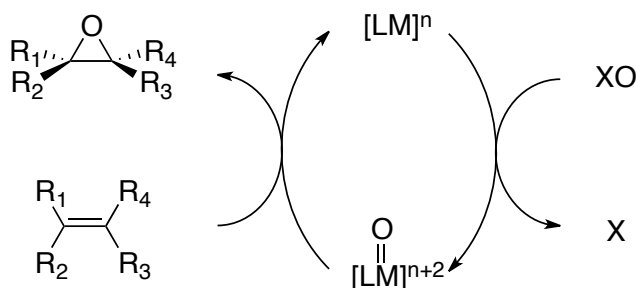


Schéma 31 : Epoxydation d'alcènes. LM = complexe de métaux de transition (L = porphyrine ou salen et M = Fe, Mn, Cr ou Ru), XO = donneur d'oxygène (par exemple PhIO, NaOCl, H_2O_2).

Les complexes de métaux de transition réagissent le plus souvent avec des oxydants sacrificiels,³³⁰ tels que des dérivés de l'iode hypervalent (ex : PhIO) et ses dérivés, l'hypochlorite de sodium (NaOCl), des peracides (ex : *m*-CPBA) ou encore H_2O_2 , qui sont en mesure de fournir un atome d'oxygène pour former une espèce oxo-métallique intermédiaire

³²⁹ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.³²⁰

³³⁰ Yudin, A. K. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, FRG, **2006**.

³³¹ Sono, M.; Roach, M. P.; Coulter, E. D.; Dawson, J. H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2841–2888.

³³² Meunier, B.; de Visser, S. P.; Shaik, S. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3947–3980.

³³³ Hryciay, E. G.; Bandiera, S. M. *Arch. Biochem. Biophys.* **2012**, *522*, 71–89.

responsable de l'oxygénation du substrat. Le transfert de l'atome d'oxygène du métal à l'alcène se traduit par une réduction à deux électrons du complexe métallique (Schéma 31). Par conséquent, seuls les métaux tels que le Fe, Mn, Cr, et Ru (qui sont capables de transiter entre des états d'oxydation séparés de deux électrons) sont efficaces pour l'époxydation. La plupart des études avec des métalloporphyrines et métallo-salen ont été menées avec comme ions métalliques Fe^{III} et Mn^{III} .^{324,325,334-340}

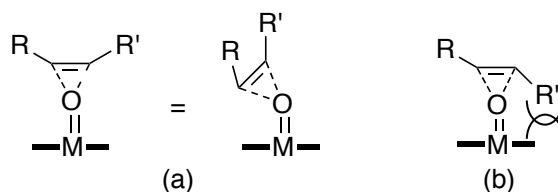


Figure 83 : Modèle d'approche latérale du transfert de l'oxygène montrant une approche moins encombrée pour (a) un alcène *cis* que pour (b) un alcène *trans*. La ligne noire symbolise le plan du catalyseur.

Dans cette catalyse, il est proposé que les alcènes s'approchent par la face contenant la liaison métal-oxo. Ce modèle d'approche latérale explique pourquoi la fonctionnalisation d'oléfine par des groupements encombrants affecte de manière significative l'efficacité de la réaction d'époxydation (Figure 83). La sélectivité des complexes de Mn^{III} -salen est la même que celle observée pour les porphyrines : les alcènes *cis* réagissent plus vite que les alcènes *trans*.^{34,35,341,342} et des substrats riches en électrons réagissent plus rapidement que des substrats pauvres en électrons.¹⁰ Quelque soit le catalyseur utilisé (salen, porphyrine), les mécanismes proposés sont similaires.

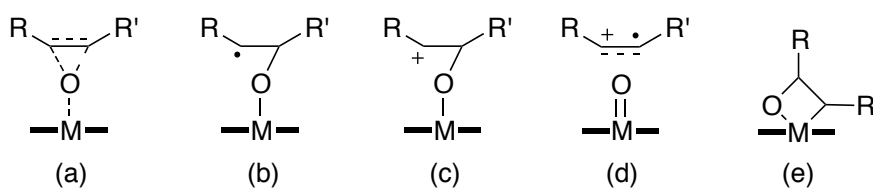


Figure 84 : Intermédiaires proposés pour le transfert d'oxygène.

Alors que le modèle d'approche latérale de l'oléfine sur le métal-oxo a largement été accepté, le mécanisme du transfert d'oxygène du métal à l'oléfine reste toujours très controversé et n'a

³³⁴ Srour, H.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5850–5856.

³³⁵ Liu, H.-Y.; Yam, F.; Xie, Y.-T.; Li, X.-Y.; Chang, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12890–12891.

³³⁶ Collman, J. P.; Zeng, L.; Decréau, R. *Chem. Commun.* **2003**, 2974–2975.

³³⁷ Leeladee, P.; Goldberg, D. P. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 3083–5.

³³⁸ Adam, W.; Mock-knoblauch, C.; Saha-möller, C. R.; Herderich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9685–9691.

³³⁹ Groves, J. T.; Nemo, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5786–5791.

³⁴⁰ McGarrigle, E. M.; Gilheany, D. G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1563–602.

³⁴¹ Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 7345–7348.

³⁴² Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Tet. Lett.* **1991**, *32*, 1055–1058.

pas été à ce jour réellement démontré.^{343–349} Plusieurs intermédiaires de transfert de l'oxygène de l'espèce oxo-métal à l'oléfine sont proposés (Figure 84) : a) un état de transition concerté, b) un radical carbonyle, c) un carbocation, d) un cation π -radical et e) un métalloxétane.

En 1990, Jacobsen et Katsuki ont rapporté indépendamment une époxydation asymétrique d'alcènes hautement sélective (ee > 99%) en utilisant des catalyseurs de Mn(salen) (Chapitre I, Partie 1.2.1). La présence de substituants encombrés en *ortho* et *para* du phénol s'est avérée essentielle pour l'obtention d'une haute énantiosélectivité.^{34,35} Suite à ce travail, une variété de complexes Mn(III)-salen ont été synthétisés en changeant le pont (éthyl fonctionnalisé ou non, binaphtalène...) et/ou les substituants en *ortho* et *para* du phénol (groupements méthyl, éthyl, propyl, halogènes, NO₂, SiMe₃...).^{341,350–356} Cependant, bien que ces catalyseurs présentent de nombreuses similitudes à la fois dans la structure et l'activité du catalyseur de Jacobsen, de moins bonnes énantiosélectivités sont obtenues.

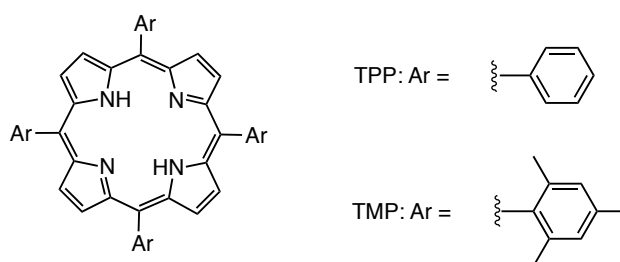


Figure 85 : Structures des porphyrines TPP et TMP.

Les recherches menées sur les porphyrines pour l'époxydation régiosélective ont d'abord été dirigées sur des porphyrines simples, comme la tétraphénylporphyrine (TPP) ou la tétramésitylporphyrine (TMP) (Figure 85). Cependant, ces catalyseurs se sont avérés instables dans les conditions d'oxydation.^{312,357,358} Cela a donc mené à l'élaboration de métalloporphyrines plus stables dites de "deuxième et troisième génération" fonctionnalisées

³⁴³ White, P. W. *Bioorg. Chem.* **1990**, 18, 440–456.

³⁴⁴ Meunier, B. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1411–1456.

³⁴⁵ Ostovic, D.; Bruce, T. C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 314–320.

³⁴⁶ Collman, J. P.; Kodadek, T.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2588–2594.

³⁴⁷ Feichtinger, D.; Plattner, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1718–1719.

³⁴⁸ Finney, N. S.; Pospisil, P. J.; Chang, S.; Palucki, M.; Konsler, R. G.; Hansen, K. B.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1720–1723.

³⁴⁹ Linde, C.; Arnold, M.; Åkermark, B.; Norrby, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1723–1725.

³⁵⁰ O'Connor, K. I.; Wey, S.-J.; Burrows, C. J. *Tet. Lett.* **1992**, 33, 1001–1004.

³⁵¹ Scheurer, A.; Mosset, P.; Spiegel, M.; Saalfrank, R. W. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1063–1078.

³⁵² Zhao, S.-H.; Ortiz, P. R.; Keys, B. A.; Davenport, K. G. *Tet. Lett.* **1996**, 37, 2725–2728.

³⁵³ Berkessel, A.; Frauenkron, M.; Schwenkreis, T.; Steinmetz, A.; Baum, G.; Fenske, D. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1996**, 113, 321–342.

³⁵⁴ Bernardo, K.; Leppard, S.; Robert, A.; Commenges, G.; Dahan, F.; Meunier, B. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 387–396.

³⁵⁵ Cheng, M.; Chan, M. C.; Peng, S.; Cheung, K.; Che, C. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 3479–3482.

³⁵⁶ Kürti, L.; Blewett, M. M.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4592–4595.

³⁵⁷ Groves, J. T.; Watanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4808–4810.

³⁵⁸ Groves, J. T.; Stern, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3812–3814.

en périphérie du cycle (le plus souvent en position *ortho* des phényles) par différents groupements chiraux, des halogènes, fonctions nitro ou sulfones...^{324,325,334–336,339,359–362} Parmi les travaux les plus significatifs, on peut citer ceux de l'équipe de Collman^{326,353–355} qui mettent en évidence une porphyrine à anse (Figure 86-A) permettant l'oxydation du styrène en oxyde de styrène avec un ee de 69%.^{364,365}

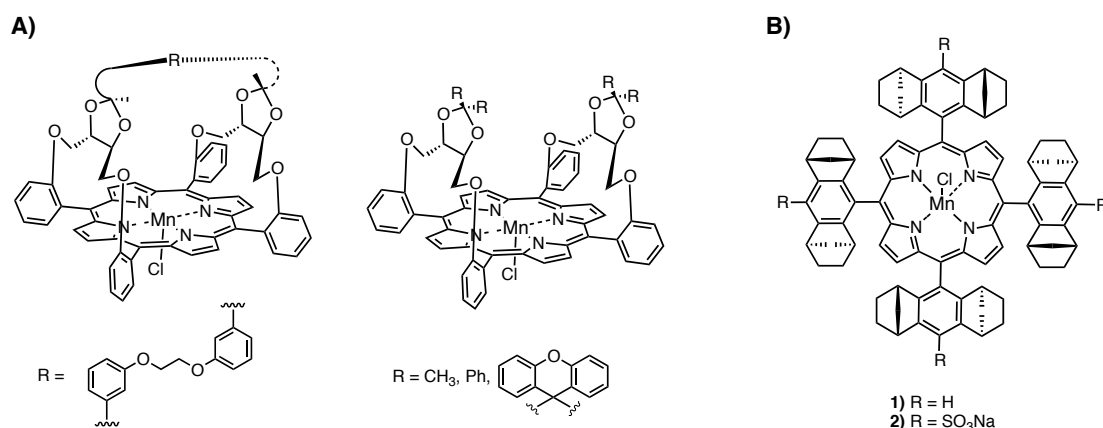


Figure 86 : A) Porphyrines synthétisées par Collman *et al.*^{364,365} et B) Porphyrine dérivée de la TPP.^{334,366,367}

L'équipe de Haltman a développé des analogues de TPP substitués par des monoterpènes bicycliques chiraux (Figure 86-B, R = H) capables d'époxyder des alcènes terminaux (NaOCl) avec un rendement moyen de 90% et des ee's compris entre 41 et 76%.^{366,367} L'équipe de Simonneaux a depuis peu dérivé cette porphyrine afin de la rendre hydrosoluble (Figure 86-B, R = SO₃Na). Celle-ci conduit à des rendements supérieurs à 90% avec des ee's similaires à celle de Haltman sur les mêmes alcènes et surtout avec H₂O₂ comme oxydant.³³⁴

Les métalloporphyrines de fer ([Fe(porph)]) ont aussi été largement exploitées pour les catalyses d'oxygénation (sulfoxydation, époxydation ou hydroxylation).^{325,326}

Les premières porphyrines chirales de fer décrites en tant que catalyseurs pour l'époxydation ont été mises au point en 1983 par Groves et Myers (Figure 87-A).³⁶¹ Les résultats de catalyse sur le styrène (en grand excès), avec comme oxydant des iodosylarènes, montrent des excès énantiomériques (ee) allant de 31 à 48%.

³⁵⁹ Dolphin, D.; Traylor, T. G.; Xie, L. Y. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 251–259.

³⁶⁰ Antnio, M.; Gonsalves, A. R.; Pereira, M. M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1996**, 113, 209–211.

³⁶¹ Groves, J. T.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5791–5796.

³⁶² Chen, G.-Q.; Xu, Z.-J.; Zhou, C.; Che, C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10963–10965.

³⁶³ Collman, J. P.; Zhang, X.; Hembre, R. T.; Braumanla, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5356–5357.

³⁶⁴ Collman, J. P.; Lee, J. V. J.; Zhang, X.; Ibers, J. A.; Braumanla, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3834–3835.

³⁶⁵ Collman, J. P.; Lee, V. J.; Kellen-yuen, C. J.; Zhang, X.; Ibers, J. A.; Braumanla, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 692–703.

³⁶⁶ Halterman, R. L.; Jan, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5253–5254.

³⁶⁷ Halterman, R. L.; Jan, S.; Nimmons, H. L.; Standlee, D. J.; Khan, M. A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 11257–11276.

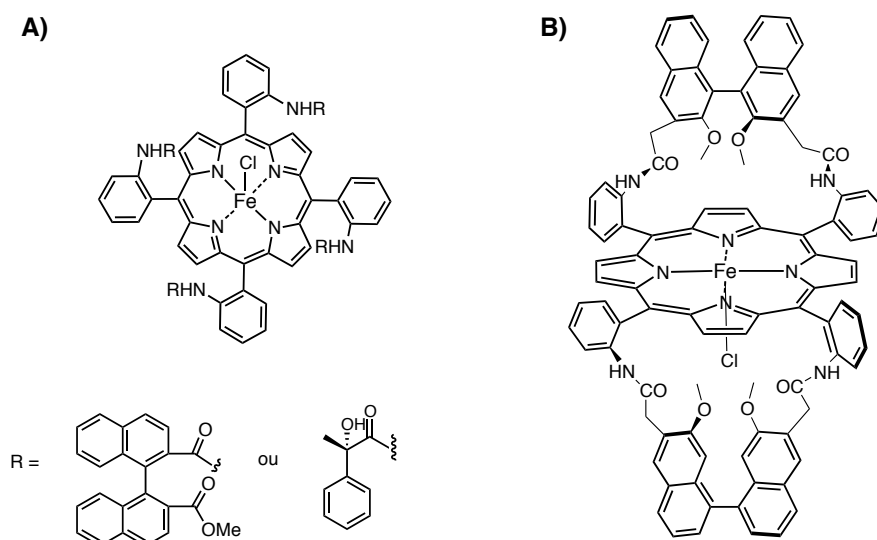


Figure 87 : Structures A) des premières $[\text{Fe}(\text{porph})\text{Cl}]$ synthétisées en tant que catalyseur d'époxydation³⁶¹ et B) de $[\text{Fe}(\text{porph})\text{Cl}]$ binaphtyle.³⁶⁸

Le mécanisme d'époxydation avec ces porphyrines est résumé dans le schéma 32. Il implique la formation initiale d'une espèce active de type $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{-oxo}$ (**I**) par la réaction entre la $[\text{Fe}(\text{porph})\text{Cl}]$ et PhIO . L'oléfine s'approche ensuite de l'oxo-ferryl parallèlement au plan de la porphyrine comme indiqué en **II**.

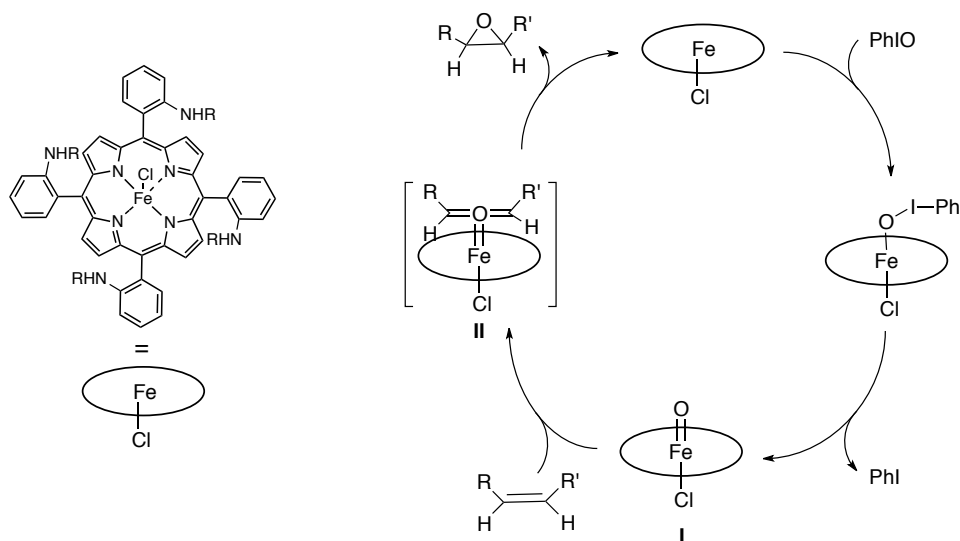


Schéma 32 : Voie catalytique proposée pour l'époxydation d'oléfines par des $[\text{Fe}(\text{porph})\text{Cl}]$.³²⁵

Par la suite, différentes équipes ont travaillé sur des porphyrines de fer pour la catalyse d'époxydation. Des dérivés double couronne décrits par l'équipe de Naruta se sont montrés capables d'oxyder le styrène avec un ee de 54% (avec PhIO).³⁶⁹ Grâce à une porphyrine

³⁶⁸ Rose, E.; Ren, Q.-Z.; Andrioletti, B. *Chem. A Eur. J.* **2004**, *10*, 224–230.

³⁶⁹ Naruta, Y.; Tani, F.; Ishihara, N.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6865–6872.

binaphtyle (Figure 87-B), l'équipe d'Andrioletti a obtenu d'excellents ee's allant de 93 à 97% (PhIO, - 5°C), jamais atteints auparavant par une métalloporphyrine chirale.³⁶⁸ Cette forte énantiosélectivité a été par la suite expliquée par les interactions de π -stacking entre le catalyseur et le substrat.³⁷⁰

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la réactivité des complexes dipyrrophénolates (Figure 88).

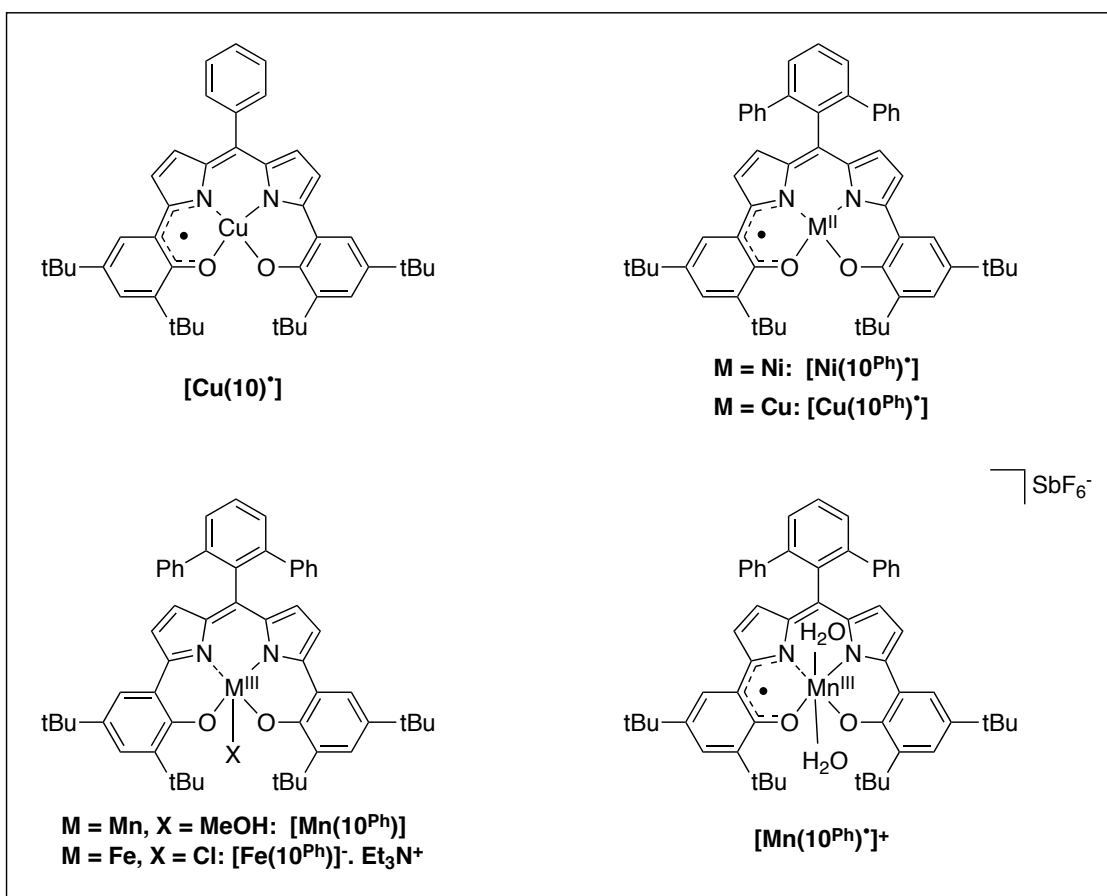


Figure 88 : Structures des complexes étudiés en catalyse.

³⁷⁰ Ren, Q.-Z.; Wang, A.; Liu, S.; Ding, X. *Chinese J. Chem.* **2009**, 27, 895–899.

3.2 Conditions de catalyse

Comme nous avons pu le voir précédemment, ce sont des molécules intermédiaires entre un salen et une porphyrine et qui présentent toutes des potentiels d'oxydation bas (facilement oxydables par l'oxygène de l'air). Les réactions choisies pour évaluer la réactivité des complexes sont : 1) l'oxydation de l'alcool benzylique en benzaldéhyde et 2) l'époxydation du styrène. Les deux types de catalyse ont été réalisés dans le dichlorométhane. Ce solvant à l'avantage d'être non coordinant, et de plus les espèces radicalaires ont été caractérisées dans ce milieu.

3.3 Oxydation de l'alcool benzylique

Les réactions d'oxydation de l'alcool benzylique ont été effectuées sous pression d'oxygène (baudruche), à 25°C, pendant 20 heures, en présence de 1 mM de catalyseur et 20 mM de *t*-BuOK. La concentration en alcool benzylique est de 0.1 M dans CH₂Cl₂. Les rendements en aldéhyde sont déterminés par chromatographie en phase gazeuse en utilisant le biphenyle comme étalon interne à 2.5.10⁻² M (Schéma 33).

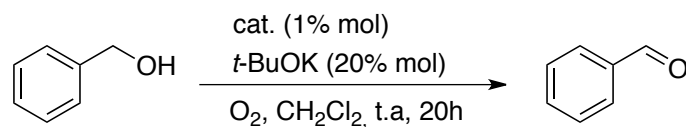


Schéma 33 : Catalyse d'oxydation de l'alcool benzylique en benzaldéhyde.

Quatre complexes ont été testés [Cu^{II}(10)[•]], [Ni^{II}(10^{Ph})[•]], [Cu^{II}(10^{Ph})[•]] et [Mn(10^{Ph})[•]]⁺; [Cu^{II}(10)[•]] a servi de référence car il a été décrit précédemment au laboratoire pour cette réaction.¹⁴¹ Seuls deux des quatre composés montrent une réactivité intéressante (Figure 89). En effet, les complexes [Ni^{II}(10^{Ph})[•]] et [Mn(10^{Ph})[•]]⁺ ne transforment que 2% d'alcool benzylique en aldéhyde, ce qui est négligeable et en accord avec les résultats obtenus avec [Ni^{II}(10)[•]].¹⁴¹ Les complexes [Cu^{II}(10)[•]] et [Cu^{II}(10^{Ph})[•]] ont montré une réactivité bien plus importante avec des rendements de respectivement 25 et 20%. Il est intéressant de noter qu'aucun produit autre que le benzaldéhyde n'est détecté par CPG.

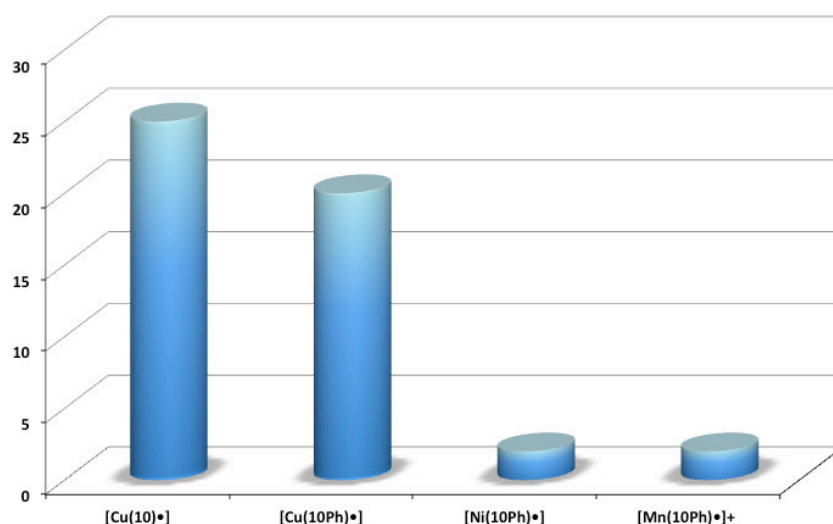


Figure 89 : Pourcentage d'alcool benzylique transformé en benzaldéhyde détecté par CPG. Catalyseur à 1 mM, alcool benzylique 0.1 M, *t*-BuOK 20 mM, CH₂Cl₂, O₂, 25°C, 20 heures.

La différence de rendement entre les deux catalyseurs provient des deux fonctions phényles supplémentaires portées par le complexe [Cu^{II}(10^{Ph})*]. Ces groupements vont induire une gêne stérique plus importante pouvant limiter l'accès du substrat au métal. En revanche cela peut se montrer intéressant pour augmenter la sélectivité vis-à-vis d'un substrat donné. En comparant les travaux déjà effectués sur le composé [Cu^{II}(10)*] sous 2 bars d'O₂,¹⁴¹ avec ceux effectués ici (plus faible pression d'O₂ car baudruche), on a pu observer une différence d'un facteur 2 (respectivement 58% et 25%).

Différents mécanismes catalytiques ont été proposés pour expliquer l'oxydation des alcools par [Cu^{II}(10)*] : **(1)** Un mécanisme coopératif où le métal et le ligand stockent chacun un électron (mime de GO) ; **(2)** Un mécanisme où toute la chimie rédox est centrée sur le ligand (Schéma 34).¹⁴¹ Les fortes similarités rencontrées entre ce composé et [Cu^{II}(10^{Ph})*] nous laisse envisager le même type de mécanisme : dans un premier temps l'alcool benzylique préalablement déprotoné par *t*-BuOK va coordonner le métal Cu^{II} sous forme alcoolate ; le radical hybride porphyrinyle-phénoxy va ensuite arracher l'hydrogène benzylique. Le deuxième électron peut ensuite être stocké soit sur le métal, engendrant un complexe de Cu^I **(1)**, soit sur le ligand **(2)**, engendrant un radical anion. Ce mécanisme global est très similaire à celui opéré par GO.

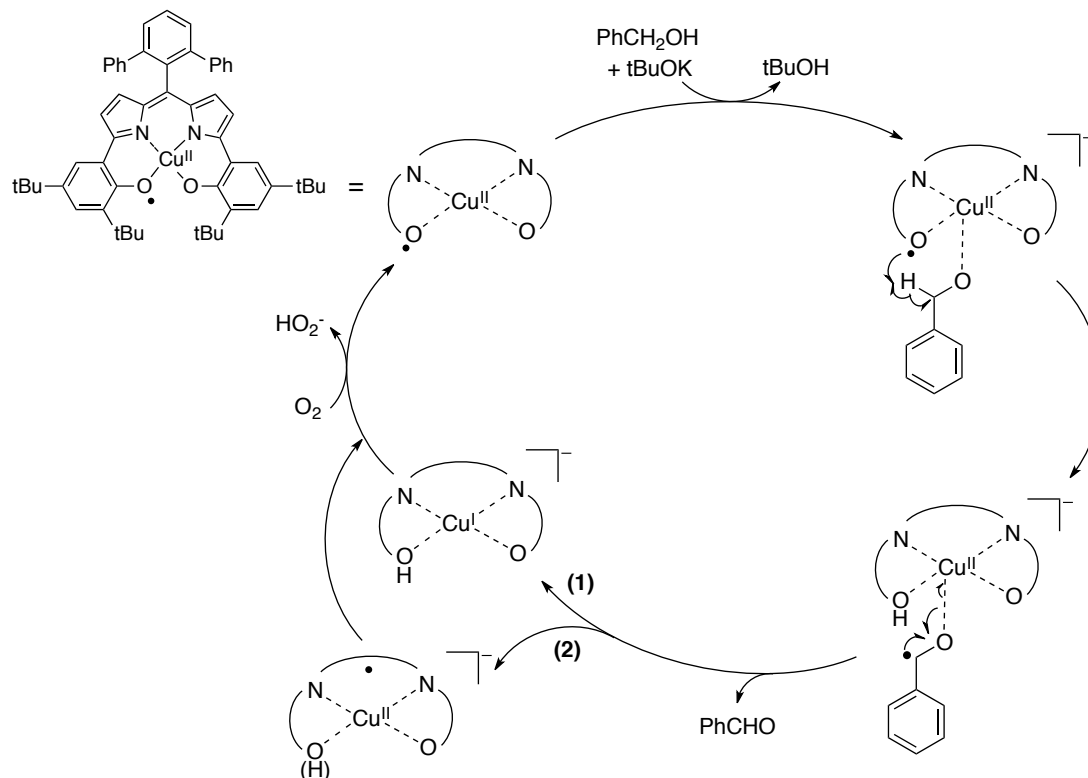


Schéma 34 : Mécanismes catalytiques proposés pour l'oxydation aérobie de l'alcool benzylique par le complexe [Cu(10^{Ph})[•]].

Les complexes [Cu^{II}(10)][•] et [Cu^{II}(10^{Ph})[•]] présentent tous les deux des potentiels de première vague bas (respectivement - 0.54 et - 0.45 V *vs.* Fc⁺/Fc) permettant la régénération directe et quantitative sous atmosphère oxygénée des espèces radicalaires une fois que les complexes ont réagi avec le substrat. Cette particularité rend ces systèmes beaucoup plus efficaces que la plupart des complexes cuivre-salen radicalaires^{96,121} pour l'oxydation d'alcools. D'ailleurs, le potentiel du couple Tyr[•]/Tyr dans la GO est très bas (0.3 V *vs.* NHE à pH 7, soit environ - 0.3 V *vs.* Fc⁺/Fc), ce qui laissait présager une réactivité accrue lorsque la formation du radical est facilitée. Enfin, on notera que le composé [Cu^{II}(10^{Ph})[•]] possède deux vagues rédox réversibles en réduction montrant une tri-stabilité des complexes et donc une robustesse des catalyseurs vis-à-vis de l'anti-dismutation, à laquelle sont par exemple sensibles les complexes salen.¹⁴¹

3.4 Oxygénation du styrène

Les réactions d'époxydation du styrène ont été effectuées soit sous atmosphère inerte (Ar), soit à l'air libre, à 25°C, pendant 20 heures, en présence de 1 mM de catalyseur. Les

oxydants utilisés sont PhIO, H₂O₂ et *m*-CPBA. La concentration en styrène est de 0.1 M dans CH₂Cl₂. Les rendements en époxyde, phénylacétaldéhyde et benzaldéhyde sont déterminés par chromatographie en phase gazeuse en utilisant le biphenyle comme étalon interne à 2.5.10⁻² M.

L'époxydation d'alcènes par les complexes [Mn(10^{Ph})], [Mn(10^{Ph})[•]]⁺ et [Fe(10^{Ph})] a été réalisée en utilisant le styrène comme substrat. Lors des essais réalisés, les paramètres suivants ont été étudiés :

- l'atmosphère : Ar ou air
- la nature et la quantité d'oxydant sacrificiel : PhIO, H₂O₂ et *m*-CPBA
- l'état d'oxydation initial du complexe : bisphénolate ou radical

Les différents essais réalisés ont été rapportés dans les tableaux 26-29.

Reaction scheme: Styrene + [Fe(10^{Ph})] (1% mol) in CH₂Cl₂ at t.a. for 20h yields Styrene oxide (A) and Benzaldehyde (B).

Essais	Complexes	Oxydants / n eq ^a	Atmosphère	Conv. %	Rdt A %	Rdt B %
1	[Fe(10 ^{Ph})]	X	air	0	0	0
2	[Fe(10 ^{Ph})]	PhIO / 1 eq	air	10	0	3
3	[Fe(10 ^{Ph})] ^β	PhIO / 1 eq	air	6	1	0
4	[Fe(10 ^{Ph})]	PhIO / 1 eq	Ar	25	1	4
5	[Fe(10 ^{Ph})]	<i>m</i> -CPBA / 1 eq	air	66	24	4
6	X	<i>m</i> -CPBA / 1 eq	air	37	34	0

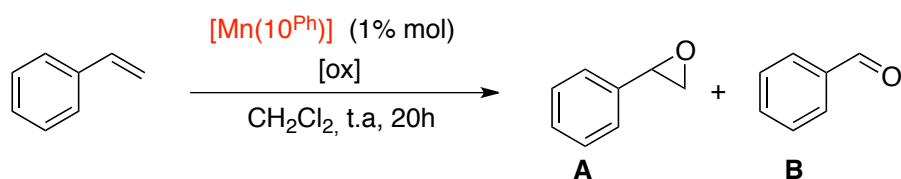
Tableau 26 : Activité catalytique de [Fe(10^{Ph})] sur le styrène. Catalyseur à 1 mM, styrène 0.1 M dans 1 mL de CH₂Cl₂, 25°C, 20 heures. ^a Les équivalents sont donnés par rapport au substrat. ^β T = -40 °C.

Le complexe [Fe(10^{Ph})] a dans un premier temps été testé sans oxydant sacrificiel, et n'a montré aucune réactivité dans ces conditions (Tableau 26, essai 1). L'ajout de PhIO en présence du complexe n'a pas non plus donné lieu à la formation d'oxyde de styrène (A). L'essai 3 a été réalisé à -40 °C afin de stabiliser l'espèce réactive, mais l'époxyde n'a été obtenu que sous forme de traces. Il en est de même pour l'essai 4 (sous atmosphère inerte). L'utilisation de *m*-CPBA à la place de PhIO a donné lieu à un rendement de 24% en A et 4% en B (Tableau 26, essai 5). Cependant, il a été montré que le *m*-CPBA seul est capable

d'oxyder le styrène.^{371,372} Nous avons donc effectué l'essai 6 en absence du catalyseur [Fe(10^{Ph})]. Avec 34% de rendement en **A** dans ces conditions, cet essai montre que c'est bien le *m*-CPBA qui oxyde le styrène et non pas [Fe(10^{Ph})]. Il faut cependant noter que le taux de conversion en absence de catalyseur n'est que de 47%, contre 66% en sa présence.

Un suivi UV-vis de la réaction d'oxydation du complexe [Fe(10^{Ph})] par *m*-CPBA et dans le CH₂Cl₂ (T = 233 K) a été réalisé. Après ajout de *m*-CPBA (1 équivalent), on obtient un spectre similaire à celui observé après oxydation avec AgSbF₆ (Chapitre II, Partie 2.4.5) avec l'apparition d'un point isobestique à 650 nm et l'apparition de trois bandes principales à 570, 490 et 440 nm. Cette étude couplée aux résultats obtenus en catalyse nous montre qu'une partie du *m*-CPBA oxyde le complexe [Fe(10^{Ph})] en radical. Il est donc vraisemblable que le complexe radicalaire réagit avec le substrat. Il va soit polymériser le styrène, soit conduire à un produit que nous n'avons pas encore pu caractériser.

Il apparaît clairement dans le tableau 26 que le rendement total en produits est toujours inférieur au taux de conversion associé. Les premières études réalisées afin de comprendre cette différence n'ont pas permis de conclure de manière formelle sur ce problème. Sachant que le styrène a un fort pouvoir polymérisant, cela pourrait être dû à la perte du polystyrène formé, lors de l'étape de filtration du mélange réactionnel. Cela dit, d'autres études doivent être effectuées afin d'éclairer ces résultats.



Essais	Oxydants / n eq ^a	Atmosphère	Conv. %	Rdt A %	Rdt B %
1	X	air	0	0	0
2	PhIO / 1 eq	air	50	32	6
3	PhIO / 2 eq	air	65	15	5
4	PhIO / 1 eq	Ar	47	17	5
5	H ₂ O ₂ / 2 eq	air	0	0	0
6	<i>m</i> -CPBA / 1 eq	air	20	2	0

Tableau 27 : Activité catalytique de [Mn(10^{Ph})] sur le styrène. Catalyseur à 1 mM, styrène 0.1 M dans 1 mL de CH₂Cl₂, 25°C, 20 heures. ^a Les équivalents sont donnés par rapport au substrat.

³⁷¹ Bruckner, R. *Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms*; **2002**; p. 636.

³⁷² Clayden, by J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. In *Organic Chemistry*; **2000**; Vol. 40, pp. 1279–1312.

Tout comme le complexe $[\text{Fe}(\text{10}^{\text{Ph}})]$, le composé $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})]$ n'a présenté aucune réactivité en l'absence d'oxydant sacrificiel (Tableau 27, essai 1). L'utilisation d'un équivalent de PhIO (par rapport au substrat) a par contre donné lieu à la formation de l'oxyde de styrène (**A**) avec un rendement de 32% ainsi que la formation de 6% de benzaldéhyde (**B**) (essai 2). L'utilisation d'un second équivalent de PhIO (essai 3) n'est pas bénéfique car le rendement en **A** obtenu est deux fois moins important que pour l'essai 2 (15% de **A**). Il en va de même pour l'essai 4 réalisé sous atmosphère inerte (17% de **A**). Un mécanisme catalytique a été proposé dans le schéma 36, pour les meilleures conditions de catalyse (essai 2).

Le fait de recourir à d'autres oxydants tel que H_2O_2 et *m*-CPBA (essais 5 et 6) n'entraîne pas la formation de **A** (seulement 2% pour l'essai 6). Cependant, lors de l'essai 6, la formation d'un nouveau produit (**C**) a été détectée (1%). Ce produit s'est avéré être du phénylacétaldéhyde. Le phénylacétaldéhyde a pu être décelé comme produit secondaire de la réaction d'époxydation du styrène par Groves et Myers en 1983 (rapport époxyde/aldéhyde allant de 1 à 12).³⁶¹

Le fait de remplacer $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})]$ par $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})]^+$, dans les mêmes conditions de catalyse, entraîne la formation du phénylacétaldéhyde (**C**) sans la moindre trace d'oxyde de styrène (**A**). Les meilleures conditions sont rapportées dans l'essai 2, pour un équivalent de PhIO à l'air ambiant (Tableau 28), avec un rendement de 20% en produit **C** (10% en benzaldéhyde (**B**)).

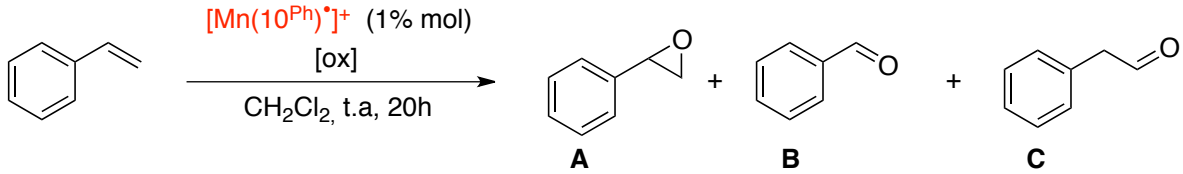
						
Essais	Oxydants / n eq ^a	Atmosphère	Conv. %	Rdt A %	Rdt B %	Rdt C %
1	✗	air	0	0	0	0
2	PhIO / 1 eq	air	60	0	10	20
3	PhIO / 2 eq	air	70	0	16	10
4	PhIO / 1 eq	Ar	80	0	10	14
5	H_2O_2 / 2 eq	air	0	0	0	0
6	<i>m</i> -CPBA / 1 eq	air	20	0	0	3

Tableau 28 : Activité catalytique de $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})]^+$ sur le styrène. Catalyseur à 1 mM, styrène 0.1 M dans 1 mL de CH_2Cl_2 , 25°C, 20 heures. ^a Les équivalents sont donnés par rapport au substrat.

Afin de mieux comprendre les paramètres qui conduisent à la formation du phénylacétaldéhyde (**C**) catalysé par le composé $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})^*]^+$, nous avons réalisé des tests en utilisant l'oxyde de styrène comme substrat, en présence ou non de PhIO (Tableau 29). Que ce soit en présence ou non de PhIO, le taux de conversion ainsi que le rendement en (**C**) sont identiques (respectivement 100% et 30%) ; cependant, en présence de PhIO on constate une formation importante de (**B**) alors que, sans cet oxydant, aucun produit autre que (**C**) n'est détecté. L'information majeure de ce test est que l'oxydation du styrène en phénylacétaldéhyde (**C**) par le composé $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})^*]^+$ passe par un intermédiaire de type oxyde de styrène (Schéma 36).

Essais	Oxydants / n eq ^a	Atmosphère	Conv. %	Rdt B %	Rdt C %
1	PhIO / 1 eq	air	100	23	30
2	x	air	100	0	30

Tableau 29 : Activité catalytique de $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})^*]^+$ sur l'oxyde de styrène (**A**). Catalyseur à 1 mM, oxyde de styrène 0.1 M dans 1 mL de CH_2Cl_2 , 25°C, 20 heures. ^a Les équivalents sont donnés par rapport au substrat.

Un mécanisme a été proposé afin d'expliquer la formation du phénylacétaldéhyde comme produit secondaire d'époxydation (Schéma 35).^{361,373} Il implique une ouverture anti-Markovnikov de l'époxyde (réaction de type Wacker).³⁷⁴ Suite à l'accroche du styrène sur le métal-oxo, deux voies compétitives vont conduire à l'aldéhyde comme produit final (Schéma 35) : un mécanisme en tandem E-I (époxydation-isomérisation, voie b)^{362,375,376} ou un réarrangement de type pinacolique (voie c).^{346,361}

³⁷³ Chowdhury, A. D.; Ray, R.; Lahiri, G. K. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5497–5499.

³⁷⁴ Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2004**; Vol. 9, p. 670.

³⁷⁵ Chen, J.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4950–4954.

³⁷⁶ Jiang, G.; Chen, J.; Thu, H.-Y.; Huang, J.-S.; Zhu, N.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6638–4662.

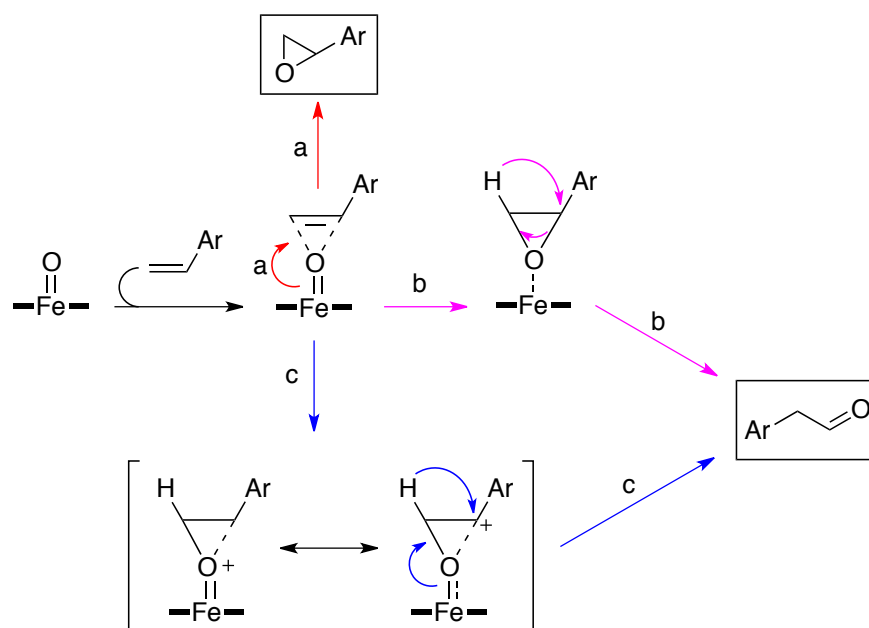


Schéma 35 : Mécanismes proposés pour la formation de l'aldéhyde en tant que sous-produit d'époxydation d'alcène.^{361,373}

Dans notre cas, la formation de **C** est liée à l'état d'oxydation supérieur du complexe $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})^{\bullet}]^+$ (ligand radicalaire) par rapport à $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})]$. Le complexe $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})^{\bullet}]^+$ est un radical cation qui possède le caractère acide de Lewis plus élevé que $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})]$. L'époxyde va donc bien être formé lorsque $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})^{\bullet}]^+$ est utilisé comme catalyseur mais seulement en tant qu'intermédiaire de réaction. Le pouvoir acide de Lewis de $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})^{\bullet}]^+$ va entraîner l'ouverture de l'époxyde et donc la formation du phénylacétaldéhyde (**C**). Cette ouverture est quantitative, comme en témoigne l'absence d'époxyde dans le mélange réactionnel. La chimiosélectivité est donc stable lors de l'utilisation sous sa forme oxydée $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})^{\bullet}]^+$.

L'utilisation de *m*-CPBA en tant qu'oxydant sacrificiel dans des conditions identiques aux essais réalisés avec $[\text{Fe}(\text{10}^{\text{Ph}})]$ (c'est à dire réalisées avec 1 équivalent à l'air) diminue considérablement la réactivité. En effet, aucune formation d'oxyde de styrène, de phénylacétaldéhyde ou de benzaldéhyde n'est observée (seulement 2% d'époxyde formé dans le cas de $[\text{Mn}(\text{10}^{\text{Ph}})]$) (Tableau 27 et 28, essais 6). Des études plus poussées sur ce sujet pourraient permettre de comprendre pourquoi.

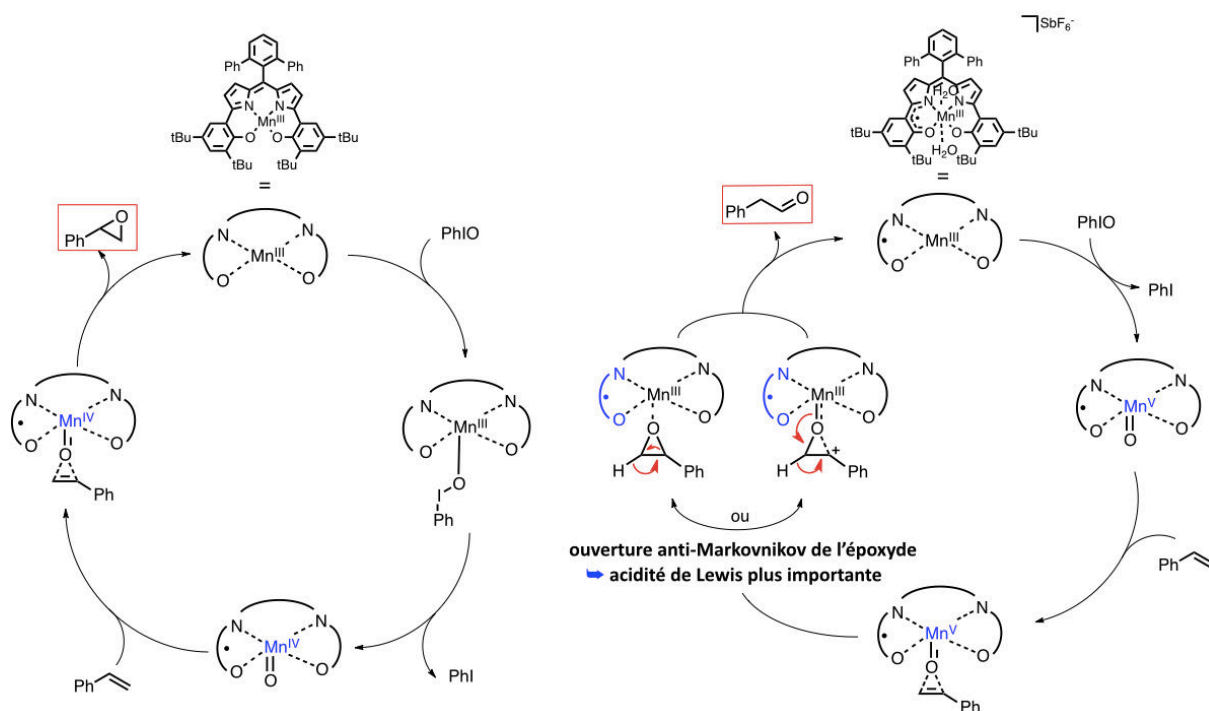


Schéma 36 : Mécanismes catalytiques proposés pour l'oxygénation du styrène en présence de PhIO par les complexes $[Mn(10^{Ph})]$ (gauche) et $[Mn(10^{Ph})]^+$ (droite) avec respectivement l'obtention de l'oxyde de styrène et du phénylacétaldéhyde.

3.5 Conclusion

Dans cette partie nous avons pu voir que les complexes à base de ligands dipyrrométhènes constituent une famille de catalyseurs versatiles. Nous avons mis en évidence deux types de réactivité selon la nature du métal et le degré d'oxydation du complexe.

Le complexe de cuivre catalyse l'oxydation de l'alcool benzylique avec une bonne réactivité (20% de benzaldéhyde) contrairement aux complexes de nickel (2% de benzaldéhyde) et de manganèse (2% de benzaldéhyde). Nous avons aussi pu observer que l'augmentation de l'encombrement sur le ligand diminuait légèrement la réactivité : en effet avec le composé $[Cu^{II}(10)^*]$ le rendement obtenu en benzaldéhyde est de 25 %, alors qu'il n'est que de 20% pour $[Cu^{II}(10^{Ph})^*]$ (qui possède deux groupements phényles en plus). Cela pourrait toutefois s'avérer très intéressant du point de vue de la sélectivité du substrat (oléfine encombrée ou non).

Nous avons également montré que les dipyrrophénolates de fer et de manganèse sont des catalyseurs d'oxygénation du styrène. Trois produits différents sont formés : l'oxyde de

styrène, le phénylacétaldéhyde et le benzaldéhyde, dans des rendements et proportions qui varient avec les conditions expérimentales et la nature du catalyseur. Pour tous les complexes étudiés ($[\text{Mn}(10^{\text{Ph}})]$, $[\text{Mn}(10^{\text{Ph}})]^+$ et $[\text{Fe}(10^{\text{Ph}})]$), en présence de PhIO ou *m*-CPBA comme donneur d'oxygène, le benzaldéhyde a été détecté mais en faible quantité (entre 0 et 10%). Aucune formation d'oxyde de styrène n'a été observée avec le complexe $[\text{Fe}(10^{\text{Ph}})]$.

La formation de l'oxyde de styrène a été observée en présence de $[\text{Mn}(10^{\text{Ph}})]$ et PhIO avec un rendement de 32 %. L'oxygénation du styrène par le complexe $[\text{Mn}(10^{\text{Ph}})]^+$ en présence de PhIO a quant à elle donné lieu uniquement à la formation du phénylacétaldéhyde (20%), vraisemblablement produit par ouverture catalytique de l'intermédiaire oxyde de styrène. Ces résultats montrent que la chimiosélectivité de l'oxygénation du styrène peut être dictée par l'état d'oxydation du ligand. Ils ouvrent ainsi de nouvelles perspectives quant à l'utilisation de ligands non-innocents pour la catalyse d'oxydation.

Chapitre III

Salen en tant que molécules ciblant les G-quadruplexes

Partie 1.....	Salen de nickel fonctionnalisés en <i>para</i> du phénol	165
Partie 2.....	Salen de nickel fonctionnalisés en <i>ortho</i> et <i>méta</i>	183

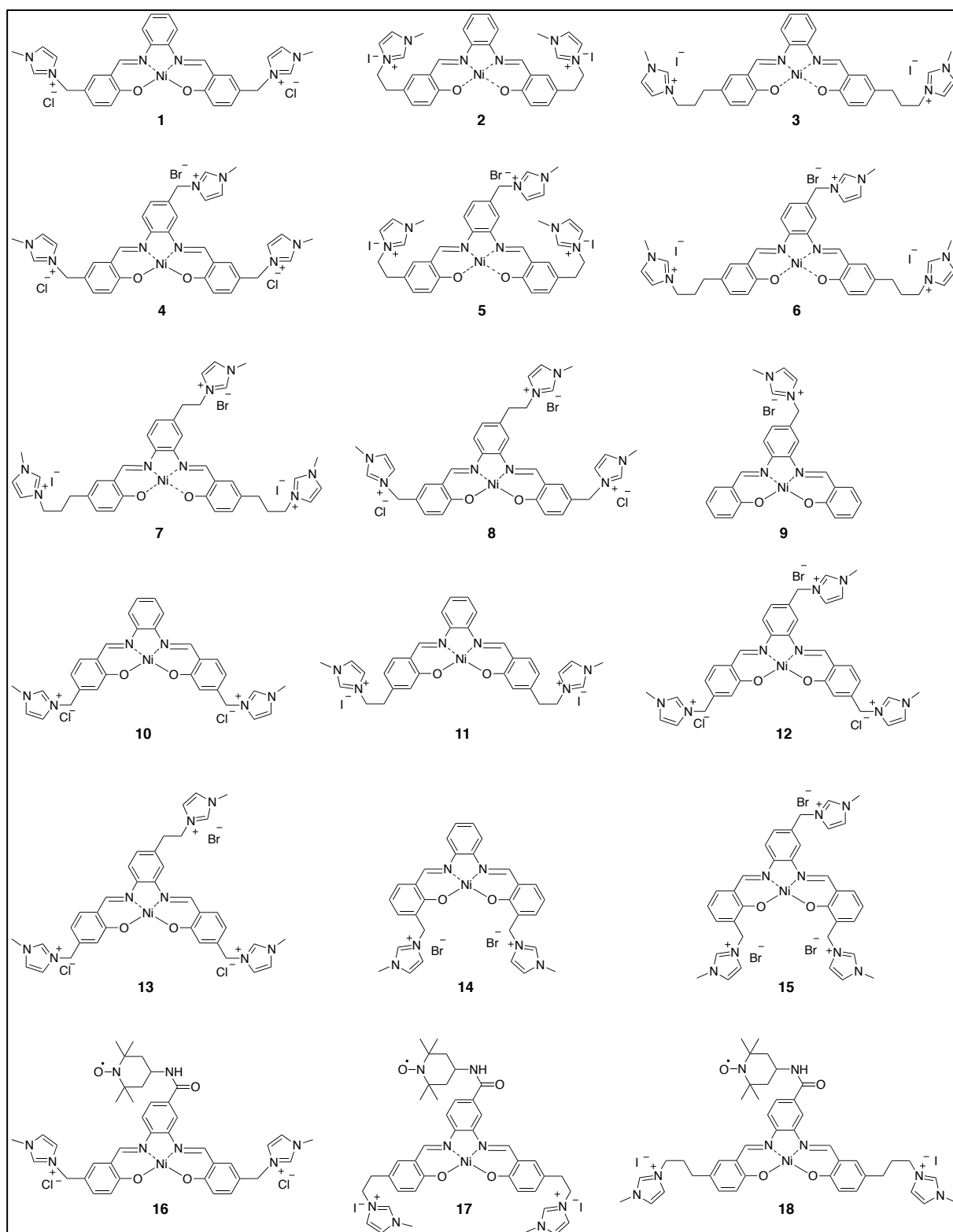


Figure 90 : Nomenclature des complexes étudiés dans ce chapitre.

Les complexes métallo-salen sont des molécules capables de cibler les G-quadruplexes de l'ADN (Chapitre I, Partie 3).

Dans ce chapitre nous allons décrire la synthèse et la caractérisation de nouvelles familles de métallo-salphen ciblant les G-quadruplexes incorporant un ion Ni^{II} plan carré. Des chaînes constituées de bras alkyl-imidazolium seront connectées en positions *ortho*, *méta* ou *para* des groupements phénoliques. Pour chacune de ces familles nous allons jouer sur deux points différents : 1) l'effet de la longueur de la chaîne alkyle latérale (allant de un à trois carbones), 2) l'effet de l'ajout ou non d'une troisième chaîne alkyl-imidazolium sur le pont diaminobenzène. L'utilisation des fonctions imidazolium augmente en outre la solubilité des molécules en milieu aqueux à pH physiologique.

L'affinité pour l'ADN G-quadruplexe et duplex a été évaluée par SPR (Collaboration avec l'équipe de E. Defrancq, Grenoble) et des études FRET par tests de fusion (Collaboration avec l'équipe de J. L. Mergny, Bordeaux). Le mode de liaison d'interaction a été étudié par calculs théoriques, tandis que l'inhibition de la télomérase a été évaluée par méthode TRAP (Collaboration avec l'équipe de D. Gomez, Toulouse) (Chapitre I, Partie 3.5). Les molécules seront présentées par famille : la partie 1 concerne les salphen de nickel fonctionnalisées en *para* et la partie 2 traite des salphen de nickel fonctionnalisés en *ortho* et *méta*.

Partie 1. Salen de nickel fonctionnalisés en para du phénol

1.1 Conception et synthèse des composés

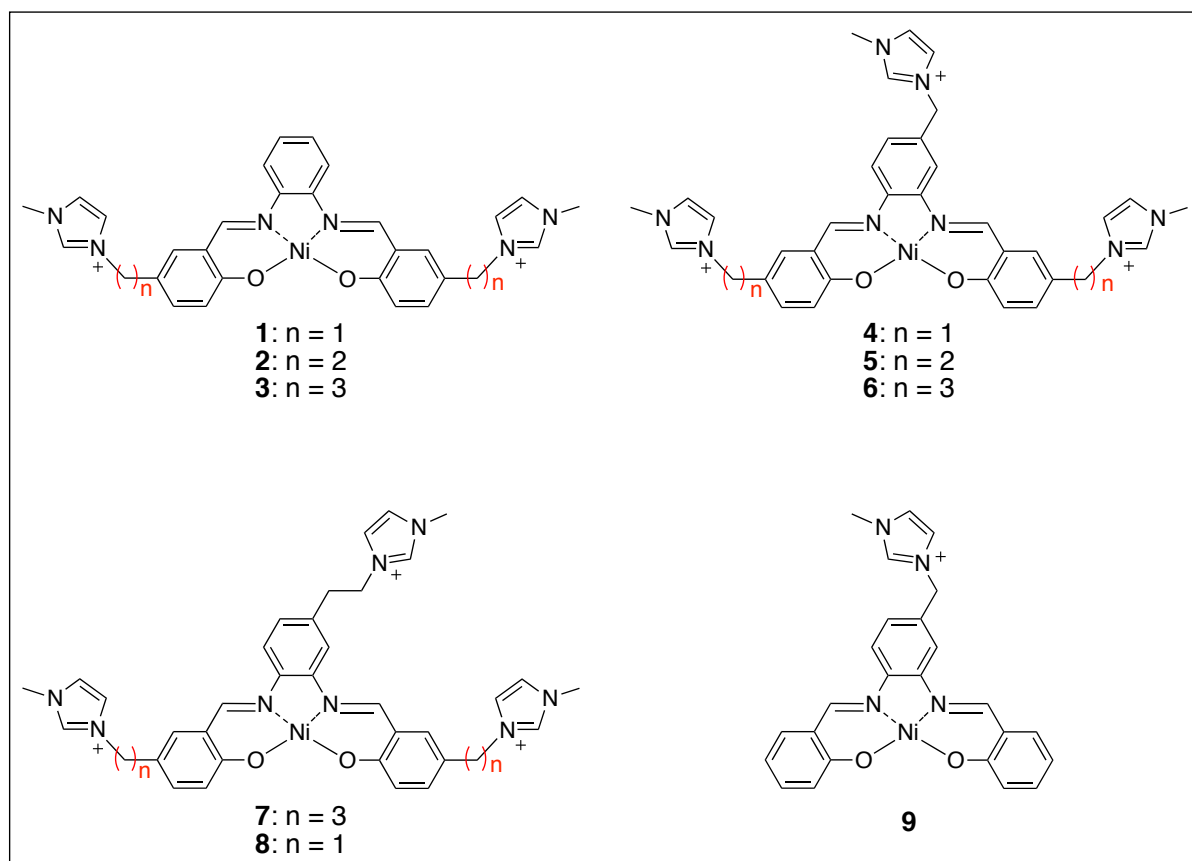


Figure 91 : Structures des complexes salen de Ni(III) fonctionnalisés en *para* du phénol, étudiés dans cette partie.

Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux complexes de nickel(II) fonctionnalisés en *para* du phénol par des chaînes alkyl-imidazoliums. La chaîne alkyle est composée d'un, deux ou trois carbones ; les composés comporteront ou non une troisième chaîne imidazolium dont l'espacement comprend un ou deux carbones (Figure 91). Le fait d'avoir les deux chaînes alkyl-imidazolium pointant dans des directions opposées, nous laisse envisager que les chaînes latérales puissent interagir favorablement avec des sillons opposés des quadruplexes d'ADN. Enfin, la troisième chaîne latérale sur le pont phénylènediamine devrait constituer un troisième point d'ancrage dans le sillon situé entre les deux autres.

1.1.1 Synthèse des complexes

Les complexes de **1** à **3** ont été synthétisés par condensation de deux équivalents de 3-(3-formyl-4-hydroxy-phenalkyl)-1-méthyl-1H-imidazolium (**I**, **Ic** et **Iic**) avec un équivalent de 1,2-diaminobenzène en milieu basique (Et_3N) et par effet gabarit en présence d'un équivalent de sel de $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (Schéma 37). Les complexes **4** à **8** ont été synthétisés de façon similaire à l'aide du bromure de 3-(3,4-diamino-benzyl)-1-méthyl-1H-imidazolium (**IIIc**) pour **4-6** ou à l'aide du bromure de 3-(3,4-diamino-phenéthyl)-1-méthyl-1H-imidazolium (**IVf**), pour **7-8**, à la place de la 1,2-diaminobenzène. Le complexe modèle **9** a été synthétisé de manière similaire à **4-8** à l'aide d'aldéhyde salicylique au lieu du sel de 3-(3-formyl-4-hydroxy-phenalkyl)-1-méthyl-1H-imidazolium. Les composés ont été isolés sous forme de solides rouges foncés hygroscopiques avec des rendements compris entre 40 et 80%.

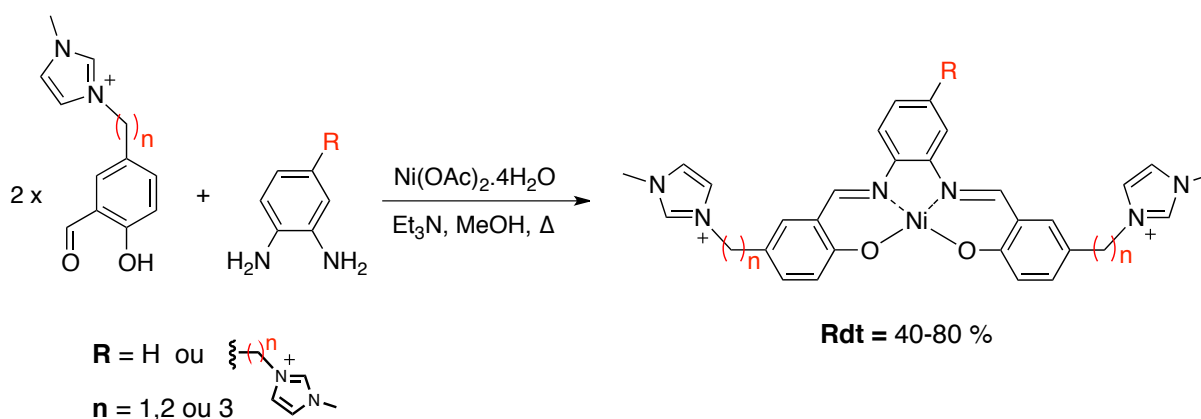


Schéma 37 : Voie de synthèse des complexes **1** à **9**.

1.1.2 Synthèse des précurseurs salicylaldéhydes

Le mode opératoire général pour la synthèse des précurseurs salicylaldéhydes **Ic** et **Iic** est représenté schéma 38. Il comporte globalement trois étapes. La synthèse du chlorure de 3-(3-formyl-4-hydroxy-benzyl)-1-méthyl-1H-imidazolium **I** ($n = 1$) a été décrite précédemment par l'équipe de R. Singer.³⁷⁷

Dans un premier temps, le 2-(4-méthoxyphényl)éthanol et le 4-(2-hydroxyéthyl)phénol sont convertis en 4-(iodoalkyl)phénol (respectivement **Ia** et **IIa**) par traitement à l'acide iodhydrique et à reflux. Ensuite, les composés 5-(2-iodoalkyl)salicylaldéhydes **Ib** et **IIb** sont obtenus par réaction de **Ia** et **IIa** avec l'héxaméthylènetétramine (HMTA) dans l'acide

³⁷⁷ Naik, P. U.; McManus, G. J.; Zaworotko, M. J.; Singer, R. D. *Dalton Trans.* **2008**, 4834–4836.

trifluoroacétique (TFA). Enfin, les précurseurs salicylaldéhydes **Ic** et **Iic** sont préparés par une réaction de quaternisation du *N*-méthylimidazole avec les iodures de salicylaldéhyde correspondant. Les produits finaux sont obtenus sous forme d'iodures d'imidazolium avec des rendements globaux variant de 36 à 62 %.

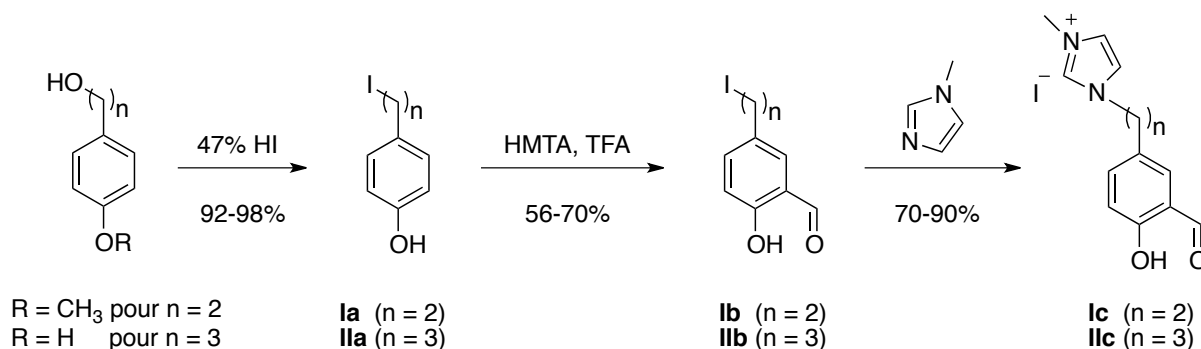


Schéma 38 : Voie de synthèse des précurseurs salicylaldéhydes **Ic** et **Iic**.

1.1.3 Synthèse des précurseurs phénylènediamines

Le bromure de 3-(3,4-diamino-benzyl)-1-méthyl-1H-imidazolium (**IIIc**) est synthétisé en trois étapes à partir du 4-(hydroxyméthyl)-1,2-dinitrobenzène avec un rendement global de 69% (Schéma 39). La première étape consiste à bromer l'alcool benzylique par HBr à 48%. Elle est suivie d'une substitution nucléophile du *N*-méthylimidazole. Enfin, le sel de dinitroimidazolium est réduit en la phénylènediamine désirée (**IIIc**) par hydrogénation sous pression (20 bars) en présence d'une quantité catalytique de Pd/C.

La synthèse du second espaceur **IVf** (le bromure de 3-(3,4-diamino-phényl)-1-méthyl-1H-imidazolium) est réalisée en six étapes (Schéma 39). Dans un premier temps, le 2-(4-aminophényl)éthanol est traité par l'anhydride acétique en présence de triéthylamine. Le dérivé diacétylé obtenu avec un rendement de 94% est ensuite engagé dans une réaction de nitration dans un mélange acide nitrique / anhydride acétique. Le composé nitroacétamide **IVb** est alors isolé avec un rendement de 98%. Les groupements acétyles sont hydrolysés en milieu basique pour donner le composé 2-(4-amino-3-nitrophényl)éthanol **IVc**. De la même manière que **IIIb**, **IVc** est bromé en utilisant HBr 48% puis une quaternisation avec le *N*-méthylimidazole est réalisée afin d'obtenir le bromure d'imidazolium correspondant **Ive**. Celui ci va enfin être réduit par hydrogénation catalytique pour donner le précurseur phénylènediamine **IVf**.

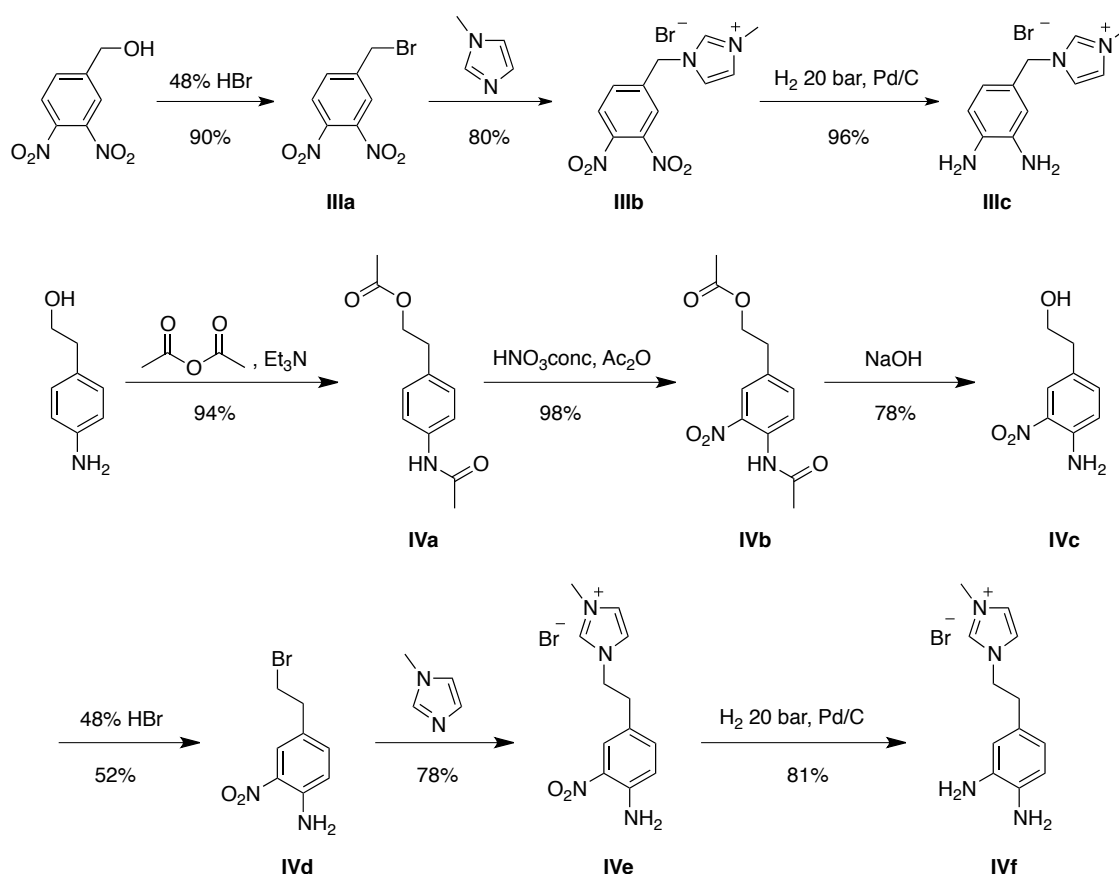


Schéma 39 : Voie de synthèse des précurseurs phénylènediamines IIIc et IVf.

Les spectres RMN ^1H des composés **1** à **9** montrent que toutes les résonances ^1H sont situées dans une gamme spectrale correspondant à des composés diamagnétiques. Cela est conforme avec la présence d'un ion nickel(II) bas spin ($S = 0$). De plus, en accord avec les données RMN, les spectres UV-vis des neuf composés présentent tous une transition de transfert de charge (CT) à environ 370 nm, typique de complexes Ni^{II} -salen avec le métal en géométrie plan carré.¹⁰⁶

1.2 Structure du complexe **9**

Le complexe modèle **9** a été isolé sous forme de cristaux par diffusion lente d'acétate d'éthyle dans une solution de méthanol contenant le complexe et à température ambiante. La structure cristallographique par diffraction des rayons X est représentée dans la figure 92.

La structure montre que le ligand salphen procure une sphère de coordination de type N_2O_2 et que le métal (ion Ni^{II}) se trouve dans une géométrie de type plan carrée (Figure 92).

Les longueurs de liaisons de coordination (Tableau 30) sont typiques d'un ion nickel(II) bas spin et donc en accord avec les études RMN (voir ci-dessus).

d (Å)	Ni-O1	Ni-O2	Ni-N1	Ni-N2
Complexe 9	1.840(4)	1.845(3)	1.868(4)	1.856(4)

Tableau 30 : Paramètres métriques dans le complexe 9.

L'angle dièdre formé par les deux plans N1-Ni-O1 et N2-Ni-O2 est de 3°, ce qui confirme l'absence de distorsion significative. De plus, l'angle entre les deux fragments phénolates est faible (environ 7°), ce qui indique que la géométrie globale du complexe est parfaitement adaptée pour s'empiler sur le G-quartet. On peut aussi observer dans cette structure une interaction électrostatique entre le contre ion bromure et le groupe imidazolium, reflétée par une distance de 4.88 Å entre le bromure et le centre du groupement imidazolium.

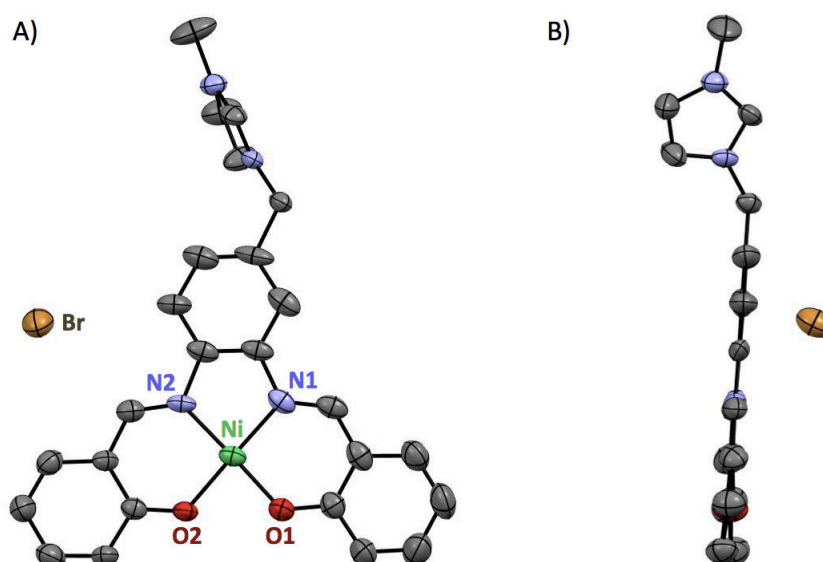


Figure 92 : Structure cristallographique par diffraction des RX du complexe 9 vue A) de face et B) de côté. Pour plus de clarté les hydrogènes ont été omis.

1.3 Interaction des complexes avec l'ADN

Comme on a pu le voir dans le chapitre I (Partie 3), de nombreuses techniques biophysiques ont été développées pour l'exploration des interactions G-quadruplexe/ligand.^{240,378} Dans ce travail, nous en avons utilisé deux : le FRET et la SPR. Un

³⁷⁸ Guittat, L.; Alberti, P.; Gomez, D.; De Cian, A.; Pennarun, G.; Lemarteleur, T.; Belmokhtar, C.; Paterski, R.; Morjani, H.; Trentesaux, C.; Mandine, E.; Boussin, F.; Mailliet, P.; Lacroix, L.; Riou, J.-F.; Mergny, J.-L. *Cytotechnology* **2004**, 45, 75–90.

des avantages majeur de la première technique est l'utilisation d'un ensemble de différentes séquences d'oligonucléotides en même temps (sur une même plaque à puits multiples). Toutefois, il convient de noter que cette technique ne permet pas la mesure directe des constantes d'affinité. Pour cette raison, nous avons également effectué une analyse par résonance plasmonique de surface (SPR), qui nous a permis de déterminer les paramètres thermodynamiques pour l'interaction. Ces deux méthodes ont été décrites plus en détails dans le chapitre I, parties 3.5.2 et 3.5.3.

1.3.1 Spectroscopie de fluorescence (FRET) par tests de fusion

Les performances d'interactions entre les complexes salphen-Ni^{II} **1** à **9** pour le G-quadruplexe ont été évaluées dans un premier temps par méthode FRET de fusion en utilisant la séquence F21T (ADN télomérique humain) en présence de K⁺. Pour tous les complexes, une stabilisation contre la dénaturation thermique, c'est à dire une augmentation de la température de fusion du quadruplexe (exprimée en $\Delta T_{1/2}$), a été observée (Figure 93, axe des ordonnés). Cela montre que tous les composés sont capables à la fois d'interagir avec la séquence télomérique humaine et de la stabiliser. L'amplitude de la stabilisation est élevée comme en témoigne la concentration des composés dans cette expérience (0,5 μ M), qui est deux fois plus faible que celle généralement utilisée dans les tests FRET de fusion.^{230,236,272} L'utilisation de telles concentrations est nécessaire car, à plus haute concentration, seule une fusion partielle des oligonucléotides G-quadruplexes est observée, rendant difficile la détermination précise des $\Delta T_{1/2}$.

L'effet de la longueur des chaînes latérales en *para* du phénol a pu être évalué par comparaison des $\Delta T_{1/2}$ obtenues pour les différents complexes. La première comparaison a été faite sur les composés **1** à **3** qui possèdent le même espaceur diaminobenzène non substitué, mais qui diffèrent par la longueur de leurs chaînes alkyl-imidazolium. La stabilisation des G-quadruplexes par les complexes suit la tendance : $\Delta T_{1/2}$ (**1**) > $\Delta T_{1/2}$ (**2**) > $\Delta T_{1/2}$ (**3**). Les chaînes les plus courtes vont donc conduire à une meilleure stabilisation du G-quadruplexe. La même conclusion peut être tirée pour les composés **4** à **6**, qui possèdent un troisième point d'ancrage sur le pont aromatique ($\Delta T_{1/2}$ (**4**) > $\Delta T_{1/2}$ (**5**) > $\Delta T_{1/2}$ (**6**)). Enfin, la comparaison entre les complexes **7** et **8** montre que ce dernier stabilise plus efficacement la séquence F21T, et donc que la longueur de la troisième chaîne alkyl-imidazolium est également un facteur qui

intervient dans la force de liaison. A partir de ces multiples informations, on peut conclure que les plus courtes chaînes latérales en *para* des groupements phénols induisent la meilleure stabilisation de la séquence F21T, et cela quelle que soit la nature du substituant sur le pont diaminobenzène.

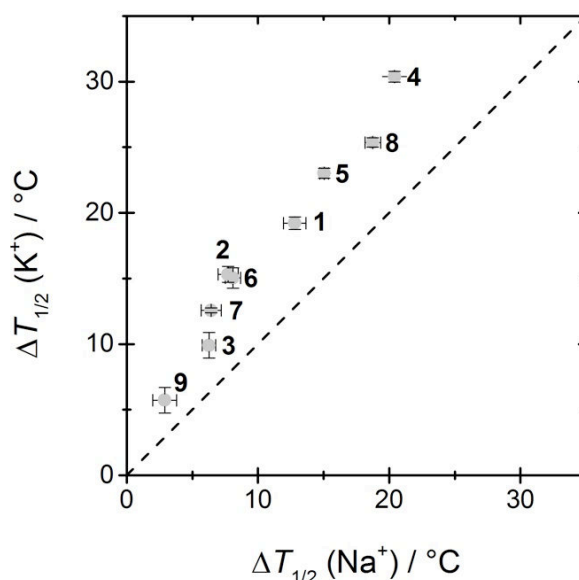


Figure 93 : Stabilisation thermique ($\Delta T_{1/2}$) induit par les complexes 1-9 sur le G-quadruplexe télomérique humain F21T en solution tampon contenant 10 mM K^+ (+ 90 mM Li^+) vs. $\Delta T_{1/2}$ correspondant en solution tampon contenant 100 mM Na^+ .

L'influence de la troisième chaîne où l'espaceur diaminobenzène a pu être à son tour évaluée en comparant l'effet stabilisant des composés **1**, **4** et **8** ou **2** et **5** ou encore **3**, **6** et **7**. Les tendances de stabilisation thermique correspondantes sont $\Delta T_{1/2} (\mathbf{4}) > \Delta T_{1/2} (\mathbf{8}) > \Delta T_{1/2} (\mathbf{1})$; $\Delta T_{1/2} (\mathbf{5}) > \Delta T_{1/2} (\mathbf{2})$ et $\Delta T_{1/2} (\mathbf{6}) > \Delta T_{1/2} (\mathbf{7}) > \Delta T_{1/2} (\mathbf{3})$. Dans les trois cas, on peut voir que la fonctionnalisation du pont diaminobenzène augmente nettement la stabilisation thermique. On peut donc en conclure que l'ajout d'une troisième chaîne sur l'espaceur induit là aussi une meilleure stabilisation du G-quadruplexe. Ceci est en adéquation avec la faible valeur de $\Delta T_{1/2}$ mesurée pour le complexe **9** qui possède uniquement une chaîne alkyl-imidazolium sur pont diaminobenzène.

La séquence télomérique humaine est connue pour adopter un repliement différent selon la nature du sel présent en solution (K^+ ou Na^+) (Chapitre I, Partie 3.3). L'étude de la stabilisation induite par les neuf composés a donc également été réalisée en remplaçant K^+ par Na^+ (Figure 93, axe des abscisses). Comme le montre la figure 93 l'influence des substituants sur la stabilisation thermique est à peu près similaire à ce qui a été observé en milieu K^+ . Néanmoins, on observe que les $\Delta T_{1/2}$ obtenus en milieu Na^+ sont systématiquement inférieurs

à ceux obtenus en milieu K^+ . Ce comportement suggère que la stabilisation du G-quadruplexe par les complexes salphen dépend aussi de sa topologie.³⁷⁹

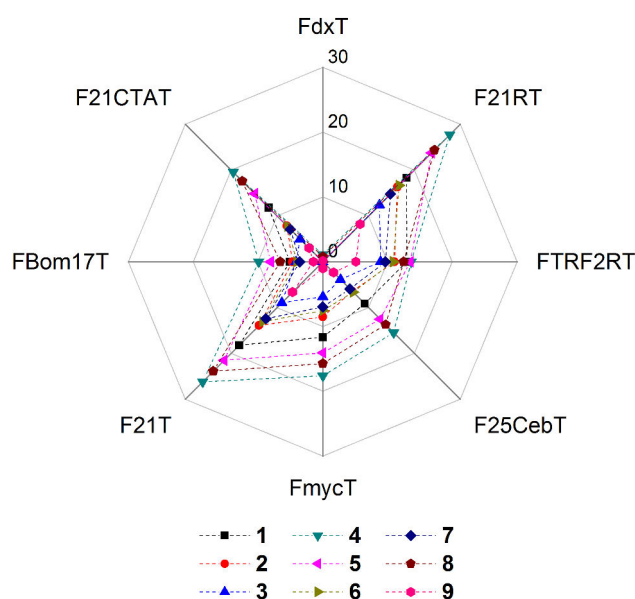


Figure 94 : Profil de sélectivité structurelle par représentation des stabilisations thermiques $\Delta T_{1/2}$ induites par les composés 1-9 sur huit séquences d'oligonucléotides qui adoptent différents repliements. Les informations détaillées relatives au repliement des séquences sont fournies dans le tableau 2.

Afin d'approfondir cette dépendance structurelle, les $\Delta T_{1/2}$ des complexes **1-9** ont été déterminés pour un ensemble de séquences composées d'un duplex, et de cinq quadruplexes d'ADN et de deux quadruplexes d'ARN (Tableau 31). Ces séquences ont été choisies car elles sont représentatives de la diversité structurelle des quadruplexes. La figure 94 montre les résultats correspondants listés selon le repliement adopté en présence de K^+ .

Pour tous les complexes étudiés, la stabilisation observée pour le duplex (FdxT) est beaucoup plus faible que pour n'importe lequel des quadruplexes utilisés, ce qui reflète une grande sélectivité de ces composés pour les G-quadruplexes par rapport au duplex. Concernant la sélectivité structurelle entre les différents quadruplexes, aucune discrimination évidente entre les différents types de repliements (parallèles, antiparallèles ou 3 +1) n'a été observée. Cependant, les différentes valeurs de $\Delta T_{1/2}$ mesurées pour les sept quadruplexes différents tendent à confirmer que l'amplitude de la stabilisation induite par les composés est dépendante de la structure. Enfin, les résultats obtenus précédemment, démontrant que les complexes avec trois points d'ancrage et des chaînes courtes induisent une meilleure stabilisation de

³⁷⁹ Hamon, F.; Largy, E.; Guédin-Beaurepaire, A.; Rouchon-Dagois, M.; Sidibe, A.; Monchaud, D.; Mergny, J.-L.; Riou, J.-F.; Nguyen, C.-H.; Teulade-Fichou, M.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8745–8749.

l'oligonucléotide F21T, sont également valables pour les six autres quadruplexes étudiés ce qui suggère une tendance générale pour toute la série.

Noms	Séquences	Type de structure	Cations
F21T (ADN télomérique humain)	d(G ₃ TTAG ₃ TTAG ₃ TTAG ₃)	Quadruplexe parallèle	K ⁺
		Quadruplexe 3 + 1	K ⁺
		Quadruplexe antiparallèle	Na ⁺
		Quadruplexe antiparallèle	K ⁺
FmycT (C-Myc promoter mutated)	d(TTGAG ₃ TG ₃ TAG ₃ TG ₃ TAA)	Quadruplexe parallèle	K ⁺
FBom17T (télomère <i>Bombyx</i>)	d(G ₂ TTAG ₂ TTAG ₂ TTG ₂)	Quadruplexe antiparallèle	K ⁺
F21CTAT (variante de l' ADN télomérique humain)	d(G ₃ CTAG ₃ CTAG ₃ CTAG ₃)	Quadruplexe antiparallèle	K ⁺
F25CebT (minisatellite Humain)	d(AG ₃ TG ₃ TGTAAGTGTG ₃ TG ₃ T)	Quadruplexe parallèle	K ⁺
F21RT (ARN télomérique humain)	r(G ₃ UUAG ₃ UUAG ₃ UUAG ₃)	Quadruplexe parallèle	K ⁺
FTRF2RT	r(CG ₃ AG ₃ CG ₄ AG ₃ C)	Quadruplexe parallèle	K ⁺
FdxT (Duplex d'ADN)	d(TATAGCTAT-hexaéthylèneglycol-TATAGCTATA)	Duplex « hairpin »	

Tableau 31 : Oligonucléotides utilisés pour les expériences de FRET par tests de fusion.

1.3.2 Résonance plasmonique de surface (SPR)

L'affinité des complexes **1-8** pour le G-quadruplexe et pour l'ADN double brin a été mesurée par SPR. Les puces utilisées pour la SPR sont composées de quatre pistes en parallèles fonctionnalisées différemment : 1) référence (pas de fonctionnalisation), 2) G-quadruplexe intermoléculaire (**A**) (en conformation parallèle), 3) G-quadruplexe intramoléculaire (**B**) (en conformation antiparallèle) et 4) duplex d'ADN (**C**) (Chapitre I, Partie 3.5.3).

Les constantes d'affinité mesurées sont rapportées dans le tableau 32 et les sensorgrammes de certains complexes (**1**, **4** et **8**) sont présentés dans la figure 95.

Complexes	G-quadruplexe intermoléculaire A	G-quadruplexe intramoléculaire B	Duplex d'ADN C	Index G4-BMI ^[b]
1	304±30	1190±100	n. d. ^[a]	3.9
2	1590±160	1360±140	n. d. ^[a]	0.9
3	1450±140	1990±200	n. d. ^[a]	1.4
4	209±20	515±50	n. d. ^[a]	2.5
5	680±70	701±80	n. d. ^[a]	1.0
6	750±80	898±90	n. d. ^[a]	1.2
7	500±50	564±60	n. d. ^[a]	1.1
8	142±15	372±40	4130±400	2.6

Tableau 32 : Paramètres thermodynamiques de l'interaction des complexes 1 à 8 avec des structures ADN quadruplexes ou duplex. K_D en nM. [a] n.d. = non déterminée : Les constantes ne sont pas déterminées à cause de leur très faible affinité pour la cible duplex d'ADN ($K_D > 10 \mu\text{M}$). [b] G4-BMI : G4 Binding Mode Index.

Pour tous les complexes étudiés, une forte affinité a été mesurée pour les G-quadruplexes d'ADN, avec des valeurs de K_D comprises entre 0.1 et 2 μM pour les deux topologies inter- et intra- moléculaires **A** et **B**. Ces valeurs sont dans la gamme de celles rapportées pour des composés salophen en interaction avec la séquence HTelo.²³⁰ Les résultats obtenus sont significatifs du fait que : 1) les plus faibles K_D mesurés par SPR sont ceux des composés qui induisent la stabilisation la plus importante des G-quadruplexes contre la dénaturation et 2) tous les composés présentent une plus grande affinité pour les G-quadruplexes d'ADN que pour le duplex d'ADN. Les valeurs de K_D des complexes **1** et **8** pour le duplex d'ADN, sont respectivement de 1.8 μM et 4.1 μM , mais la tendance générale pour les autres complexes est que leur K_D est $> 10 \mu\text{M}$. Pour comparaison, les constantes K_D peuvent atteindre 142 nM pour les G-quadruplexes d'ADN. Par conséquent, la sélectivité quadruplexe vs. duplex, définie comme le rapport des K_D , peut s'avérer jusqu'à 50 fois supérieure (pour le composé **4**).

Les effets de la longueur des chaînes latérales en *para* du phénol et de l'ajout d'une troisième chaîne sur le pont diaminobenzène ont été évalués par comparaison des K_D d'une série de composés sur une structure d'ADN donnée.

Concernant la longueur des chaînes latérales, les valeurs de K_D des complexes **1-3** sont respectivement de 304, 1590 et 1450 nM pour le quadruplexe **A** et de 1190, 1360 et 1 990 nM pour le quadruplexe **B**. Ainsi, et en accord avec les résultats de FRET, on peut conclure que

plus la chaîne est courte et plus l'affinité pour les quadruplexes est élevée et ce pour les deux topologies. La même tendance est observée pour les complexes **4-6**, avec le complexe **4** (qui possède les plus courtes chaînes latérales) qui présente la plus grande affinité à la fois pour les quadruplexes **A** et **B** (K_D respectifs de 209 nM et 515 nM).

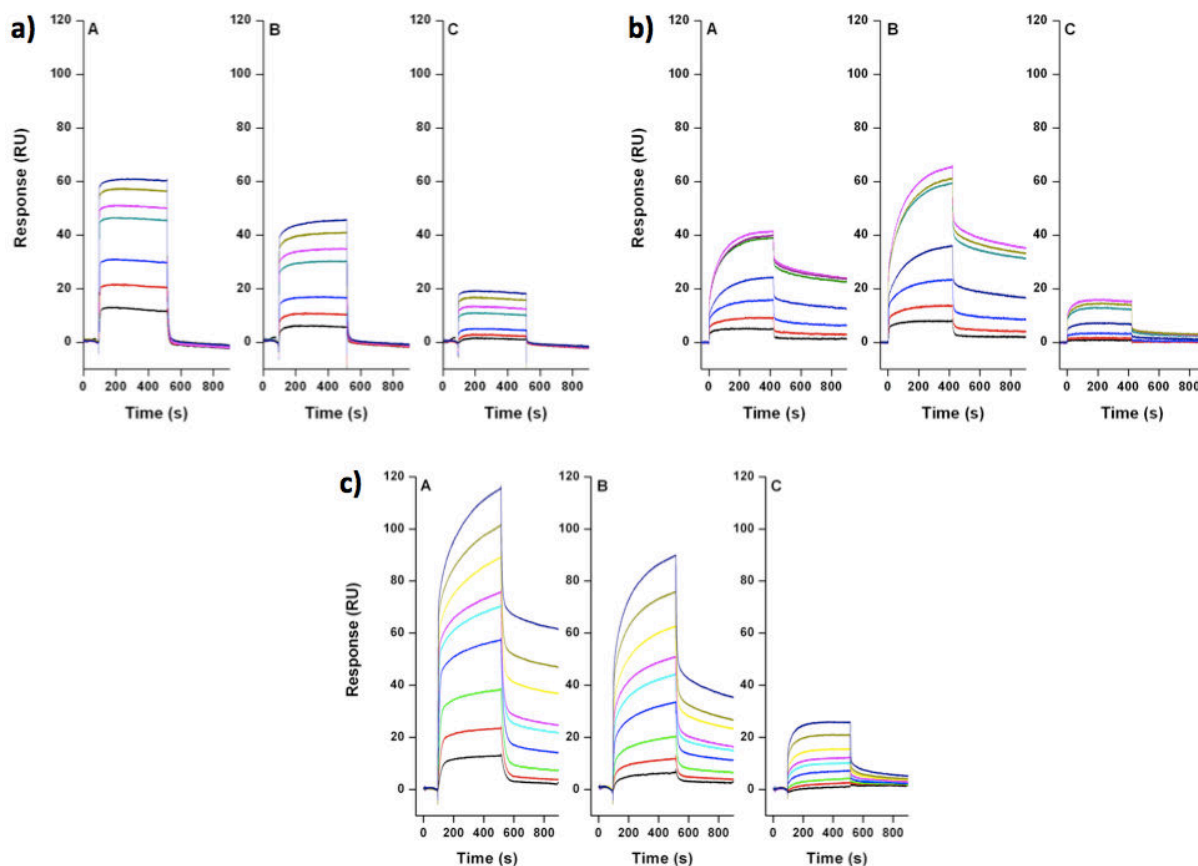


Figure 95 : Sensorgrammes du a) complexe 1, b) complexe 4 et c) complexe 8 en interaction avec : un mime de G-quadruplexe intermoléculaire (A) (en conformation parallèle), un mime de G-quadruplexe intramoléculaire (B) (en conformation antiparallèle) et un duplex d'ADN (C). La concentration en complexe varie de 50 nM (courbe la plus basse) à 2000 nM (courbe la plus haute) pour le complexe 1 ; 25 nM (courbe la plus basse) à 750 nM (courbe la plus haute) pour le complexe 4, et 25 nM (courbe la plus basse) à 1000 nM (courbe la plus haute) pour le complexe 8.

L'incorporation d'une troisième chaîne latérale alkyle-imidazolium sur l'espaceur diaminobenzène (complexes **4-8**) augmente nettement l'affinité. Dans le cas du quadruplexe **A**, les valeurs K_D se situaient dans la gamme de 209 à 750 nM pour **4-6**, tandis qu'elles se situent entre 304 et 1590 nM pour **1-3** (qui ne possèdent pas de troisième point d'ancrage). En ce qui concerne le quadruplexe **B**, les valeurs de K_D varient entre 515 et 898 nM pour **4-6**, alors qu'elles sont comprises entre 1190 et 1990 nM pour **1-3**. L'influence de la longueur de la troisième chaîne latérale sur le pont aromatique a pu être évaluée en comparant l'affinité relative des complexes **4** et **8** (chaîne courte) à celle de complexes **6** et **7** (chaîne longue), pour les quadruplexes d'ADN. Les valeurs de K_D pour **8** sont plus petites que celles pour **4**, et de

façon similaire, celles mesurées pour **7** sont plus faibles que celles de **6**. Ainsi, lorsqu'elle est située sur le noyau diaminobenzène, une chaîne alkyl-imidazolium plus longue tendrait à augmenter l'affinité des complexes pour le mime de quadruplexe, bien que cet effet soit assez faible.

Il est important de noter que les valeurs de K_D pour le quadruplexe **A** sont généralement inférieures à celles obtenues pour le quadruplexe **B**, montrant ainsi un certain degré de sélectivité des complexes pour les structures de topologie intermoléculaire.

Un paramètre numérique, le G4-BMI (G4 Binding Mode Index), permet d'obtenir des informations sur le mode d'interaction (Chapitre I, Partie 3.5.3).²⁶³ Le G4-BMI est défini de la manière suivante :

$$\text{G4-BMI} = K_D^{\text{intra}} / K_D^{\text{inter}}$$

où K_D^{intra} est la constante de dissociation pour la conformation de type intramoléculaire **B** et K_D^{inter} est la constante de dissociation pour la conformation de type intermoléculaire **A**.

Les valeurs de G4-BMI pour les différents complexes **1-8** sont dans la gamme 1 - 4 (Tableau 32) : les complexes s'empilent donc efficacement sur les structures de G-quadruplexes d'ADN. Concernant les composés **1**, **4** et **8**, les valeurs obtenues sont très proches de celles rapportées pour des quinacridines pentacycliques contenant des chaînes latérales à base de groupement aminium. Celles-ci interagissent avec les G-quadruplexes à la fois par π -stacking sur la tétrade de guanine et par interactions électrostatiques dans les sillons.²⁶³ On peut dire que la grande flexibilité des chaînes cationiques dans cette série de complexes salphen favorise leur positionnement dans les sillons, en plus de leur empilement par π -stacking sur le G-quartet.

1.4 Etudes théoriques

Afin d'étudier les différents modes d'interaction entre les complexes élaborés et le G-quadruplexe télomérique humain, nous avons utilisé trois méthodes complémentaires de calculs théoriques (Collaboration équipe de Chimie Théorique, H. Jamet) : 1) un logiciel de docking avec des fonctions de score basés sur un champ de force empirique, 2) l'évaluation d'un indice NCI (Non-Covalent Interactions) permettant de décrire les interactions faibles

entre deux molécules et 3) des calculs de type théorie de la fonctionnelle de la densité sur le complexe formé, afin de quantifier l'énergie d'interaction.

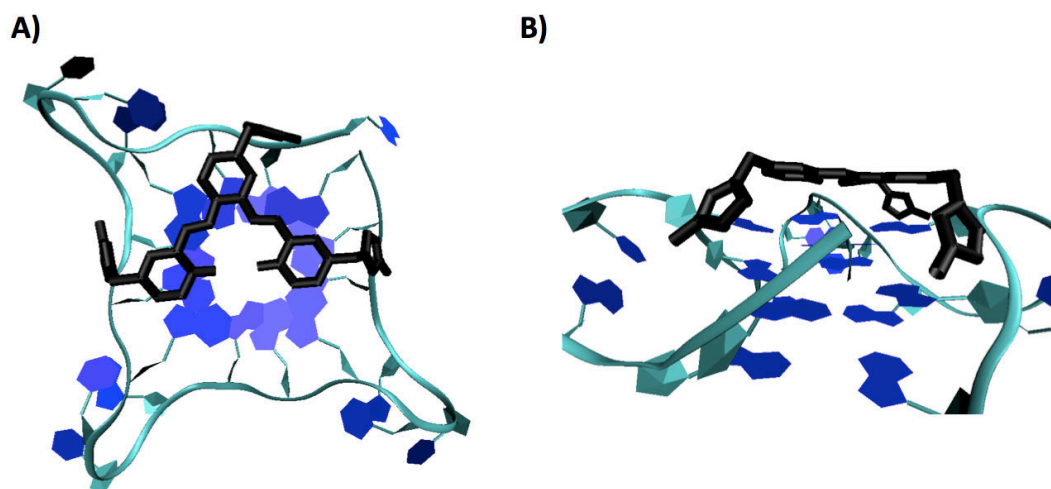


Figure 96 : Position optimale d'interaction entre le complexe 4 et le G-quadruplexe humain par docking. A) Vue du dessus du G-quartet terminal et B) vue de côté.

Afin d'obtenir un aperçu des paramètres structuraux de l'interaction complexe/G-quadruplexe, le docking a été réalisé sur le complexe ayant la meilleure affinité avec le G-quadruplexe : c'est à dire **4**. Les complexes ont été ancrés sur la séquence télomérique humaine cristallisée,⁷⁰ le but étant de trouver une position pour laquelle l'interaction entre les deux entités est maximale (Figure 96). A partir de cette structure et en se limitant à la première couche du G-quadruplexe (G-quartet terminal), des assemblages avec les autres ligands ont été calculés en modifiant le complexe puis en optimisant sa géométrie et le positionnement sur le G-quadruplexe (calculs semi-empiriques) (Figure 97).

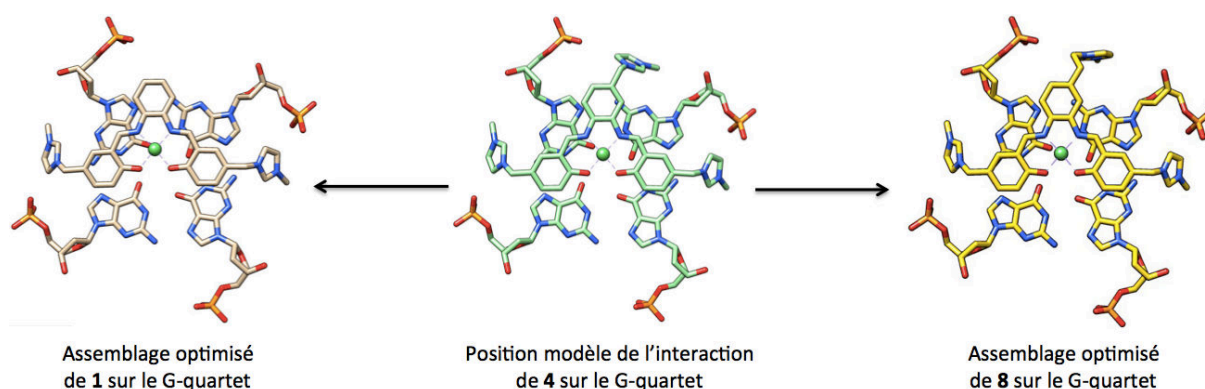


Figure 97 : Assemblage modèle de 4 sur le G-quartet après études de docking (centre) et assemblages de 1 sur le G-quartet (gauche) et de 8 sur le G-quartet (droite) après modification de l'assemblage et optimisation.

Par la suite, les surfaces NCI³⁸⁰ ont été examinées sur ces géométries afin de visualiser les différents types d'interactions complexes/quadruplexe mis en jeu. Rappelons qu'un code couleur arbitraire a été choisi pour les surfaces NCI : les surfaces représentées en bleu correspondent à des liaisons hydrogènes, les surfaces en vert à des interactions faibles de type Van der Waals (VdW), et les surfaces rouges à des répulsions stériques. Nous nous sommes focalisés sur les deux points suivants, qui ont été décrits précédemment comme influençant de manière significative l'affinité des complexes salphen pour le G-quadruplexe : le nombre et la longueur des chaînes latérales sur la structure salphen.

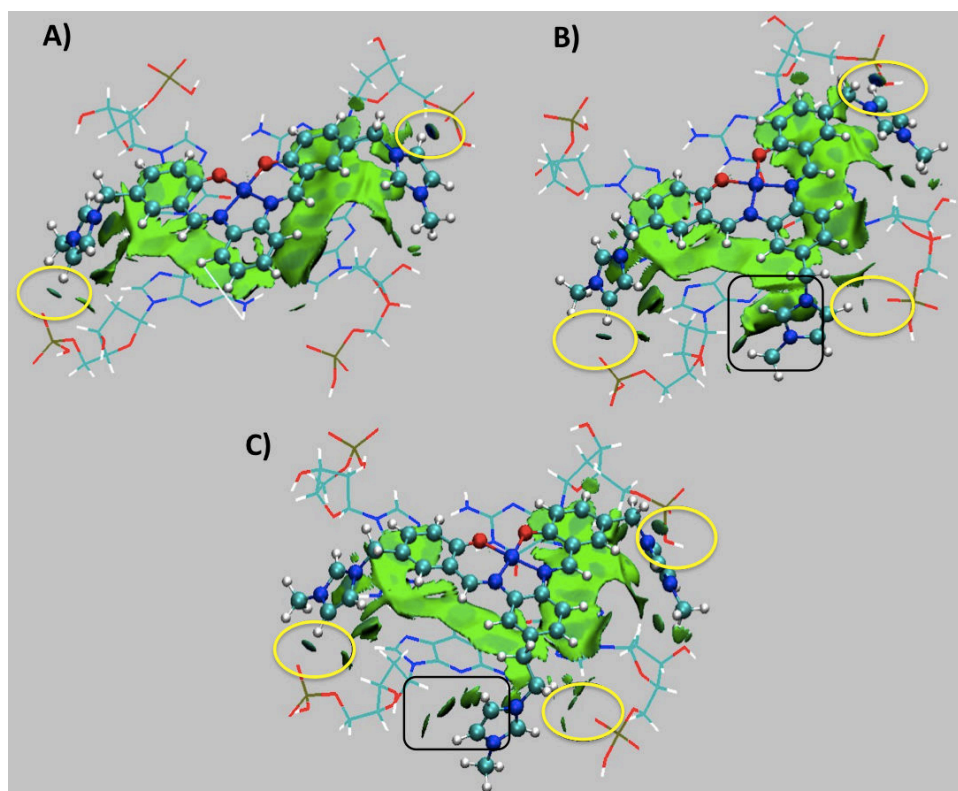


Figure 98 : Surfaces NCI et assemblages formés entre le G-quartet terminal et A) le complexe 1, B) le complexe 4 et C) le complexe 8.

Nous avons pris comme point de départ le complexe **1** qui possède deux chaînes latérales alkyl-imidazolium courtes.

La Figure 98-A montre le système formé entre le complexe **1** et le quadruplexe avec les surfaces NCI. On observe un bon recouvrement entre le squelette aromatique de **1** et les guanines du quadruplexe ; le bassin vert traduit des interactions π - π stabilisantes. Les deux chaînes latérales sont insérées dans les sillons opposés du G-quadruplexe et de nouvelles interactions de VdW apparaissent entre le groupement imidazolium et la paire d'électrons non

³⁸⁰ Contreras-García, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J.-P.; Beratan, D. N.; Yang, W. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, 7, 625–632.

liante d'une guanine, augmentant l'interaction avec le G-quadruplexe. Enfin, il existe une zone de forte interaction électrostatique entre la chaîne latérale cationique et un atome d'oxygène d'un phosphate du squelette du quadruplexe. Cette interaction est mise en évidence par un cercle jaune sur la figure 98-A.

Par la suite, le complexe **4** qui contient une troisième chaîne latérale alkyle-imidazolium sur l'espaceur diaminobenzène a été examiné. La surface NCI observée (figure 98-B) est similaire à celle obtenue pour **1**, avec des interactions supplémentaires (aussi bien électrostatiques que de VdW) dues à l'insertion de la troisième chaîne latérale dans un autre sillon.

Finalement, l'influence de la longueur des chaînes latérales a été évaluée par le biais de la surface NCI calculée pour le complexe **8** (Figure 98-C). La taille de la zone qui englobe les interactions de VdW entre le groupement imidazolium et la paire d'électrons non liante d'une guanine diminue pour les chaînes latérales plus longues, ce qui indique une affinité plus faible de **8** pour le G-quadruplexe par rapport à **4**. Cette région est représentée par un rectangle noir sur les figures 98-B et 98-C.

Enfin, de manière à quantifier la force des interactions, des calculs théoriques à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité wB97XD ont été réalisés. Une estimation de l'énergie électronique d'interaction relative a été obtenue en utilisant l'équation suivante :

$$\Delta E = (E_{M4} - E_4) - (E_{Mj} - E_j) \quad (1)$$

où E_{M4} est l'énergie de l'adduit quadruplexe-complexe **4** (le meilleur d'après nos mesures expérimentales), E_{Mj} celle des autres adduits, E_4 l'énergie du complexe **4** et E_j celle des autres complexes.

Complexes	ΔE (kcal.mol ⁻¹) [a]
1	144.9
2	145.2
3	168
4	0 [a]
5	28.9
6	24.3
7	37.6
8	16.3

Tableau 33 : Calculs de l'énergie d'interaction entre le G-quadruplexe et les complexes 1- 8. [a] Le complexe **4** sert de référence.

En comparant l'énergie électronique d'interaction de **4**, **5**, **6** avec **1**, **2**, **3**, (Tableau 33), la contribution de la troisième chaîne alkyl-imidazolium dans l'énergie de liaison est estimée à plus de 110 kcal.mol⁻¹. L'influence de la longueur de la chaîne latérale est plus faible, avec par exemple un ΔE pour **3** qui est seulement plus élevé de 23 kcal.mol⁻¹ par rapport à **1**, ou encore un ΔE pour **7** plus élevé de 21.3 kcal.mol⁻¹ par rapport à **8**. La faible déstabilisation prédite pour les composés ayant des chaînes latérales plus longues découle d'une diminution des interactions de VdW entre le groupement imidazolium et la paire d'électrons non liante des guanines, qui en outre disparaissent pour **3** (longueur de chaîne de trois carbones). De même, une augmentation de la longueur des chaînes latérales sur les composés possédant un troisième bras modifie l'orientation de l'imidazolium et brise les interactions de VdW avec les guanines. La valeur de ΔE calculée pour **5** est par exemple de 28.9 kcal.mol⁻¹ plus élevée que pour **4** (composé de référence). En conclusion, il ressort de cette analyse que la modification des interactions de VdW constitue la clé principale de la variation de l'affinité à l'intérieur de chaque sous-série constituée par **1**, **2**, **3** et **4**, **5**, **6** (Tableau 33).

1.5 Méthode biochimique *in vitro* : TRAP-G4

Une évaluation biochimique des complexes a été effectuée en utilisant une méthode TRAP-G4 décrite dans le Chapitre I, Partie 3.5.5. Elle consiste à mesurer la capacité d'un composé à bloquer l'extension d'une séquence télomérique par la télomérase. Dans cette étude, la présence d'un contrôle interne évaluant l'action non-spécifique sur la Taq polymérase (ITAS) a permis l'évaluation de la sélectivité des complexes pour le G-quadruplexe. Les résultats de ces expériences sont résumés dans le tableau 34.

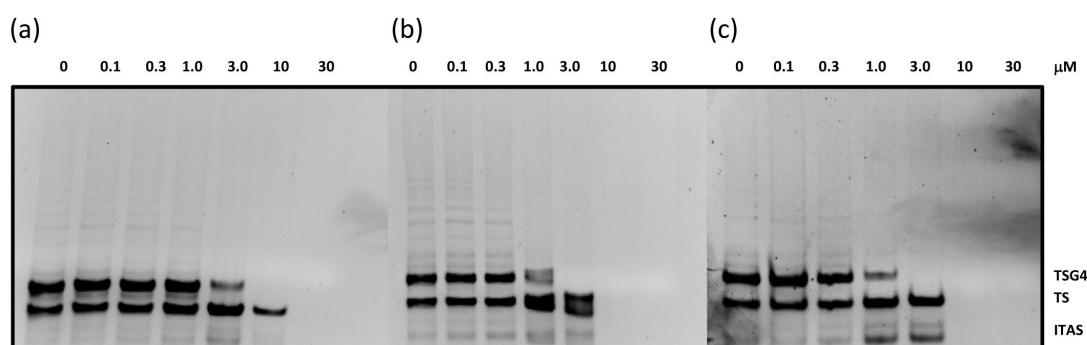


Figure 99 : Inhibition de l'activité de la télomérase par les complexes (a) **1 ; (b) **4** et (c) **8**.** Des concentrations croissantes en complexes (0.1 à 30 μ M) sont ajoutées à 100 ng d'extrait de télomérase dans un test de TRAP-G4. Les positions des produits de PCR de TS, TSG4 et du contrôle interne (ITAS) sont indiquées. Les valeurs d'IC₅₀ correspondent à la concentration nécessaire pour inhiber 50% de l'amplification du fragment TSG4.

L'analyse globale des données biochimiques indique que tous les complexes inhibent efficacement la télomérase *in vitro*, avec des IC_{50} compris entre 0.7 et 3 μ M. Les valeurs d' IC_{50} TRAP des composés **4-8** (0.7 à 1 μ M) sont inférieures à celles des complexes **1-3** (2 - 3 μ M), montrant, comme attendu, que l'introduction d'un troisième substituant alkyl-imidazolium sur le pont diaminobenzène a un impact positif sur la capacité des composés salphen à bloquer l'activité de la télomérase. Ces tests montrent ici que la longueur des chaînes latérales a seulement un effet mineur sur l'inhibition de l'activité de la télomérase : Les valeurs d' IC_{50} TRAP mesurées pour **1**, **2** et **3** sont respectivement de 3, 2 et 2 μ M, alors que celles mesurées pour **4**, **5** et **6** sont de 1, 1 et 0.7 μ M.

Complexes	IC_{50} TRAP (μ M)	Sélectivité TRAP-G4 ^[a]
1	3 $\pm$ 0.35	6
2	2 $\pm$ 0.20	10
3	2 $\pm$ 0.25	10
4	1 $\pm$ 0.15	7
5	1 $\pm$ 0.08	7
6	0.7 $\pm$ 0.03	10
7	0.8 $\pm$ 0.03	7.5
8	0.7 $\pm$ 0.04	10

Tableau 34 : Résultats de la méthode TRAP-G4. [a] Index de sélectivité TRAP-G4 correspondant au rapport IC_{50} ITAS/ IC_{50} TRAP-G4. Les conditions du test sont détaillées en figure 12.

Le rapport IC_{50} ITAS/ IC_{50} TRAP-G4, qui reflète la sélectivité des composés pour l'inhibition de la télomérase, a été calculé. Il se situe dans une gamme de 6 à 10 pour tous les complexes, démontrant ainsi qu'ils sont au moins six fois plus puissant pour bloquer l'activité de la télomérase que pour inhiber la Taq polymérase. Cela démontre bien que les complexes étudiés sont hautement sélectifs vis à vis des G-quadruplexes. Il est intéressant de noter que les composés possédants des chaînes latérales plus longues (**3**, **6** et **8**) présentent un facteur de sélectivité TRAP-G4 plus grand (x10) que les composés avec des chaînes courtes, comme **1** et **4** (de respectivement x6 et x7). De plus, le facteur de sélectivité TRAP-G4 de **1** (x6) est assez comparable à celui de **4** (x7), tandis que ceux de **3** et **6** sont identiques (x10 pour les deux complexes). Ainsi, l'inhibition accrue de l'activité de la télomérase par les complexes salphen portant une troisième chaîne latérale ne modifie pas la sélectivité de ces molécules pour les duplexs d'ADN.

1.6 Conclusion

Les expériences de FRET (par tests de fusion) démontrent que tous les composés interagissent et stabilisent fortement la séquence télomérique humaine (F21T). L'amplitude de la stabilisation est élevée et dépend de la longueur des chaînes latérales des ligands et de leur nombre. En effet, la plus grande stabilisation de F21T a été obtenue sur les complexes possédant les trois chaînes les plus courtes (**4**). Les composés **1-8** se sont révélés être hautement sélectifs pour les G-quadruplexes par rapport au duplex d'ADN. Les $\Delta T_{1/2}$ obtenus pour F21T en milieu Na^+ sont systématiquement inférieurs à ceux mesurés en milieu K^+ , attestant que la force de l'interaction est dépendante de la structure. Les constantes d'interaction ont ensuite été déterminées par SPR et sont en accord avec les résultats de FRET. Les valeurs de K_D pour le duplex d'ADN sont $> 10 \mu\text{M}$ pour la plupart des composés étudiés, alors qu'elles sont dans la gamme de 142 à 1990 nM pour les modèles de G-quadruplexes. L'ordre des K_D montre que la plus haute affinité est atteinte avec les complexes à trois chaînes courtes, avec les K_D les plus faibles pour **4** et **8** (141 - 515 nM).

Les études de modélisation moléculaire réalisées sur la séquence du télomère humain, ont confirmé que les cycles aromatiques des complexes sont impliqués dans des interactions π - π avec les guanines de la tétrade et que les chaînes latérales en *para* du phénol sont insérées dans des sillons opposés. Cette particularité géométrique permet l'établissement d'interactions stables de VdW entre le groupement imidazolium et la paire d'électrons non liante des guanines. Le positionnement des chaînes latérales dans des sillons opposés plutôt que dans des sillons adjacents, contraste avec le mode de liaison des complexes de salphen précédemment rapporté par Neidle *et al.*^{230,235} Cela montre que la discrimination entre une insertion des chaînes latérales dans des sillons opposés *vs.* adjacents peut être obtenue grâce à une substitution appropriée (*para vs. méta*) sur le squelette salphen. L'incorporation d'une troisième chaîne sur le pont diaminobenzène (complexes **4-8**) ajoute de nouvelles interactions de VdW et électrostatiques, améliorant ainsi l'affinité.

Enfin, tous les composés inhibent la télomérase *in vitro* avec des valeurs d'IC₅₀ TRAP dans la gamme de 0.7 à 3 μM . Les valeurs les plus faibles correspondent aux complexes **4** et **8** (0.7 - 1 μM), qui contiennent trois point d'ancrages.

Partie 2. Salen de nickel fonctionnalisés en ortho et méta

2.1 Conception des composés

Dans cette deuxième partie, nous nous sommes intéressés à des complexes salphen de Ni^{II} fonctionnalisés en positions *ortho* et *méta* du phénol par des chaînes alkyl-imidazolium. La synthèse de ces molécules est motivée par le positionnement potentiellement différent des chaînes alkyl-imidazolium dans les sillons du G-quadruplexe selon qu'elles soient placées en *ortho*, *méta* ou *para* du phénol. Cela peut impliquer des interactions différentes (avec les sillons ou les boucles du G-quadruplexes) et plus ou moins importante selon le positionnement. De plus, les composés comportant les chaînes en positions *méta* serviront de référence pour comparer nos complexes à ceux publiés dans la littérature par Neidle *et al.*^{230,235} Dans le cas de composés dans lesquels les chaînes sont branchées en *ortho*, les deux groupements imidazoliums semblent trop proches pour s'insérer efficacement dans deux sillons distincts des G-quadruplexes. On pourrait ainsi évaluer la particularité de ces chaînes à interagir avec les boucles du quadruplexe.

Nous avons vu précédemment (Partie 1) que les composés à chaînes courtes interagissent plus fortement avec les G-quadruplexes ; pour cette raison nous avons décliné ces deux nouvelles familles avec des chaînes alkyles composées de un ou deux carbones seulement (Figure 100).

Dans les deux cas, l'influence d'un troisième bras localisé sur le pont diaminobenzène sera évalué, comme pour les composés décrits au chapitre 3, Partie 1.

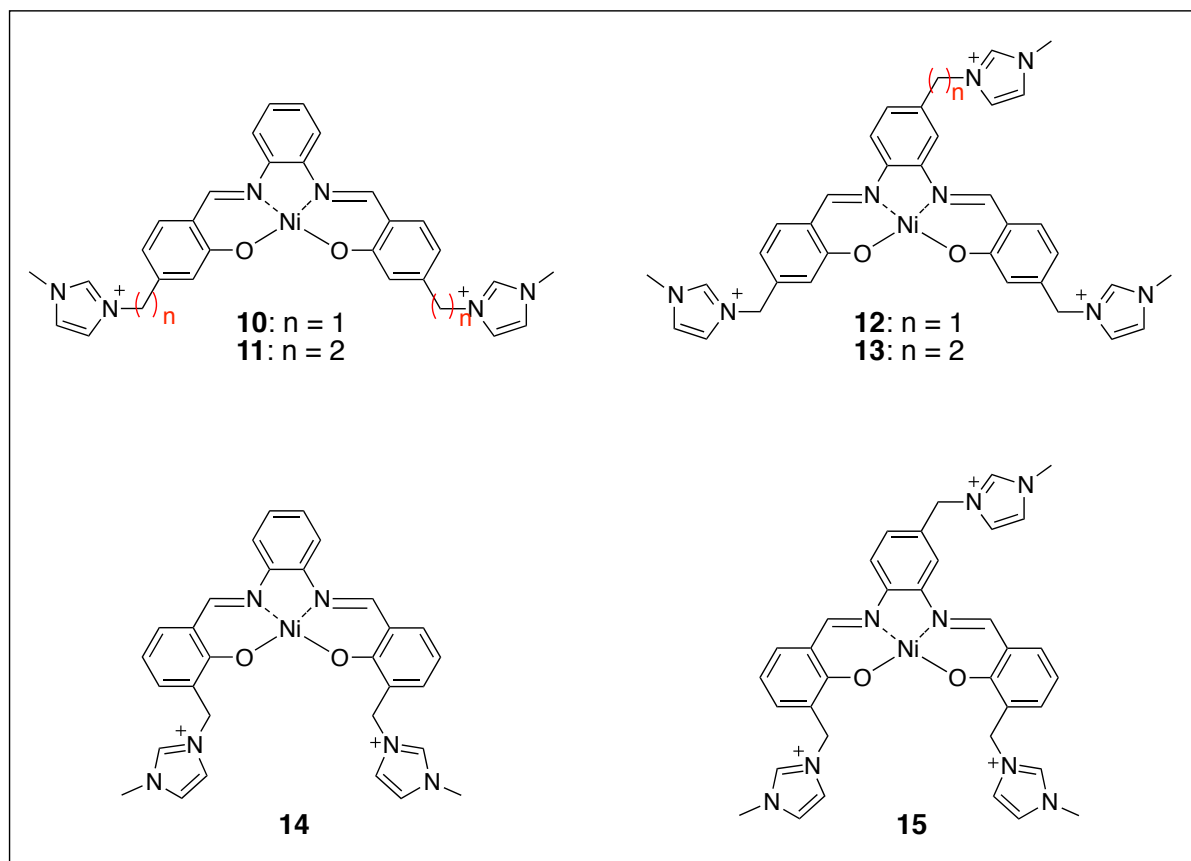


Figure 100 : Structures des complexes salen de Ni^{II} fonctionnalisés en *méta* (10-13) et en *ortho* (14-15) du phénol.

2.2 Synthèse des composés

2.2.1 Synthèse des complexes

Les complexes **10**, **11** et **14** ont été synthétisés de la même façon que pour la série fonctionnalisée en *para* du phénol : la réaction implique une condensation de deux équivalents du sel 3-(4-formylhydroxyphenalkyl)-1-méthyl-1*H*-imidazolium (**10**, **11**) ou 3-(3-formyl-2-hydroxyphenalkyl)-1-méthyl-1*H*-imidazolium (**14**) avec un équivalent de 1,2-diaminobenzène. Les complexes **12**, **13** et **15** ont été synthétisés de façon similaire à partir du bromure de 3-(3,4-diamino-benzyl)-1-méthyl-1*H*-imidazolium ou du bromure de 3-(3,4-diamino-phenéthyl)-1-méthyl-1*H*-imidazolium, à la place du 1,2-diaminobenzène. Les composés ont été isolés sous forme de solides foncés hygroscopiques avec des rendements compris entre 38 et 74%.

La synthèse des précurseurs phénylènediamine a été décrite dans la partie précédente (composés **IIIc** et **IVf**).

2.2.2 Synthèse des syntons salicylaldehydes fonctionnalisés en *méta*

La synthèse du (4-hydroxyméthyl)salicylaldehyde **Va** a été décrite précédemment par l'équipe de M. North.³⁸¹ Ainsi, le 3-(hydroxyméthyl)phénol commercial est formylé sélectivement par réaction avec le *p*-formaldéhyde en présence de chlorure d'étain(IV) et de tri-*n*-butylamine (Schéma 40). Dans ces conditions, le composé **Va** est isolé avec un rendement de 16% puis est traité par le chlorure de thionyle pour aboutir au 4-(chlorométhyl)salicylaldehyde **Vb**. Le précurseur 4-[(*N*-méthylimidazolium)méthyl]salicylaldehyde **Vc** est préparé par substitution nucléophile de **Vb** avec le *N*-méthylimidazole (Schéma 40).

Pour accéder au précurseur 4-[(*N*-méthylimidazolium)-éthyl]salicylaldehyde **VIc**, l'étape de formylation a dû être réalisée après avoir préalablement halogéné le 3-(2-hydroxyéthyl)phénol par l'acide iodhydrique. Le dérivé **VIa** alors obtenu est finalement mis en réaction avec le *N*-méthylimidazole pour conduire au composé **VIc** désiré (Schéma 40).

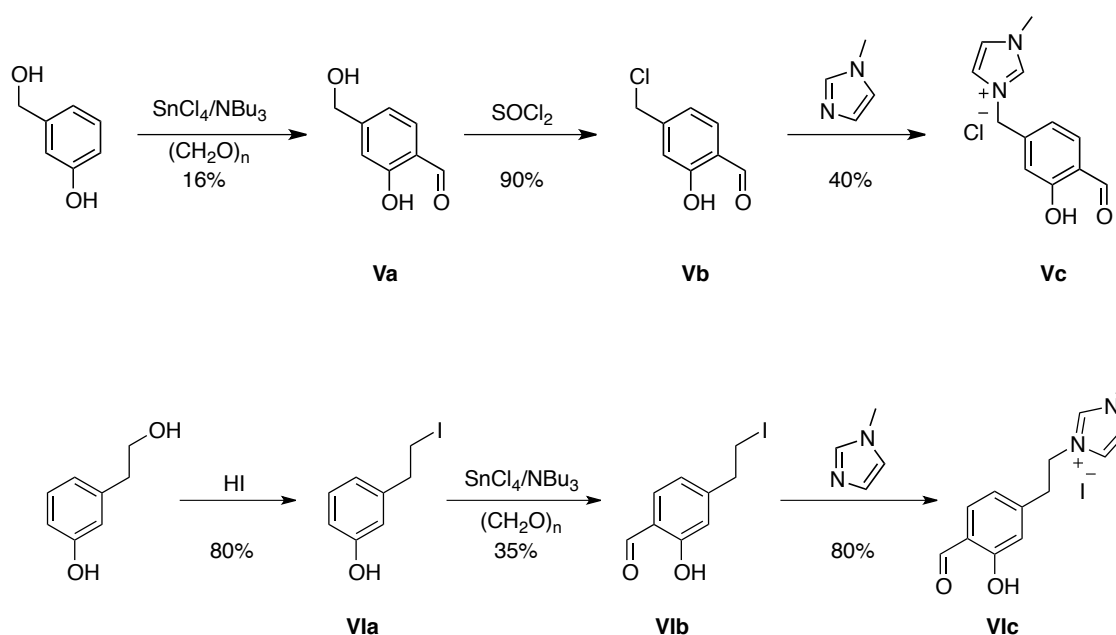


Schéma 40 : Voies de synthèse des précurseurs salicylaldehydes **Vc** et **VIc**.

³⁸¹ Achard, T. R. J.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; North, M. *Tetrahedron* **2012**, 68, 133–144.

2.2.3 Synthèse des syntons salicylaldéhydes fonctionnalisés en *ortho*

La synthèse du précurseur salicylaldéhyde **VIIg** et réalisée en sept étapes à partir du 2,6-diméthylphénol (Schéma 41).

Le composé **VIIc** est synthétisé à partir du 2,6-diméthylphénol selon une adaptation de la méthode décrite par Feringa et al.³⁸² : après protection du phénol par acétylation, **VIIa** subit une bromation de Wohl-Ziegler dans CCl_4 en présence de NBS et de peroxyde de benzoyle, pour donner **VIIb** avec un rendement de 87%. Le dialdéhyde **VIIc** est ensuite obtenu avec un rendement moyen de 37% après hydrolyse du tétrabromure et déprotection du phénol en une seule étape, grâce à l'utilisation de HMTA dans un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$. **VIIc** est ensuite totalement réduit par NaBH_4 en **VIIId**. La monooxydation d'une des deux fonctions alcool benzylique de **VIIId** a lieu en présence de trois équivalents de MnO_2 dans le toluène, ce qui permet de diminuer le potentiel d'oxydation de l'espèce Mn^{IV} et donne le composé 2-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)benzaldéhyde **VIIe** qui est alors bromé dans HBr à 48% pour aboutir à **VIIIf**. Enfin, le bromure de 3-[(3-formyl-2-hydroxyphényl)méthyl]-1-méthyl-1*H*-imidazolium **VIIg** est obtenu par substitution nucléophile à partir de **VIIIf** et de *N*-méthylimidazole.

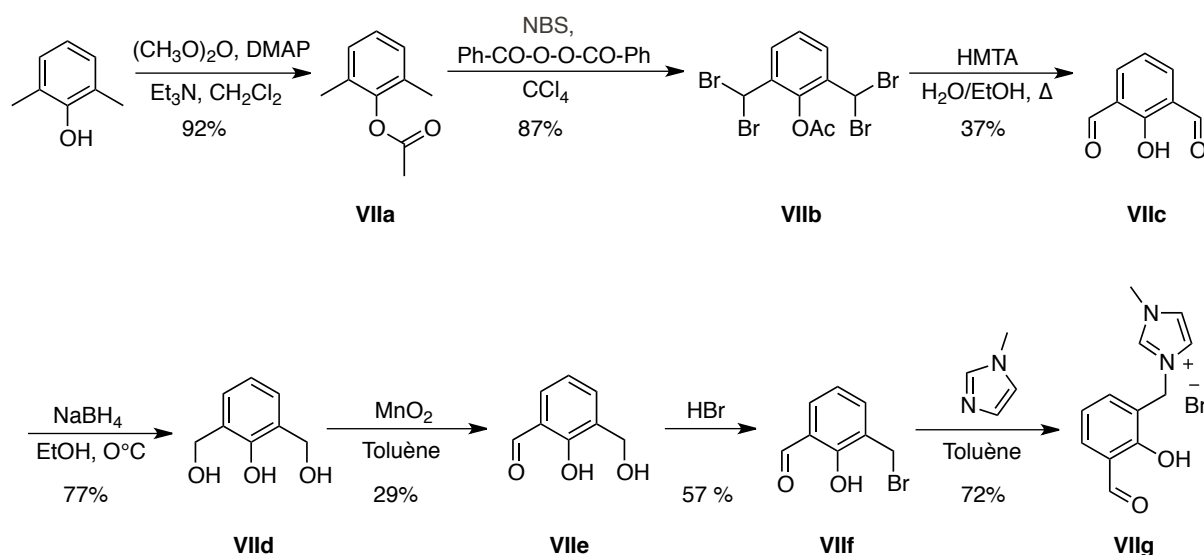


Schéma 41 : Voie de synthèse des précurseurs salicylaldéhydes **VIIg** et **VIIc**.

³⁸² Zondervan, C.; van den Beuken, E. K.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Feringa, B. L. *Tet. Lett.* **1997**, 38, 3111–3114.

2.3 Spectroscopie de fluorescence (FRET) par tests de fusion

La méthode FRET de fusion à partir de la séquence F21T (ADN télomérique humain) a été utilisée pour évaluer les performances d'interactions des complexes salphen-Ni^{II} **10** à **15**. Tous les complexes induisent une stabilisation contre la dénaturation thermique (Figure 101) montrant qu'ils interagissent avec la séquence télomérique humaine. On obtient des $\Delta T_{1/2}$ s'échelonnant de ≈ 9 à 30 °C. De plus, la concentration des composés dans cette expérience est la même que pour les composés **1-8** ($0.5 \mu\text{M}$ soit deux fois plus faible que celle généralement utilisée dans les tests FRET) ce qui démontre leur grande efficacité. On peut voir que la famille « *para* » (composés **8** et **4**) se distingue des deux autres (Figure 101) par des $\Delta T_{1/2}$ bien supérieurs.

La même expérience en remplaçant K⁺ par Na⁺ montre que la stabilisation dépend du cation : le $\Delta T_{1/2}$ est toujours plus faibles dans le milieu Na⁺, suggérant que la stabilisation du G-quadruplexe par les composés (**10-15**), dépend aussi de sa topologie.

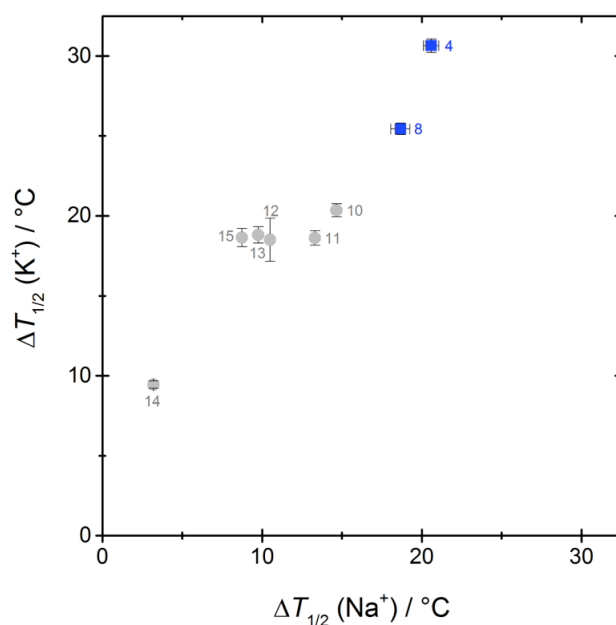


Figure 101 : Stabilisation thermique G-quadruplexe télomérique humain F21T ($\Delta T_{1/2}$) par les complexes **10-15** (gris) et **4** et **8** (en bleu) en solution tampon contenant 10 mM K^+ (+ 90 mM Li^+) vs. leur $\Delta T_{1/2}$ correspondant en solution tampon contenant 100 mM Na^+

Dans la famille « *méta* » on peut voir que les quatre composés **10-13** présentent des valeurs $\Delta T_{1/2}$ très proches les unes des autres, avoisinant les $18-20$ °C. Cela montre que dans cette famille, l'ajout d'un troisième bras et la longueur des chaînes latérales n'ont pas d'influence significative sur la stabilisation du quadruplexe. En revanche, pour les deux composés « *ortho* » (**14-15**), on retrouve le même comportement que pour la famille

« *para* » : un troisième point d'ancrage sur le pont diaminobenzène augmente l'affinité du composé pour le G-quadruplexe humain ($\Delta T_{1/2}$ (**15**) > $\Delta T_{1/2}$ (**14**)).

Lorsque l'on compare les composés **4**, **12** et **15** (qui possèdent tous trois chaînes latérales méthyl-imidazolium), on constate que le complexe fonctionnalisé en *para* est plus affin que les deux autres : $\Delta T_{1/2}$ (**4**) >> $\Delta T_{1/2}$ (**12**) = $\Delta T_{1/2}$ (**15**) (Figure 101). Le positionnement des chaînes latérales a donc un réel effet sur l'affinité pour le G-quadruplexe.

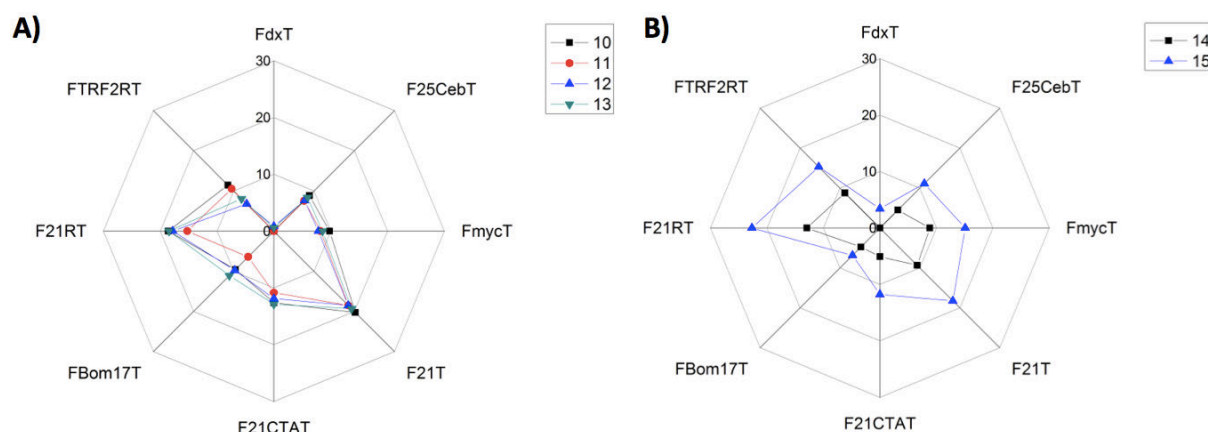


Figure 102 : Profil de sélectivité structurelle par représentation des stabilisations thermiques $\Delta T_{1/2}$ induites par les composés A) 10-13 et B) 14-15 sur huit séquences d'oligonucléotides qui adoptent différents repliements. Les informations détaillées relatives au repliement des séquences sont fournies dans le tableau 2.

Afin d'évaluer la sélectivité des complexes pour certaines topologies de G-quadruplexes, les $\Delta T_{1/2}$ des complexes **10-15** ont été mesurées sur un ensemble de sept séquences de quadruplexes et d'un duplex d'ADN (Tableau 31 - Partie 1). Ces résultats sont représentés sur la figure 102. On peut déduire de ces expériences que les six complexes interagissent avec les quadruplexes. La stabilisation observée pour le duplex (FdxT) est en effet beaucoup plus faible que pour n'importe lequel des quadruplexes utilisés. Ils ont donc en outre une grande sélectivité pour les quadruplexes par rapport au duplex d'ADN.

Aucune discrimination directe n'est évidente entre les différentes topologies de quadruplexes testés (parallèles, antiparallèles ou 3+1) comme c'était déjà le cas pour les composés branchés en *ortho*. Cependant, les valeurs de $\Delta T_{1/2}$ mesurées avec les sept quadruplexes sont différentes, ce qui tend à confirmer que l'amplitude de la stabilisation induite par les composés est dépendante de la structure. On remarque d'ailleurs un comportement global similaire pour les trois familles « *ortho* », « *méta* » et « *para* » (Figure

103) avec notamment une meilleure stabilisation du G-quadruplexe télomérique humain (F21T), sa variante F21RT et une stabilisation moindre de FTRF2RT.

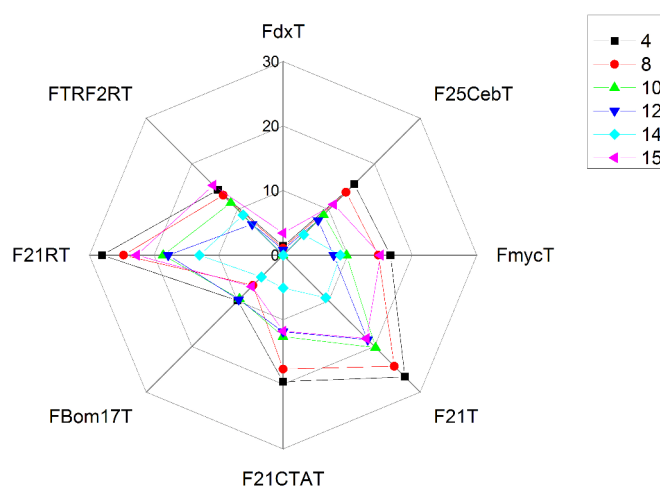


Figure 103 : Profil de sélectivité structurelle par représentation des stabilisations thermiques $\Delta T_{1/2}$ induites par les composés 4, 8, 10, 12, 14 et 15 sur huit séquences d'oligonucléotides qui adoptent différentes topologies. Les informations détaillées relatives au repliement des séquences sont fournies dans le tableau 2.

2.4 Résonance plasmonique de surface (SPR)

Les constantes thermodynamiques d'interaction entre les complexes **10-15** et les G-quadruplexes et/ou duplex d'ADN ont été mesurées par SPR. Les sensorgrammes des complexes **10** et **15** sont présentés dans la figure 104. Rappelons que les quatre pistes de la puce utilisée sont fonctionnalisées différemment : 1) référence (pas de fonctionnalisation), 2) G-quadruplexe intermoléculaire (**A**) (en conformation parallèle), 3) G-quadruplexe intramoléculaire (**B**) (en conformation antiparallèle) et 4) duplex d'ADN (**C**).

Les composés **10-13** présentent tous une forte affinité pour les G-quadruplexes inter- (**A**) et intramoléculaire (**B**) avec des K_D allant de 200 à 1350 nM. Ces valeurs sont du même ordre de grandeur que celles mesurées pour les composés **1-8**. Les complexes **10-13** sont de plus très sélectifs vis à vis du quadruplexe par rapport au duplex d'ADN (**C**). Les constantes de dissociation pour le duplex d'ADN n'ont d'ailleurs pas pu être déterminées car les constantes d'affinité étaient en dehors des limites accessibles par l'instrument ($> 10 \mu\text{M}$).

Complexes	G-quadruplexe intermoléculaire A	G-quadruplexe intramoléculaire B	Duplex d'ADN C	Index G4-BMI ^[b]
10	244±25	1350±110	n. d. ^[a]	5.5
11	603±60	453±40	n. d. ^[a]	0.7
12	390±140	885±85	n. d. ^[a]	2.3
13	239±125	627±60	n. d. ^[a]	2.6
14	660±70	236±25	1320±3	0.3
15	8.8±0.5	59.8±5	1830±175	6.8
4	209±20	515±50	n. d. ^[a]	2.5
8	142±15	372±40	4130±400	2.6

Tableau 35 : Paramètres thermodynamiques de l'interaction des complexes 10-15 avec des structures quadruplexes ou duplex de l'ADN. K_D en nM. [a] n.d. = non déterminée : ($K_D > 10 \mu\text{M}$). [b] G4-BMI : G4 Binding Mode Index.

L'augmentation de la longueur des chaînes latérales en *méta* du phénol induit une perte de l'affinité ($K_D = 244$ nM pour **10** et 603 nM pour **11**) dans le cas du modèle de G-quadruplexe intermoléculaire (**A**). La tendance est inversée pour le G-quadruplexe intramoléculaire (**B**). Le fait d'augmenter la longueur de la chaîne alkyle-imidazolium sur l'espaceur diaminobenzène, va avoir moins d'influence sur l'affinité pour les deux topologies **A** et **B**, comme cela fut observé pour **4** et **8**. Il est intéressant de noter que pour cette famille, contrairement à celle « *para* », le fait d'ajouter un troisième point d'ancrage (**10**, **11** vs. **12**, **13**) ne conduit pas à une nette augmentation de l'affinité pour les deux topologies. Cela peut être dû au placement différent du complexe sur le G-quadruplexe induit par la position *méta*. Les valeurs de G4-BMI obtenues pour les complexes **10-13** sont comprises entre 0.7 - 5.5 (Tableau 35). Les composés **12** et **13** présentent des valeurs de G4-BMI (2.3 - 2.6) très similaires à celles de **4** et **8** (2.5 - 2.6), indiquant que l'interaction avec le G-quadruplexe se fait à la fois par π -stacking sur la tétrade et par interactions électrostatiques avec les sillons. Le complexe **10** présente une valeur de G4-BMI plus élevée (5.5), ce qui pourrait indiquer une interaction préférentielle par π -stacking. Enfin, le complexe **11** présente un G4-BMI de 0.7 qui indiquerait que ce composé interagit efficacement avec les boucles du quadruplexe (Chapitre I, Partie 3.5.3).

On peut donc dire que cette série de composés « *méta* » présente une excellente affinité pour les G-quadruplexes inter- et intramoléculaires, avec peu de variation de K_D dans la famille. Cet effet contraste avec ce qui fut observé dans la famille « *para* », faisant de ces composés d'excellents candidats à des fins de marquage (par des biotines, fluorophores, nitroxydes...) pour leur localisation cellulaire.

La famille « *ortho* » est celle qui présente les K_D (Tableau 35) les plus faibles à la fois sur le G-quadruplexes inter- et intramoléculaires. Les K_D mesurés pour le composé **15** sont respectivement de 8.8 et 59.8 nM, avec un K_D pour le duplex d'ADN de 1.83 μ M. La sélectivité quadruplexe vs. duplex, définie comme le rapport des K_D est supérieure à 200 pour le composé **15**, tout comme l'affinité pour les G-quadruplexes.

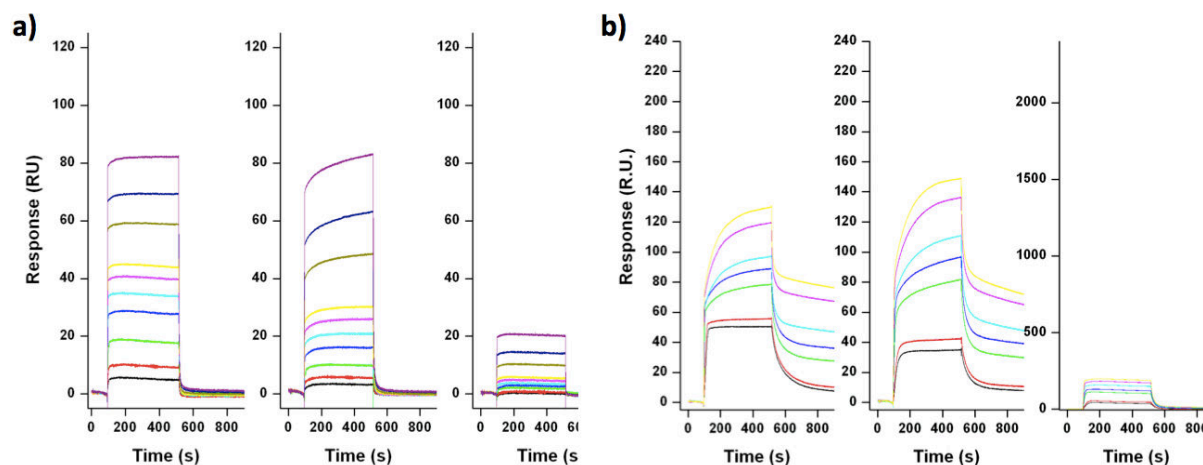


Figure 104 : Sensorgrammes des complexes a) 10, et b) 15 en interaction avec de gauche à droite : un mime de G-quadruplexe intermoléculaire (A) (en conformation parallèle), un mime de G-quadruplexe intramoléculaire (B) (en conformation antiparallèle) et un duplex d'ADN (C). La concentration en complexe varie de 50 nM (courbe la plus basse) à 500 nM (courbe la plus haute) pour le complexe 10 ; et de 25 nM (courbe la plus basse) à 750 nM (courbe la plus haute) pour le complexe 15.

Le fait que les K_D soient largement supérieurs pour **14** par rapport à **15** montre que l'ajout d'un troisième bras alkyle-imidazolium sur le pont diaminobenzène induit une forte augmentation de l'interaction avec les G-quadruplexes, et ce pour les deux topologies de G-quadruplexes. Ce comportement rappelle celui observé pour la famille « *para* ». De plus, si on prend l'exemple du G-quadruplexe intermoléculaire, les K_D des composés **14** (qui possède deux bras) et **15** (qui possède trois bras), sont respectivement de 236 et 8.8 nM. L'ajout du troisième bras multiplie par 25 l'affinité avec le G-quadruplexe. Si on effectue la même comparaison dans le cas du G-quadruplexe intramoléculaire, l'affinité n'est multipliée que par quatre. Cela montre un certain degré de sélectivité entre les différentes topologies de quadruplexes qui est par ailleurs reflétée par le G4-BMI.

Le complexe **15** présente la valeur de G4-BMI la plus élevée des complexes testés puisqu'elle atteint 6. Ceci indique une interaction de π -stacking très importante avec la tétrade comme c'était le cas pour **10**. Cela montre que le fait de ne posséder que deux chaînes latérales pour les familles « *méta* » et « *ortho* » favorise largement ce type d'interaction. Le complexe **14** quant à lui présente un G4-BMI de 0.3 (meilleure affinité avec A) qui est le plus faible de la

série. Il est sensiblement plus faible que pour le composé **11** (0.7) et indique une nette préférence à interagir avec les boucles du quadruplexe (Chapitre I, Partie 3.5.3).

2.5 Etudes théoriques

L'étude théorique des différents modes d'interaction entre les complexes étudiés et le G-quadruplexe télomérique humain, a été réalisée selon le même protocole que pour la famille des complexes fonctionnalisés en *para* (Partie 1.4) (Coll. H. Jamet). Dans cette étude nous avons choisi de comparer les trois complexes les plus affins pour les G-quadruplexes des trois différentes familles à savoir : **4**, **12** et **15**.

Des études de docking ont été réalisées sur ces trois composés et les positions optimales d'interaction des complexes avec le G-quadruplexe télomérique humain sont représentées dans la Figure 105. Dans les trois cas le complexe se positionne sur la tétrade. La position des chaînes latérales diffère cependant d'un composé à l'autre.

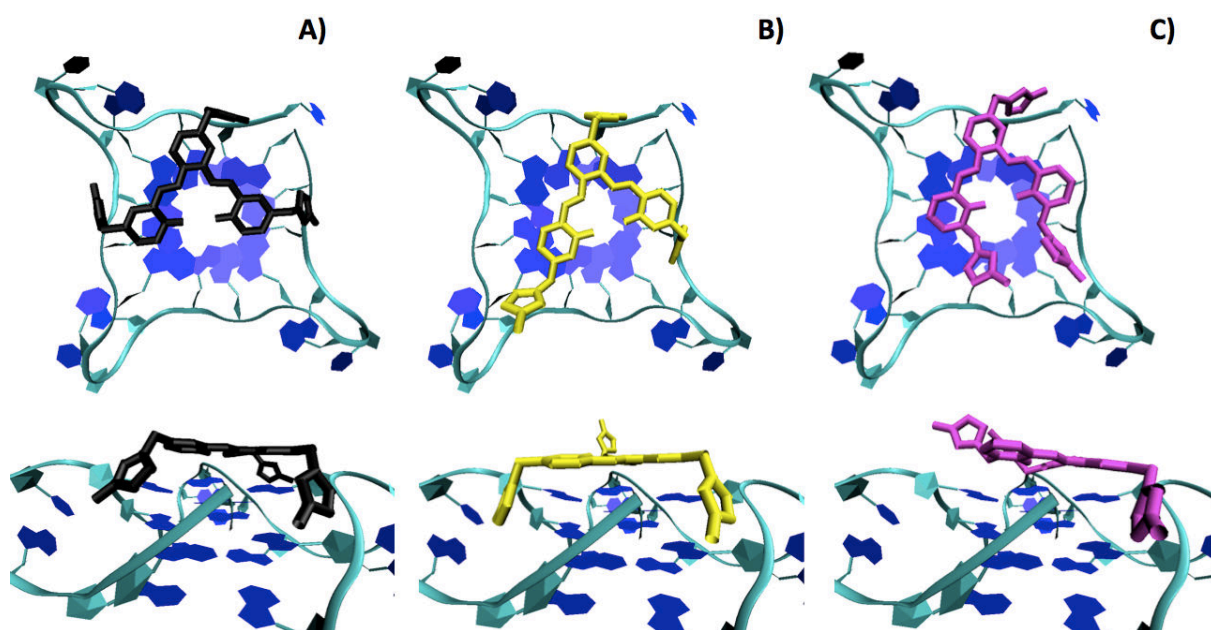


Figure 105 : Position optimale d'interaction entre le complexe A) **4**, B) **12** et C) **15** et le G-quadruplexe humain par docking. Vue du dessus du G-quartet terminal et vue de côté.

Pour le complexe **4** on rappelle que les trois chaînes latérales s'insèrent dans trois sillons voisins, et que le métal est parfaitement aligné avec le canal central du quadruplexe (Figure 105-A). Dans le cas du complexe **12** le centre métallique est déplacé par rapport au canal central et seulement deux chaînes latérales (une en *méta* d'un phénol et l'autre sur le pont

imidazolium) interagissent avec des sillons adjacents. La troisième chaîne interagit avec un phosphate de la boucle du G-quadruplexe (Figure 105-B). Le complexe **15** présente un mode d'interaction original. Une seule chaîne (celle du pont) s'insère dans un sillon. Les deux autres interagissent avec les phosphates de la boucle du quadruplexe (Figure 105-C).

Par la suite, les surfaces NCI ont été examinées afin de visualiser les différents types d'interactions complexes/quadruplexe mises en jeu. Le code couleur arbitraire choisi pour les surfaces NCI est rappelé dans la légende de la figure 106.

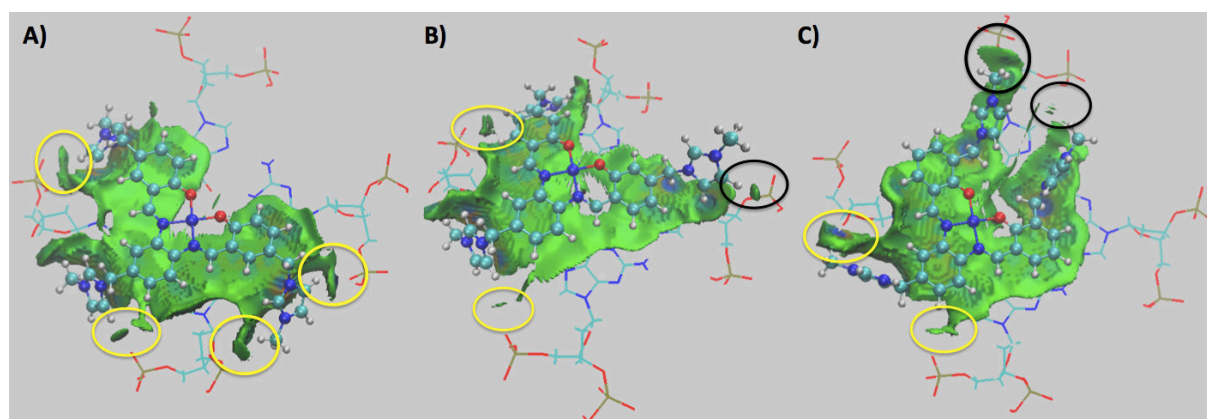


Figure 106 : Surfaces NCI et assemblages formés entre le G-quartet terminal et A) le complexe **4**, B) le complexe **12** et C) le complexe **15**. Zone bleu : liaisons hydrogènes, zone verte : interactions faibles de type Van der Waals (VdW), zone rouge : répulsions stériques, cercles jaunes et noirs : interactions électrostatiques.

On observe dans les trois cas un bon recouvrement entre le squelette aromatique des complexes **4**, **12** et **15** et les guanines du quadruplexe ; le bassin vert traduit des interactions π - π stabilisantes (Figure 106). Comme on l'a vu dans la partie précédente, les trois chaînes latérales du complexe **4** sont insérées dans les sillons voisins du G-quadruplexe, les trois groupements imidazolium interagissent *via* des interactions VdW avec la paire d'électrons non liante d'une guanine et des interactions ioniques s'établissent entre la chaîne latérale cationique et des groupements phosphates du quadruplexe. On dénombre dans ce cas quatre liaisons électrostatiques importantes représentées par les cercles jaunes (Figure 106-A). Pour le complexe **12**, on retrouve des interactions de VdW liées aux deux groupements imidazolium placés dans les sillons et trois liaisons électrostatiques avec des phosphates du G-quadruplexe (cercles jaunes et noirs, figure 106-B). Pour le composé **15** on observe une interaction de VdW entre un seul groupement imidazolium localisé dans un sillon et la paire d'électrons non liante d'une guanine. On remarque également la présence de quatre liaisons électrostatiques entre les groupements imidazolium et des phosphates du quadruplexe (cercles jaunes et noirs, figure 106-C).

Avec le même type de calculs menés pour la famille « *para* », la quantification de ces interactions a été obtenue et est présentée dans le tableau 36. Le complexe **4** est pris comme référence. La valeur de ΔE calculée pour **12** est plus élevée de 51 kcal.mol⁻¹ par rapport à **4**, révélant ainsi une interaction plus faible de ce composé avec le G-quadruplexe. Au contraire, le composé **15** possède un ΔE de 14 kcal.mol⁻¹ par rapport à **4**. Cette valeur indique donc une meilleure interaction de **15** avec le quadruplexe. Cette tendance est en très bon accord avec les résultats obtenus par SPR, à savoir $K_D = \mathbf{15} < \mathbf{4} < \mathbf{10}$.

Complexes	ΔE (kcal.mol ⁻¹) ^[a]
4	0 ^[a]
12	51
15	- 14

Tableau 36 : Calculs de l'énergie d'interaction entre le G-quadruplexe et les complexes **4**, **12** et **15**. [a] Le complexe **4** sert de référence.

En conclusion, on a vu que les trois complexes **4**, **12** et **15** se lient au quadruplexe et présentent le même type d'interactions : π -stacking, VdW (entre un imidazolium et la paire d'électrons non liante d'une guanine) et électrostatiques. Selon la position *ortho*/*méta*/*para*, les chaînes latérales vont s'orienter différemment afin d'optimiser ces différentes interactions. Pour le composé **15**, qui présente la meilleure interaction avec le G-quadruplexe, c'est l'interaction électrostatique avec les phosphates qui prédomine. Dans les complexes **4** et **12**, c'est un ensemble d'interactions de VdW et ioniques.

2.6 Etude biochimique *in vitro* : TRAP-G4

La même méthode de TRAP-G4 que pour la série en *para* a été utilisée pour évaluer l'activité biologique de ces deux nouvelles familles « *ortho* » et « *méta* ». Les valeurs d'IC₅₀ et de sélectivité TRAP-G4 des complexes **10-15** sont présentées dans le tableau 37 ainsi que celles des complexes **4** et **8**, qui servent de référence pour la famille « *para* ».

Tous les complexes inhibent efficacement la télomérase *in vitro*, avec des IC₅₀ inférieurs à 2 μ M et une bonne sélectivité pour le G-quadruplexe par rapport à la Taq polymérase. Concernant la famille « *méta* », les complexes **10-13** arborent des valeurs très proches (IC₅₀ TRAP $\sim$ 2 μ M et sélectivité TRAP-G4 $\sim$ 5). Cette faible différence est en accord avec les résultats de FRET et SPR pour ces composés. Le complexe **13** est celui qui

montre l'IC₅₀ TRAP (1 μ M) le plus faible de la série « *méta* » ainsi que la meilleure sélectivité (Tableau 37). Ces valeurs sont par ailleurs comparables à celles obtenues pour les composés « *ortho* ».

Complexes	IC ₅₀ TRAP (μ M)	Sélectivité TRAP-G4 ^[a]
10	2	3.5
11	2	4
12	2	5
13	1	8
14	0.7	10
15	0.03	25
4	0.8	7.5
8	0.7	10

Tableau 37 : Résultats de la méthode TRAP-G4. [a] Index de sélectivité TRAP-G4 correspondant au rapport IC₅₀ ITAS/IC₅₀ TRAP-G4. Les conditions du test sont détaillées en figure 10.

Le complexe **14** montre un IC₅₀ TRAP de 0.7 μ M avec une sélectivité de 10, équivalents aux valeurs des meilleurs composés de la famille « *para* » (IC₅₀ TRAP à 0.7-0.8 μ M ; TRAP-G4 de 7.5-10). Le composé **15** se démarque de tous les autres : En effet, il possède un IC₅₀ TRAP-G4 de 30 nM qui se trouve inférieure à celle du composé **BRACO-19** (IC₅₀ TRAP de 110 nM) (Chapitre I, Partie 3.4.3.2) qui fait office de référence pour l'interaction avec le G-quadruplexe.²²⁰ De plus, sa sélectivité TRAP-G4 est de 25, ce qui signifie qu'il est 25 fois plus efficace pour bloquer l'activité de la télomérase que pour inhiber la Taq polymérase. Ce composé est le complexe salen le plus efficace décrit à ce jour pour inhiber la télomérase. Des études de cytotoxicité sont actuellement en cours sur cette famille « *ortho* ».

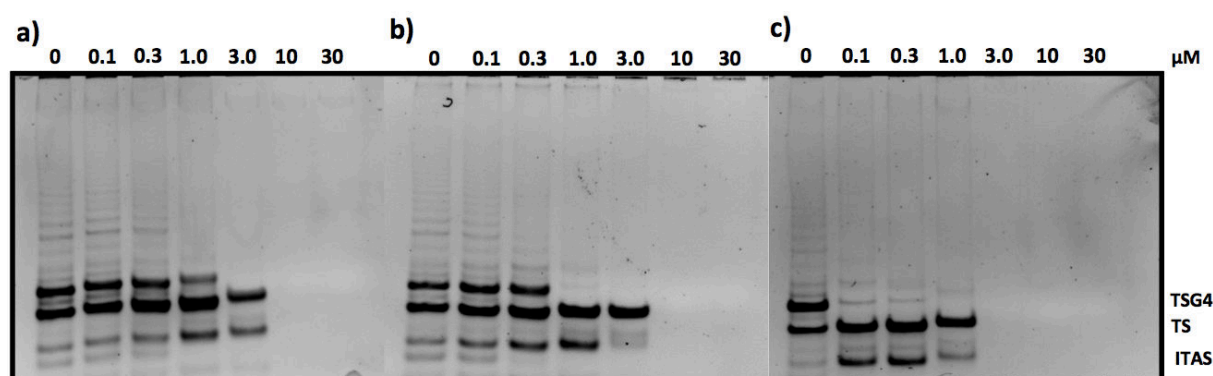


Figure 107 : Inhibition de l'activité de la télomérase par les complexes (a) 13 ; (b) 14 et (c) 15. Des concentrations croissantes en complexes (0.1 à 30 μ M) sont ajoutées à 100 ng d'extrait de télomérase dans un test de TRAP-G4. Les positions des produits de PCR de TS, TSG4 et du contrôle interne (ITAS) sont indiquées. Les valeurs d'IC₅₀ correspondent à la concentration nécessaire pour inhiber 50% de l'amplification du fragment TSG4.

2.7 Conclusion

Tous les composés interagissent et stabilisent fortement la séquence télomérique humaine (F21T), avec des $\Delta T_{1/2}$ allant de 5 à 30 °C. La plus grande stabilisation de F21T est observée avec les complexes possédant trois bras dans la famille « *ortho* » (**15**), comme c'était déjà le cas dans la famille « *para* ». Cette tendance ne s'extrapole pas à la famille « *méta* » pour laquelle la stabilisation est équivalente quel que soit le nombre de chaînes latérales et leur longueur. Les composés **10-15** se sont révélés être hautement sélectifs pour les G-quadruplexes par rapport au duplex d'ADN (FdxT) et présentent également une sélectivité vis à vis de certaines topologies de G-quadruplexes même si aucune discrimination évidente entre les différents types de repliement (parallèle, antiparallèle ou 3 +1) n'a été observée. Les valeurs de K_D déterminées par SPR pour le duplex d'ADN sont presque toutes $> 10 \mu\text{M}$, alors qu'elles peuvent atteindre 8.8 nM (complexe **15**) pour les modèles de G-quadruplexes. L'ordre des K_D montre que la plus haute affinité est atteinte pour les complexes à trois chaînes courtes, avec les K_D les plus faibles pour le complexe **15** (9 – 60 nM).

Les études de modélisation moléculaire réalisées sur la séquence du télomère humain, ont confirmé que les cycles aromatiques des complexes sont impliqués dans des interactions π - π avec les guanines de la tétrade et que les chaînes latérales sont soit insérées dans des sillons (interactions de VdW), soit impliquées dans la formation de ponts salins avec les groupements phosphates des boucles. Dans le composé **12**, deux chaînes latérales se placent dans deux sillons adjacents tandis que l'imidazolium de la troisième chaîne est en interaction ionique avec un phosphate de la boucle. Dans le composé **15**, deux des imidazoliums établissent des ponts salins avec des phosphates de boucles, le troisième étant inséré dans un sillon. La DFT montre que le complexe **15** est le plus affin, suivi du complexe **4** et enfin **12**.

Enfin, tous les composés inhibent la télomérase *in vitro* avec des valeurs d'IC₅₀ TRAP dans la gamme de 0.03 à 2 μM . Le complexe **15** qui contient trois point d'ancrages (avec les chaînes latérales fonctionnalisées en *ortho* du phénol) présente la valeur d'IC₅₀ TRAP la plus faible de sa série (30 nM) étudiées ici, mais également de tous les complexes salphen décrits dans la littérature.^{230,235–237} Ce composé va faire l'objet de tests biologiques approfondis (cytotoxicité, effet sur cycles cellulaires...) pour évaluer plus finement son potentiel thérapeutique.

Conclusion générale

Le design de ligands salen et leur métallation (fer, manganèse, cuivre, nickel) pour des applications en biologie et en catalyse ont été le fil rouge de cette thèse. Cette versatilité dans les applications est la conséquence d'une synthèse modulaire des ligands et de l'accessibilité synthétique des briques de base. Les phénols ont d'abord été fonctionnalisés avec des substituants électrodonneurs (tels que des méthoxyl et *tert*-butyl) ; cette fonctionnalisation a pour but de diminuer le potentiel d'oxydation des ligands et des complexes correspondants. L'oxydation chimique ou électrochimique des complexes devient aisée, et les valeurs de potentiel sont typiquement inférieures à 0.6 V (vs Fc^+/Fc). La présence d'un métal rédox actif au sein du complexe va poser un dilemme quant à la structure électronique du complexe oxydé : métal à haut degré d'oxydation coordiné à des phénolates ou métal à un degré d'oxydation inchangé coordiné à un radical phénoxyle ? C'est la spectroscopie couplée aux études structurales (diffraction des RX) et à la chimie théorique (théorie de la fonctionnelle de la densité) qui va permettre de lever le voile sur cette dualité.

Nous avons dans un premier temps isolé des complexes salen de Fe^{III} sous forme monomère et dimère et établi quelles conditions expérimentales permettaient de passer réversiblement de l'une à l'autre. Quelle que soit la forme, les composés peuvent être oxydés mono-électroniquement et l'espèce résultante est suffisamment stable pour être caractérisée en solution. La présence de bandes d'absorption à basse énergie dans le spectre visible-NIR suggère un caractère radicalaire pour les espèces oxydées. Le cation généré par oxydation du complexe mononucléaire présente une signature RPE à $g > 6$ en mode parallèle, ce qui traduit la formation d'une espèce à spin pair. Le cation issu de l'oxydation du dimère présente quant à lui une résonance isotrope à $g = 2$ en mode perpendiculaire : ce signal est la signature d'une espèce radicalaire, qui montre sans ambiguïté que l'oxydation de complexes salen de fer conduit à des espèces radicalaires. Ainsi l'isomère de valence Fe^{IV} -phénolate est défavorisé dans nos conditions au détriment de son alter-égo Fe^{III} -phénoxyle. Les études de chimie théoriques confirment cette tendance et montrent de plus que le radical est une valence localisée. En d'autres termes le radical n'est pas partagé entre deux sous unités phénolate-phénoxyle. Afin d'isoler à l'état solide les espèces oxydées nous avons dû enrichir davantage en électron le ligand. Nous avons donc substitué le pont diamino des salens par un pont dipyrroline. L'énorme avantage de ce pont réside dans sa déprotonation aisée lors de la métallation. Nous avons métallé ce ligand hybride, comportant un pont dipyrroline et deux phénolates (appelé dipyrrophénolate) non seulement par le fer, mais également le cuivre et le nickel : Les conditions de cristallisation des complexes oxydés de nickel et cuivre étaient en

effet connues au laboratoire pour cette famille de composés, ce qui nous a permis de constituer une gamme témoin. Nous avons de plus travaillé avec le manganèse : cet ion est voisin du fer dans le tableau périodique et de ce fait possède une chimie oxydative très proche. Le fait marquant de cette étude est l'obtention de structures par diffraction des RX pour tous les complexes oxydés. En effet, quel que soit le métal utilisé, nous avons systématiquement mis en évidence des déformations quinoïques dans le ligand résultant de l'oxydation : ces données structurales apportent la preuve irréfutable que toutes les espèces sont radicalaires. La spectroscopie, qu'elle soit électronique ou RPE confirme ces résultats : bandes dans le visible-NIR pour tous les complexes, signal RPE à une valeur de g proche de 2 pour le complexe Ni^{II} -radical, espèce silencieuse dans le cas du complexe Cu^{II} -radical comme pour l'espèce Fe^{III} -radical, signaux correspondant à un système ($S = 3/2$) dans le cas du complexe Mn^{III} -radical. Les complexes ainsi caractérisés ont été testés en catalyse pour deux réactions phares que sont l'oxydation d'alcools et l'oxygénation d'oléfines. Des différences significatives d'efficacité ont été observées : les complexes de cuivre se sont avérés être les plus efficaces en ce qui concerne l'oxydation d'alcools. En revanche, ce sont les complexes de manganèse qui constituent les meilleurs catalyseurs d'oxygénation, et qui de surcroît présentent une importante chimiosélectivité.

Dans une deuxième partie les complexes salophen ont été fonctionnalisés par des chaînes alkylimidazolium. Ce type de substituant confère aux composés une bonne solubilité en milieu aqueux, rendant possible leur utilisation en biologie. L'étude du comportement en oxydation de ces composés (nickel) n'est plus une priorité dans cette partie : nous nous sommes focalisés sur l'interaction supramoléculaire entre ces complexes et l'ADN sous sa forme G-quadruplexe. La fonctionnalisation a été réalisée en position *para* du phénol dans un premier temps, et nous avons fait varier la longueur de l'espaceur alkyl. Il ressort de cette étude que plus les bras sont courts et meilleure est l'affinité et la stabilisation des G-quadruplexes contre la dénaturation thermique. De plus, nous avons décrit une fonctionnalisation sur le pont salophen (incorporation d'un troisième bras alkylimidazolium) qui diminue considérablement la constante de dissociation. Des structures ont été proposées pour les adduits sur la base de calculs théoriques. Nous avons dans un second temps évalué l'effet du positionnement du bras (*para* vs *ortho* vs *méta*) et observé que la fonctionnalisation en *méta* n'apporte pas d'amélioration, et induit une certaine monotonie dans les constantes d'affinité. En effet, l'incorporation d'un troisième bras n'a qu'une influence mineure sur le

K_D dans ce cas. Cette tendance est très intéressante puisqu'au lieu d'incorporer un troisième bras, on pourrait imaginer se servir du pont pour ajouter une sonde permettant la détection du complexe *in cellulo*. La série fonctionnalisée en *ortho* a également été préparée : un des complexes ressort nettement avec des K_D très faibles, une stabilisation des G-quadruplexes élevée et un IC_{50} de l'ordre du nanomolaire pour l'inhibition de la télomérase. C'est un des IC_{50} les plus faibles décrit à ce jour pour cette famille de composés. Ce complexe fait actuellement l'objet d'études plus approfondies en biologie.

Ce travail ouvre de nombreuses perspectives tant dans le domaine des ligands rédox actifs que de la biologie. Dans la série de complexes dipyrrophénolates on pourrait imaginer cristalliser les isomères de valence $M^{IV}=O$ ou $M^{IV}-OH$ en contrôlant judicieusement la basicité de la solution, et également caractériser par diffraction des RX l'adduit entre le complexe Mn^{III} -radical dipyrrophénolate et le PhIO. De plus, les études de réactivité ont été menées sur un nombre limité de substrats : nous pourrions donc élargir cette gamme dans un futur proche. Dans le cadre des ligands de G-quadruplexes nous avons montré *in vitro* que les composés interagissaient fortement avec leur cible. Il reste maintenant à démontrer que ce même type d'interaction existe *in cellulo*, voir *in vivo*. Pour ce faire nous envisageons de développer des sondes (fluorescentes, radicalaires et biotinylées) dérivées des salophen les plus affins. Nous pourrions également substituer le nickel par le cuivre dans ces complexes : le cuivre étant rédox actif et susceptible de former des espèces réactives de l'oxygène en présence de réducteur et d'air, nous pourrions imaginer induire des dégâts spécifiquement sur la région télomérique des chromosomes. Enfin, et c'est le point fondamental car il constitue la jonction entre les deux grandes parties de cette thèse, nous allons développer des complexes radicalaires ligands de G-quadruplexes. A l'instar des complexes dipyrrophénolate de cuivre on peut imaginer catalyser l'oxydation des guanines à l'oxygène, voire d'un substrat exogène en utilisant le G-quadruplexe comme gabarit.

Partie expérimentale

Partie 1. Methods

1.1 Electron Paramagnetic Resonance (EPR) spectroscopy

X-Band EPR spectra were recorded on a BRUKER EMX Plus spectrometer controlled with the Xenon software and equipped with a Bruker teslameter. A Bruker nitrogen flow cryostat connected to a high sensitivity resonant cavity was used for 100 K measurements. Samples for X-band measurements were placed in 4 mm outer-diameter sample tubes with sample volumes of 200 μ L. Spectra at 298 K employed capillary tubes. An Oxford Instrument Helium flow cryostat connected to a dual mode resonant cavity was used to run experiments at 10 K. The spectra were simulated using the SIMFONIA or X-Sophie softwares (BRUKER).

1.2 Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy

NMR spectra were recorded on a BRUKER AM 300 (^1H at 300 MHz or 400 MHz, ^{13}C at 100 MHz). Chemical shifts are given relative to tetramethylsilane (TMS).

1.3 Mass spectrometry (MS)

EI mass spectra were recorded on a POLARIS-Q (ThermoFisher). ESI mass spectra were recorded on a Thermofilligen apparatus.

1.4 Microanalysis

Microanalyses were performed by the Service Central d'Analyse du CNRS (Grenoble, France).

1.5 Electrochemistry

Cyclic voltammetry curves were recorded on a CHI 620 potentiostat in a standard three-electrode cell under Argon atmosphere. An AgNO_3/Ag (0.01 M) reference electrode was used. All the potentials given in the text are referred to the regular Fc^+/Fc redox couple used as external reference. A vitreous carbon disc electrode (5 mm diameter) polished with 1 mm diamond paste was used as working electrode. Electrolysis was performed on a PAR 273 n Biologic potentiostat, under Argon atmosphere at -40°C , using a carbon felt working electrode.

1.6 Ultraviolet–visible and near-infrared spectroscopy (UV-vis-NIR)

298 K UV-vis-NIR spectra were recorded on a Perkin Elmer Lambda 1050 spectrophotometer equipped with a temperature controller unit set at 298 K. The quartz cell path length is 1.000 cm. 240 K UV-Vis spectra were recorded on a Cary 50 spectrophotometer equipped with a Hellma low temperature immersion probe (1.000 cm path length quartz cell). The temperature was controlled with a Lauda RK8 KS cryostat.

198 K UV-vis-NIR spectra were obtained on a Cary 5000 spectrophotometer with a custom-designed immersion fiber-optic probe (0.1 cm ; Hellma, Inc.). Constant temperatures were maintained by a dry ice/acetone bath.

1.7 Crystal structure analysis

Crystals were mounted on a Kappa CCD Nonius diffractometer equipped with graphite-monochromated $\text{Mo-K}\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) and a cryostream cooler. SADABS-2004/1 was used for absorption correction. The structures were solved by direct methods and refined using the TEXSAN and OLEX2 softwares. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal parameters. Hydrogen atoms were generated in idealized positions, riding on the carrier atoms, with isotropic thermal parameters except the hydroxyl ones, which were localized on the Fourier map and fixed.

Formula	[Fe ^{III} (1 ^{tBu})Cl]	[Fe ^{III} (1 ^{OMe})Cl]	[(1 ^{tBu})Fe ^{III} (μ-O)Fe ^{III} (1 ^{tBu})]	[(1 ^{OMe})Fe ^{III} (μ-O)Fe ^{III} (1 ^{OMe})]
<i>M</i>	636.10	3527.56	1217.29	1145.02
Crystal system	triclinic	trigonal	triclinic	orthorhombic
Space group	P-1	P 3	P 1	P 21 21 21
<i>a</i> / Å	10.940(4)	23.892(2)	14.293(3)	10.960(5)
<i>b</i> / Å	12.753(6)	23.892(2)	15.540(3)	11.988(5)
<i>c</i> / Å	13.510(10)	9.1470(9)	18.374(4)	46.620(10)
<i>α</i> / °	86.76(4)	90.00	104.03(3)	90
<i>β</i> / °	82.06(4)	90.00	101.79(3)	90
<i>γ</i> / °	73.02(3)	120.00	101.77(3)	90
<i>V</i> / Å ³	1785.2(16)	4521.8(10)	3735.1(13)	6125(4)
<i>Z</i>	2	3	2	4
<i>T</i> / K	200	200	200	200
<i>D_c</i> / g.cm ⁻³	1.183	1.295	0.853	1.242
<i>μ</i> (cm ⁻¹)	0.529	0.626	0.434	0.531
Independent reflections (R_{int})	6269	10543	24904	13615
Observed reflections	4707 (I > 2 σ (I))	7962 (I > 2 σ (I))	20747 (I > 2 σ (I))	10197 (I > 2 σ (I))
<i>R</i>	0.0856	0.0580	0.0598	0.0406
<i>R_w</i>	0.2267	0.1428	0.1824	0.1160

Tableau 38 : Crystallographic data for [Fe^{III}(1^{tBu})Cl], [Fe^{III}(1^{OMe})Cl], [(1^{tBu})Fe^{III}(μ-O)Fe^{III}(1^{tBu})], [(1^{OMe})Fe^{III}(μ-O)Fe^{III}(1^{OMe})].

Formula	[Ni(10 ^{Pb}) ⁺]	[Cu(10 ^{Pb}) ⁺]	[Mn(10 ^{Pb}) ⁺]	[Fe(10 ^{Pb}) ⁺]	[Mn(10 ^{Pb}) ⁺] ⁺	[Fe(10 ^{Pb}) ⁺] ⁺
<i>M</i>	902.43	908.93	949.93	1096.52	1144.32	8645.61
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic	orthorhombic	monoclinic
Space group	P1 21/c 1	P1 21/c 1	P1 21/c 1	P1 21/n 1	P 21 21 2	P 1 2/c 1
<i>a</i> / Å	22.871(5)	22.900(5)	22.958(5)	16.390(3)	11.451(2)	18.285(4)
<i>b</i> / Å	12.177(2)	12.147(2)	11.988(2)	19.447(4)	11.555(2)	17.835(4)
<i>c</i> / Å	18.268(4)	18.323(4)	18.415(4)	20.678(4)	20.572(4)	27.396(6)
<i>α</i> / °	90	90	90	90	90	90
<i>β</i> / °	99.90(3)	99.62(3)	99.50(3)	95.31(3)	90	108.58(3)
<i>γ</i> / °	90	90	90	90	90	90
<i>V</i> / Å ³	5011.7(17)	5025.3(17)	4998.8(17)	6563(2)	2722.0(9)	8469(3)
<i>Z</i>	4	4	4	4	2	4
<i>T</i> / K	200	200	200	200	200	200
<i>D_c</i> / g.cm ⁻³	1.196	1.201	1.262	1.110	1.396	1.695
<i>μ</i> (cm ⁻¹)	0.434	0.556	0.417	0.393	0.840	1.777
Independent reflections (R_{int})	11341	8801	8743	11228	4837	24640
Observed reflections	8385 (I > 2 σ (I))	5813 (I > 2 σ (I))	6543 (I > 2 σ (I))	8122 (I > 2 σ (I))	4519 (I > 2 σ (I))	16509 (I > 2 σ (I))
<i>R</i>	0.0735	0.0978	0.0717	0.0666	0.0853	0.0684
<i>R_w</i>	0.2315	0.3040	0.2042	0.2241	0.2148	0.2162

Tableau 39 : Crystallographic data for [Ni(10^{Pb})⁺], [Cu(10^{Pb})⁺], [Mn(10^{Pb})⁺], [Fe(10^{Pb})⁺], [Mn(10^{Pb})⁺]⁺, [Fe(10^{Pb})⁺]⁺.

Formula	<i>M</i>	Crystal system	Space group	<i>a</i> / Å	<i>b</i> / Å	<i>c</i> / Å	α / °	β / °	γ / °
9	579.84	monoclinic	P 1 21/n 1	15.904(3)	7.4771(15)	19.943(4)	90	92.00(3)	90
<i>V</i> / Å ³	<i>Z</i>	<i>T</i> / K	<i>D_c</i> / g.cm ⁻³	μ (cm ⁻¹)	Independent reflections (<i>R</i> _{int})	Observed reflections	<i>R</i>	<i>R_w</i>	
2370.1(8)	2	200	1.880	6.283	4126	2828 (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	0.0550	0.1420	

Tableau 40 : Crystallographic data for complex 9.

1.8 Gas chromatography

Gas chromatography analysis was performed on a Shimadzu system equipped with a capillary gas chromatograph (GC-17A capillary column). Quantitative analysis was performed with GC using biphenyl as an internal standard. Experiments were repeated three times, and averaged yields were reported.

1.9 Computational details

1.9.1 Chapter II

All calculations of these parts were performed by Linus Chinag PhD student in group of Pr. Tim Storr from the Department of Chemistry, Simon Fraser University, Burnaby, BC, Canada. Geometry optimizations were performed using the Gaussian 09 program (Revision A.02),³⁸³ the B3LYP functional,³⁸⁴ and the 6-31G(d) basis set with a polarizable continuum model (PCM) for CH₂Cl₂ (dielectric ϵ = 8.94).^{385–387} Symmetric structures were used as the starting points for all geometry optimizations. Frequency calculations at the same level of theory confirmed that the optimized structures were located at minima on the potential-energy surface. Single-point calculations were performed by using the B3LYP functional and the

³⁸³ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A. J.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. In *Gaussian Inc.*; **2009**.

³⁸⁴ Schäfer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829–5835.

³⁸⁵ Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3210–3221.

³⁸⁶ Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 404–417.

³⁸⁷ Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cancès, E. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1999**, *464*, 211–226.

TZVP basis set of Ahlrichs on all atoms with a PCM for CH₂Cl₂.^{384,388} The intensities of the 30 lowest-energy electronic transitions were calculated by TD-DFT at the B3LYP/TZVP level.^{389,390} AOMix was used to determine atomic orbital compositions by employing Mulliken population analysis.^{391,392}

1.9.2 Chapter III

All calculations of these parts (except docking) were performed by Dr. Hélène Jamet from the Département de Chimie Moléculaire (CT), Université Joseph Fourier, Grenoble, France.

An initial docking was performed for **4**. The complex geometry was optimized at B3LYP/6-31g using the Gaussian09 software.³⁸³ The Autodock 3.0 package³⁹³ was used for the docking calculations on the crystal structure of parallel quadruplexes for human telomeric DNA (PDB code:1KF1).⁷⁰ A grid box of 90x90X90 points with a spacing of 0.375 angstroms between the grid points was used. The single bonds of the side chain were treated as active torsional bonds. The Ni parameters were set as $r = 1.170 \text{ \AA}$, $q = +2.0$, and van der Waals well depth of 0.100 kcal/mol. One hundred docked structures, *i.e.* 100 runs, were generated by using genetic algorithm searches. A default protocol was applied, with an initial population of 50 randomly placed individuals, a maximum number of 2.5×10^5 energy evaluations, a maximum number of 2.7×10^4 generations, a mutation rate of 0.02 and a crossover rate of 0.8. Docking input files for the complex and the quadruplex were generated with the Sybyl 7.3 software.³⁹⁴ For the quadruplex, only polar hydrogen atoms were added and the Kollman unified partial charges were assigned. For the complex, Gasteiger-huckel partial charges were chosen. Results differing by less than 1 angstrom in positional root-mean-square- deviation (RMSD) were clustered together and represented by the result with the most favorable free energy of binding. This position was used as a template to construct the systems formed by the different complexes and the first layer of the quadruplex. This was accomplished with the Gaussview interface. Then using gaussian09, a partial geometry optimization in freezing all the parts of the quadruplex and relaxing only the position of the complexes were performed at PM6 level. On these geometries, NCI computations have been performed using the NCI-Plotpackage³⁸⁰ with the promolecular densities and single energy calculations at wB97XD/6-

³⁸⁸ Schäfer, A.; Horn, H.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1992**, 97, 2571–2577.

³⁸⁹ Casida, M. E. In *Recent Advances in Density Functional Methods*, Chong, D.P. Ed. World Scientific: Singapore; **1995**; Vol. 9, p. 155.

³⁹⁰Stratmann, R. E.; Scuseria, G. E.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 8218–8224.

³⁹¹ Gorelsky, S. I.; Lever, A. B. P. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 635, 187–196.

³⁹² Gorelsky, S. I.; Solomon, E. I. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *119*, 57–65.

³⁹³ Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Halliday, R. S.; Huey, R.; Hart, W. E.; Belew, R. K.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1639–1662.

³⁹⁴ SYBYL, Tripos Associates, 1699 S. Hanley Road, Suite 303, St Louis, MO 63144 USA.

311++(2d,p)(C,H,O,N)/lanl2dz (Ni, P) level were done to evaluate the strength of the different interactions.

1.10 FRET-melting

All experiments were performed by the group of Dr. Jean-Louis Mergny from the Institut Européen de Chimie et Biologie IECB, Université Bordeaux, Pessac, France.

FRET-melting experiments were carried out in 96-well plates on a real-time PCR equipment (Stratagene Mx3005P), as previously described.^{256,257} The excitation and detection wavelengths were of 492 and 516 nm respectively. After a 5 min stabilisation at 25°C, the temperature was increased by 1°C every minute until 95°C. Each experimental condition was tested in duplicate on at least three separate plates. The oligonucleotides used for the determination of the ligand induced thermal stabilisation ($\Delta T_{1/2}$) are listed in table 31. They were purchased from Eurogentec, dissolved in pure water to an approximate 0.5 mM stock concentration and stored at -20°C. The exact stock concentrations were determined from the absorbance at 260 nm (measured on a Uvikon XS spectrophotometer) according to the molar extinction coefficient mentioned on the corresponding technical data sheet. The melting experiments were performed at a final 0.2 μ M strand concentration of oligonucleotide with 0.5 μ M of ligand (stock concentration: 10 mM in DMSO). The measurement buffer consisted in 10 mM lithium cacodylate (pH 7.2) containing either 10 mM KCl and 90 mM LiCl (for DNA sequences) or 1 mM KCl and 99 mM LiCl (for RNA sequences). The lower KCl concentration used for the RNA sequences was necessary to keep the melting transition in a measurable temperature range. Before the ligand addition, the oligonucleotides were heated at 90°C for 2 min and subsequently ice-cooled to favour their intramolecular folding and the initial FAM quenching.

1.11 Surface Plasmon Resonance (SPR) studies

All experiments were performed in the team of Pr. Eric Defrancq from the Département de Chimie Moléculaire (I2BM), Université Joseph Fourier, Grenoble, France.

SPR measurements were performed on a BIAcore T100 (GE Healthcare) operating with the BIAcoreT100 evaluation control Software 2.0.1. All measurements were performed at 25°C

using a running buffer (HEPES-buffered saline), which was prepared using 0.01 M HEPES (pH 7.4), 0.15 M NaCl, 0.2 M KCl, and 0.05% (v/v) surfactant P20. The biomolecular systems containing the quadruplexes and the duplex were prepared as previously reported.^{263,395} Briefly, this system is composed of *i*) an intermolecular-like quadruplex **A** formed by the tetramolecular assembly of d[TTAGGGT]4, *ii*) an intramolecular-like quadruplex **B** formed by the sequence d(GGG(TTAGGG)3TT) and *iii*) a hairpin duplex **C** which sequence is d(CGCGCGCGTTTTCGCGCGCG). The different oligonucleotides were immobilized on streptavidin-coated surfaces (SA sensor chip, Biacore) to obtain a response around 500 u.a. RU. A non modified channel was used as reference.

Binding experiments were conducted at 30 $\mu\text{L}.\text{min}^{-1}$ by injection of the ligand (300s of association time) on the four channels. Regeneration of the surface was achieved by injection of a NaCl 1 M / SDS 0.05% aqueous solution for complexes **4-7** and by injection of a NaCl 1 M aqueous solution for complex **8**. No regeneration step was required for complexes **1-3**. Curves obtained on the reference surface were subtracted from the curves recorded on the other ones, allowing elimination of refractive index changes due to buffer effects and correction of non-specific interactions. The rate constants for binding of the complexes to DNA were calculated by a non-linear regression of the association and dissociation curves using the BIAcore T100 evaluation tool (release 2.0.1). The data were fitted using a heterogeneous ligand model. From the analysis of the sensorgrams the association rate constants, k_{on1} and k_{on2} , and the dissociation rate constants, k_{off1} and k_{off2} as well as the theoretical maximal response R_{max1} and R_{max2} for the two interactions were calculated. Finally, the equilibrium dissociation constants were calculated from the binding rate constants as $K_{\text{D1}} = k_{\text{off1}}/k_{\text{on1}}$ and $K_{\text{D2}} = k_{\text{off2}} / k_{\text{on2}}$. The data presented in the manuscript are related to the interaction leading to the maximum theoretical response R_{max} .

1.12 Biological studies

TRAP G4 assays were performed by the group of Dr. Dennis Gomez from the Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, Toulouse, France. Telomerase active extracts were prepared from HT1080 cells overexpressing hTERT protein. Inhibition of telomerase activity by small molecules was assessed using the modified telomere repeat amplification, TRAP-

³⁹⁵ Murat, P.; Cressend, D.; Spinelli, N.; Van der Heyden, A.; Labbé, P.; Dumy, P.; Defrancq, E. *ChemBiochem* **2008**, 9, 2588–2591.

Partie expérimentale

G4.³⁹⁶ After amplification, 5 µl of loading buffer containing 20% sucrose, 0.2% bromphenol blue, and 0.2% xylene cyanol in Tris-Borate-EDTA buffer were added to the reaction. A 10µl aliquot was loaded onto a 12% nondenaturing acrylamide gel (19:1) in TBE 1X and electrophoresed at 180 V for 1 h. Gels were stained with SYBR Green I (Molecular probes) and digitalized by a photoimager (Bio-Rad).

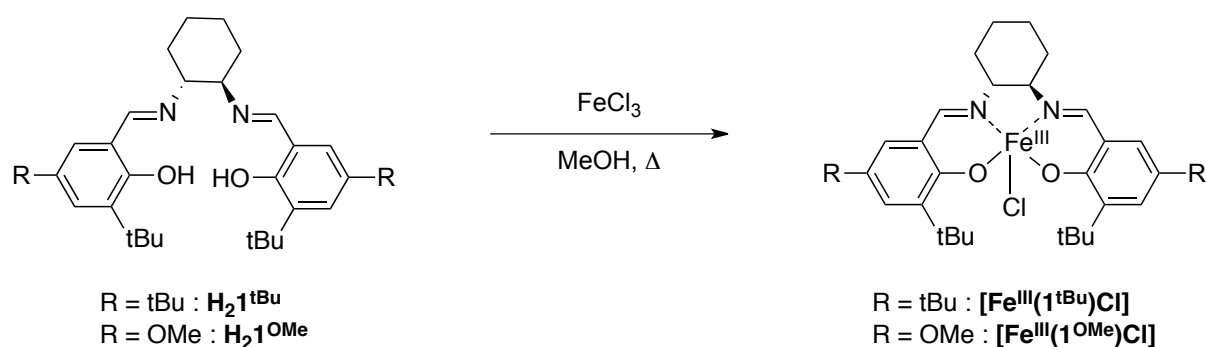
³⁹⁶ Gomez, D.; Mergny, J.; Riou, J. *Cancer Res.* **2002**, 62, 3365–3368.

Partie 2. Synthesis

2.1 Complexes synthesis and chemical oxydation: Chapter I

2.1.1 Synthesis

2.1.1.1 $[Fe^{III}(1^{tBu})Cl]$ and $[Fe^{III}(1^{OMe})Cl]$



$[Fe^{III}(1^{tBu})Cl]$:

$[(R,R)\text{-bis}(3,5\text{-di-}tert\text{-butyl-2-hydroxobenzylidene)-1,2\text{-diaminocyclohexane}]\text{iron(III)chloride}$

To a solution of H_21^{tBu106} (0.05 g, 0.09 mmol) in methanol (5 mL), was added $FeCl_3$ (16.1 mg, 0.10 mmol, 1.1 eq) in methanol (5 mL). The resulting solution was heated at reflux for 4 hours. Ether is added dropwise (1-2 mL) and a deep-purple precipitate appeared, which was collected by filtration and washed with ether. Yield: 55%. Dark crystals were grown by slow diffusion of pentane in dichloromethane solution of complex. ESI MS: $m/z = 637.2 [M+H]^+$. Anal. Calcd $C_{36}H_{52}ClFeN_2O_2$ (636.11): C 67.98, H 8.24, N 4.41. Found: C 67.54, H 8.39, N 4.36.

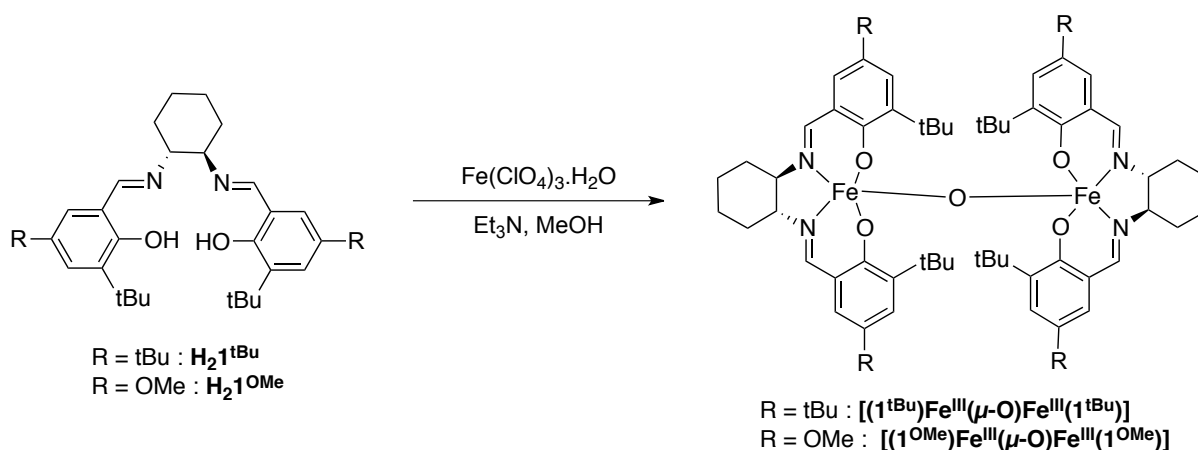
$[Fe^{III}(1^{OMe})Cl]$:

$[(R,R)\text{-bis}(3\text{-tert-butyl-5-methoxy-2-hydroxobenzylidene)-1,2\text{-diaminocyclohexane}]\text{iron(III)chloride}$

This preparation closely followed the synthesis of complex $[Fe^{III}(1^{tBu})Cl]$, starting from H_21^{OMe106} (0.05 g, 0.10 mmol) in MeOH (5 mL), $FeCl_3$ (17.8 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq). A deep-purple solid is obtained. Yield: 68%. Red crystals were grown by slow diffusion of pentane in

dichloromethane solution of complex. ESI MS: $m/z = 584.2$ $[M+H]^+$. Anal. Calcd $C_{30}H_{40}ClFeN_2O_4$ (583.95): C 61.71, H 6.91, N 4.80. Found: C 61.41, H 6.74, N 5.00.

2.1.1.2 $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]$ et $[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]$



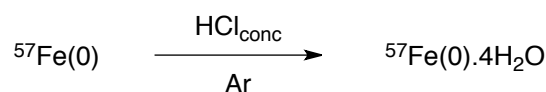
$[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]$:

To a solution of H_21^{tBu} (0.05 g, 0.09 mmol) in methanol (5 mL), was added $Fe(ClO_4)_3 \cdot H_2O$ (35 mg, 0.10 mmol, 1.1 eq) in methanol (5 mL) and triethylamine (2.2 eq). The resulting solution was slowly stirred during 2 hours and a red-brown precipitate appeared which was collected by filtration and washed with cold methanol. Yield: 68%. Red crystals were grown by slow evaporation of methanol solution of complex. ESI MS: $m/z = 1217.6$ $[M+H]^+$. Anal. Calcd $C_{72}H_{104}Fe_2N_4O_5 \cdot 2CH_3OH$ (1281.39): C 69.36, H 8.81, N 4.37. Found: C 69.18, H 8.69, N 4.32.

$[(1^{OMe})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{OMe})]$:

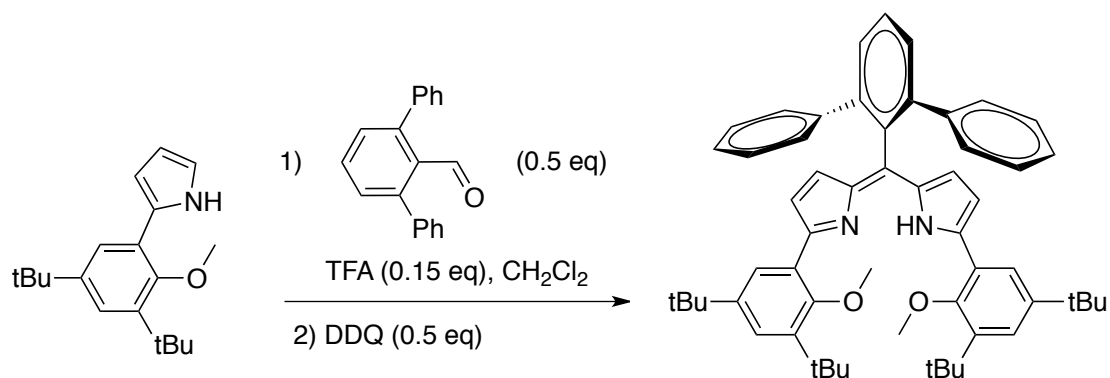
This preparation closely followed the synthesis of complex $[(1^{tBu})Fe^{III}(\mu-O)Fe^{III}(1^{tBu})]$, starting from H_21^{OMe} (0.05 g, 0.10 mmol) in MeOH (5 mL), $Fe(ClO_4)_3 \cdot H_2O$ (39 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq) and triethylamine (2.2 eq). A deep-purple solid is obtained. Yield: 48%. Red crystals were grown by slow evaporation of methanol solution of complex. ESI MS: $m/z = 1113.5$ $[M+H]^+$. Anal. Calcd $C_{60}H_{80}Fe_2N_4O_9 \cdot CH_3OH$ (1145.03): C 63.98, H 7.39, N 4.89. Found: C 63.60, H 7.36, N 4.89.

2.1.1.3 $^{57}\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$



Under Ar. HCl_{conc} (6 mL) was added on $^{57}\text{Fe}(0)$ (51.6 mg, 0.91 mmol). After all the iron powder was dissolved, HCl was evaporated under vacuum and green crystals appear. Crystals were dried on P_2O_5 and stocked under inert atmosphere. Rdt = 83 %. The green powder and Mohr salt were titrated by *o*-phenantroline to determinate the number of water molecule : $^{57}\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

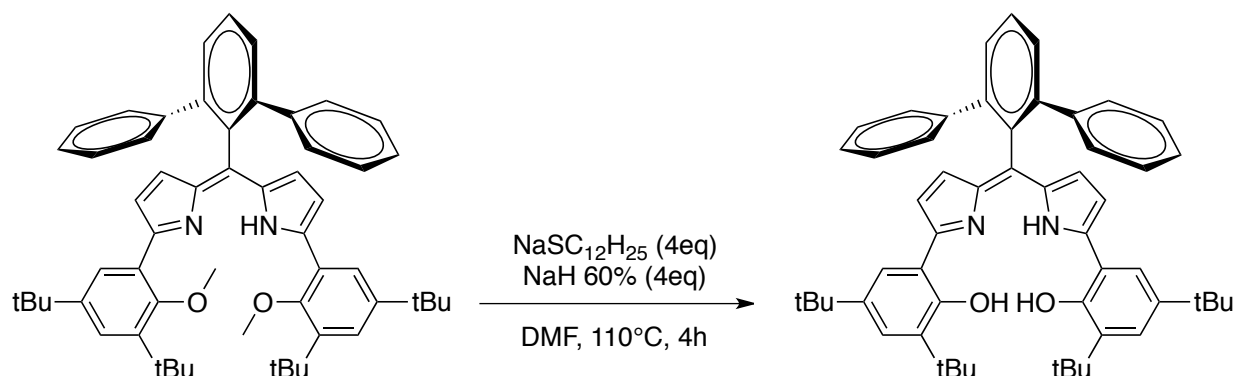
2.1.1.4 $\text{Me}_2\text{H}10^{\text{Ph}}$: 1,9-bis(3,5-di-tert-butyl-2-methoxyphenyl)-5-(2,6-bis-phenyl)benzyl dipyrin



A three-necked round-bottom flask containing a magnetic stirring bar was charged with 2-(3,5-Di-tert-butyl-2-methoxyphenyl)pyrrole¹³⁸ (2.85 g, 10.0 mmol) and CH_2Cl_2 (250 mL) in the dark. After (2,6-bis-phenyl)benzaldehyde²⁹⁴ (1.29 g 5.0 mmol) and TFA (0.11 mL, 1.50 mmol) was added in this order, the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone (1.14 g, 5 mmol) was added, and the reaction mixture was further stirred at room temperature for 5 h. The resulting suspension was washed with saturated aqueous NaHCO_3 (70 mL x 3), and the organic layer was concentrated under reduced pressure. The crude compound was purified by column chromatography (silica gel ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ = 1/0–5/1 as an eluent) to give the title product as an orange solid. Yield : 35%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.60 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.48 – 7.46 (m, 2H), 7.35–7.26 (m, 9H), 7.14 – 7.03 (m, 6H), 6.49 (s, 4H), 3.19 (s, 6H), 1.37 (s, 18H), 1.29 (s, 18H) ; ^{13}C

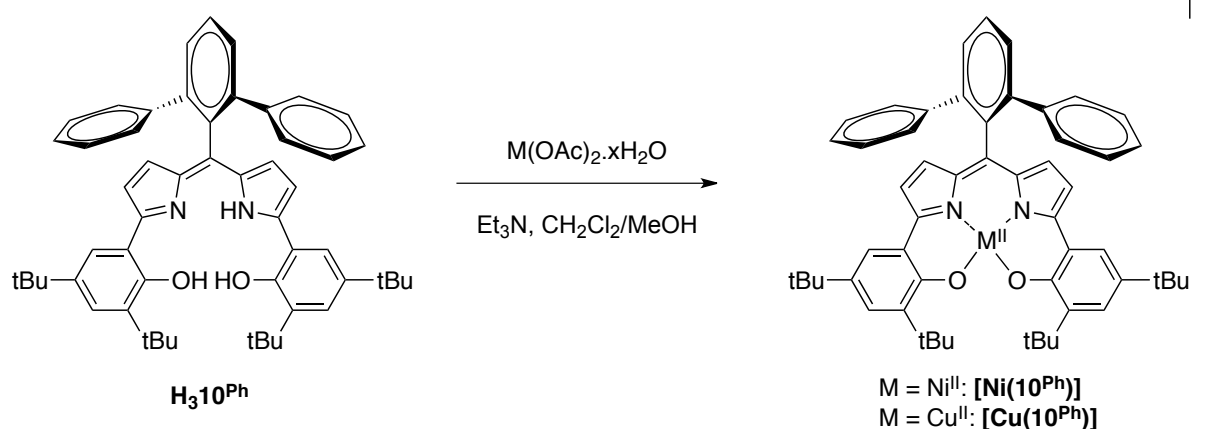
NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 155.8, 153.4, 145.3, 143.3, 142.7, 142.0, 141.9, 129.3, 129.2, 128.6, 127.5, 127.1, 126.5, 124.9, 124.7, 119.0, 60.9, 35.4, 34.6, 31.7, 31.2. ESI MS: m/z = 809.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{57}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_2$ (809.13): C 84.62, H 7.98, N 3.47. Found: C 84.64, H 7.74, N 3.79.

2.1.1.5 $\text{H}_3\text{10}^{\text{Ph}}$: 1,9-bis(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-(2,6-bis-phenyl)benzylidipyrrin



DMF (20 mL) under argon. $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SH}$ (1.75 mL, 7.3 mmol) was added dropwise. After cooling at 0 °C, NaH 60% (293 mg, 7.3 mmol) was added slowly and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. $\text{Me}_2\text{H10}^{\text{Ph}}$ (1.46 mg, 1.8 mmol) was added quickly, and the resulting reaction mixture was stirred at 110 °C for 4 h. After cooling to ambient temperature, saturated aqueous NH_4Cl (10 mL), H_2O (20 mL), and AcOEt (40 mL) were added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with AcOEt (20 mL x 3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude residue was recrystallized by slow diffusion (biphasic) of methanol in dichloromethane solution of complex, to give red crystals. Yield : 69%. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7.63 – 7.61 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 5H), 7.35 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 4H), 7.18 – 7.12 (m, 8H), 6.81 (d, J = 4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 4 Hz, 2H), 1.50 (s, 18H), 1.35 (s, 18H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 153.3, 143.7, 143.6, 142.6, 142.1, 136.4, 135.7, 129.9, 129.6, 129.5, 128.1, 127.4, 123.5, 118.4, 117.0, 35.4, 34.8, 31.8, 30.6. ESI MS: m/z = 781.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_3$ (813.12): C 82.72, H 7.93, N 3.45. Found: C 82.42, H 7.96, N 3.30.

2.1.1.6 $[M^{II}(10^{Ph})^*]$



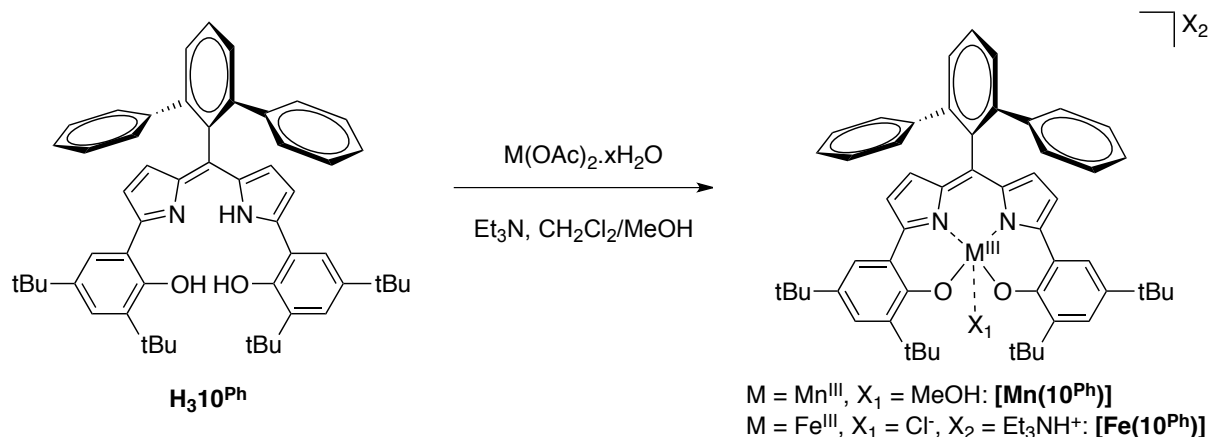
[Ni^{II}(10^{Ph})] :

To a solution of **H₃10^{Ph}** (40 mg, 0.05 mmol) dissolved in a mixture of CH₂Cl₂/methanol (3:1, 12 mL) were added Ni(OAc)₂·4H₂O (14 mg, 0.05 mmol) in CH₂Cl₂/methanol (3:1, 12 mL) and 6 equivalents of triethylamine (44 μL, 0.31 mmol). The reaction mixture was refluxed during 3 days. After cooling at r.t. the mixture was evaporated and taken up in methanol. The precipitate was then filtrated to give a green powder. Yield: 80 %. Green crystals were grown by slow diffusion of pentane in dichloroethane solution of complex. ESI MS: $m/z = 835.1$ [M-H]⁻. Anal. Calcd C₅₅H₅₇N₂NiO₂· $\frac{1}{3}$ CH₃CHCl₂ (869.7): C 75.89, H 6.71, N 3.16. Found: C 76.70, H 6.82, N 3.42.

[Cu^{II}(10^{Ph})] :

This preparation closely followed the synthesis of complex [Ni^{II}(10^{Ph})], starting from **H₃10^{Ph}** (40 mg, 0.05 mmol) in a mixture of CH₂Cl₂/methanol (3:1, 12 mL) were added Cu(OAc)₂·H₂O (10.8 mg, 0.05 mmol) in CH₂Cl₂/methanol (3:1, 12 mL) and 6 equivalents of triethylamine (44 μL, 0.31 mmol). A deep-purple solid is obtained. Yield: 78%. Green crystals were grown by slow diffusion of pentane in dichloroethane solution of complex. ESI MS: $m/z = 839.9$ [M-H]⁻. Anal. Calcd C₅₅H₅₇CuN₂O₂· $\frac{1}{3}$ CH₃CHCl₂ (874.6): C 76.45, H 6.72, N 3.20. Found: C 76.76, H 6.38, N 4.01.

2.1.1.7 $[M^{III}(10^{Ph})]$



[Mn^{III}(10^{Ph})] :

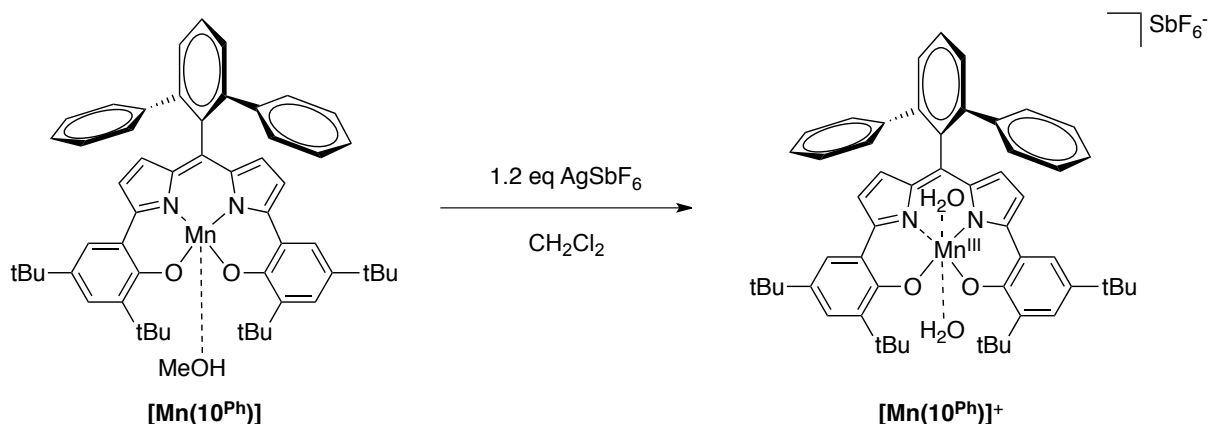
To a solution of **H₃10^{Ph}** (40 mg, 0.05 mmol) dissolved in a mixture of CH₂Cl₂/methanol (3:1, 12 mL) were added Mn(OAc)₃.2H₂O (14 mg, 0.05 mmol) in CH₂Cl₂/methanol (3:1, 12 mL) and 6 equivalents of triethylamine (44 μL, 0.31 mmol). The reaction mixture was refluxed during 1 day. After cooling at r.t. the mixture was evaporated. Then the product was purified by chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/pentane 1:1 and increasing polarity with at last only CH₂Cl₂) to remove resting ligand (rf_{prod} = 0,6). We obtain a dark brown powder. Yield: 70 %. Dark crystals were grown by slow diffusion of pentane in dichloromethane solution of complex. ESI MS: m/z = 831.9 [M-H]⁻. Anal. Calcd C₅₅H₅₇MnN₂O₂·3CH₃OH (929.12): C 74.98, H 7.48, N 3.02. Found: C 74.73, H 7.45, N 3.09.

[Fe^{III}(10^{Ph})] :

In glove box. To a solution of **H₃10^{Ph}** (40 mg, 0.05 mmol) dissolved in acetone (5 mL) were added FeCl₂ (6.6 mg, 0.05 mmol) in acetone (5 mL) 3 equivalents triethylamine (22 μL, 0.16 mmol). The reaction mixture was stirring 1 day and slowly evaporated to give a dark brown powder. Yield: 98 %. Red crystals were grown by slow diffusion of pentane in dichloromethane solution of complex. ESI MS: m/z = 868.1 [M-H]⁻. Anal. Calcd C₆₁H₉₁ClFeN₃O₂·CH₂Cl₂·C₅H₁₂ (1133.62): C 72.09, H 7.34, N 4.05. Found: C 72.69, H 7.58, N 3.91.

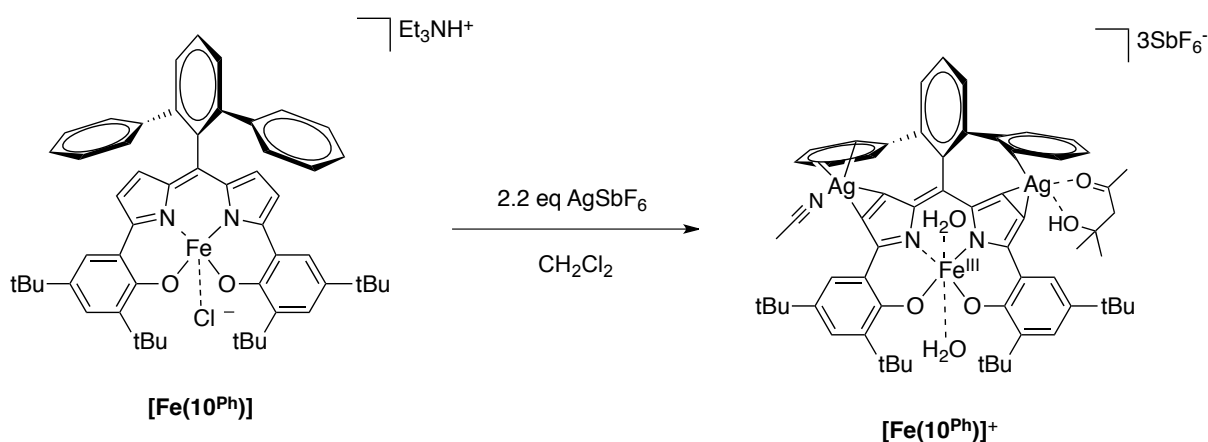
2.1.2 Chemical oxydation

2.1.2.1 $[Mn^{III}(10^{Ph})]^+$



To a solution of $[Mn^{III}(10^{Ph})]$ (20 mg, 0.025 mmol) dissolved in a CH_2Cl_2 (10 mL) were added 1.2 equivalents of $AgSbF_6$ (9.9 mg, 0.030 mmol). The reaction mixture was stirring during 5 minutes. Then the solution was filtrated on celite and evaporated under vaccum until that stay 1 mL of solution in the flask. Pentane was finally added dropwise in a water/ice bath until precipitation. The precipitate was then filtrated to give a dark red powder. Yield: 97 %. Blue crystals of $[Mn^{III}(10^{Ph}).(H_2O)_2].SbF_6^-$ were grown by slow diffusion of pentane in dichloromethane solution of complex. ESI MS: $m/z = 910.15$ $[M-H_2O-SbF_6]^+$. Anal. Calcd $C_{55}H_{61}MnN_2O_4.3CH_2Cl_2$ (1274.64): C 53.71, H 5.14, N 2.19. Found: C 54.13, H 5.27, N 2.11.

2.1.2.2 $[Fe^{III}(10^{Ph})]^+$



In a bath (EtOH/liquid nitrogen) at -40°C : To a solution of $[\text{Fe}^{\text{III}}(\mathbf{10}^{\text{Ph}})]$ (2 mg, 0.002 mmol) dissolved in a CH_2Cl_2 (10 mL) were added 2.2 equivalents of AgSbF_6 (1.45 mg, 0.044 mmol). The reaction mixture was stirring during 2 minutes and changed color in blue to purple. The resultant solution of $[\text{Fe}^{\text{III}}(\mathbf{10}^{\text{Ph}})]^+$ was fractioned and either used directly for further studies or pentane was made diffuse in the solution at -40°C during 3 weeks, affording blue single crystals of $[\text{Fe}^{\text{III}}(\mathbf{10}^{\text{Ph}}).(\text{Ag}^+)_2.(\text{CH}_3\text{N}).(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2).(\text{H}_2\text{O})_2].3\text{SbF}_6^-$. ESI-MS m/z : 980.5 $[\text{M}-\text{Ag}-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2-2\text{H}_2\text{O}]^+$ and 833.4 $[\text{M}-2\text{Ag}-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2-\text{CH}_3\text{CN}-2\text{H}_2\text{O}]^+$.

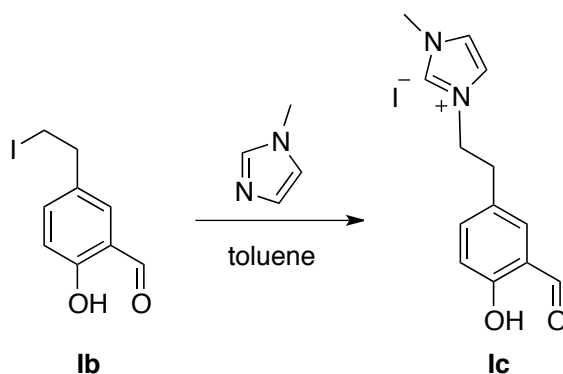
2.2 Complexes and precursors synthesis: Chapter II

2.2.1 Precursors and complexes 1 to 9

2.2.1.1 *Ib* : 2-hydroxy-5-(iodomethyl)benzaldehyde

Compound **Ib** was prepared according to a slight modification of a synthesis already described using HMTA instead of Grignard reagent, paraformaldehyde and triethylamine.³⁹⁷

2.2.1.2 *Ic* : 3-(3-formyl-4-hydroxyphenethyl)-1-methyl-1H-imidazolium

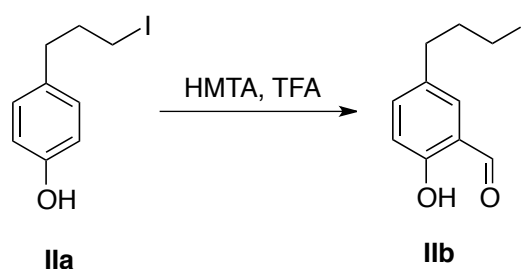


Compound **Ib** (1 g, 2.8 mmol) was dissolved in toluene (12 mL), and *N*-methylimidazole (245 mg, 2.8 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 6 h. until the formation of a yellow precipitate, which was collected by filtration and washed with a minimum of cold toluene. A pure yellow solid was obtained. Yield: 70%. M. p. = $139.9 - 141.3^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 10.95 (s, 1 H, *CHO*); 10.46 (s, 1 H, *Ph-OH*); 9.93 (s, 1 H, *N=CH-*

³⁹⁷ Ji, C.; Peters, D. G. *Tet. Lett.* **2001**, 42, 6065–6067.

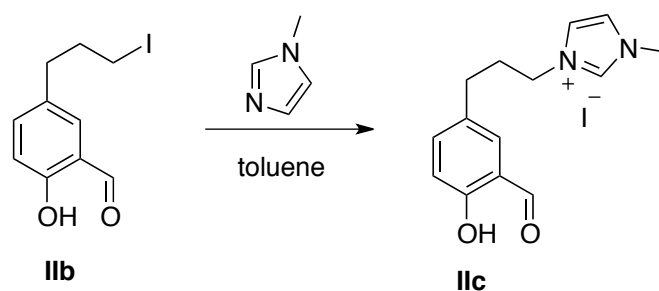
N); 7.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, *imid-H*); 7.40 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1 H, *imid-H*); 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, *Ar-H*); 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, *Ar-H*); 4.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H, $-CH_2$); 4.02 (s, 3 H, $N-CH_3$); 3.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H, $-CH_2$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 191.5, 160.1, 137.2, 136.9, 129.2, 128.2, 124.0, 122.8, 122.7, 118.0, 50.2, 36.3, 34.8$ ppm. ESI MS: $m/z = 231.1$ $[M-I]^+$. Anal. Calcd for $C_{13}H_{15}IN_2O_2$ (358.17): C 43.60, H 4.23, N 7.83. Found: C 43.48, H 4.39, N 7.99.

2.2.1.3 **IIb** : 5-(2-iodopropyl)salicylaldehyde



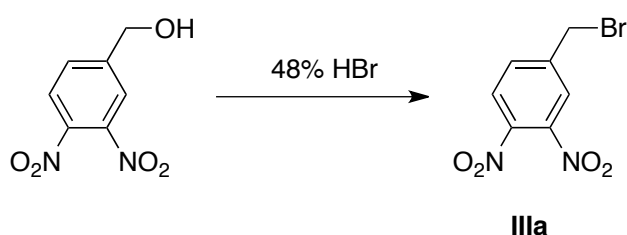
Product **IIa** (800 mg, 3.05 mmol) was mixed with hexamethylenetetramine (435 mg, 3.1 mmol) in TFA (6 mL), and refluxed for 2 hours. After cooling, the reaction mixture was poured into 4M HCl (20 mL) and stirred for 1 hour, after which it was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with 4M HCl (2 x 20 mL), sat. brine (20 mL), then dried (Na_2SO_4) and evaporated to give an orange oil. The product was purified by chromatography (silica gel, CH_2Cl_2) giving product **IIb** as orange oil. Yield: 56%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.88$ (s, 1H, *CHO*); 9.88 (s, 1H, *Ph-OH*); 7.38 (m, 2H, *Ar-H*); 6.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, *Ar-H*); 3.17 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-CH_2$); 2.74 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-CH_2$); 2.13-2.09 (m, 2H, $-CH_2$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 196.5, 160.2, 137.4, 133.1, 131.8, 120.5, 117.8, 34.9, 34.6, 5.7$ ppm. ESI MS: $m/z = 288.8$ $[M-H]^+$. Anal. Calcd for $C_{10}H_{11}IO_2$ (290.10): C 41.41, H 3.83. Found: C 40.89, H 3.97.

2.2.1.4 *IIc* : 3-(3-(3-formyl-4-hydroxyphenyl)propyl)-1-methyl-1H-imidazolium iodide



Similarly to **Ic**, compound **IIb** (500 mg, 1.7 mmol) and *N*-methylimidazole (140 mg, 1.7 mmol) were dissolved in toluene (6 mL). After refluxing for 2 days, the cooled precipitate was filtrated to give a pure grey solid. Yield: 90%. M. p. = 183.6 – 242.4 °C. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 10.56 (s, 1H, *CHO*); 10.25 (s, 1H, *Ph-OH*); 9.10 (s, 1H, *N=CH-N*); 7.77 (t, *J* = 1.65 Hz, 1H, *Ar-H*); 7.69 (d, *J* = 1.65 Hz, 1H, *Ar-H*); 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, *imid-H*); 7.37 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H, *imid-H*); 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, *Ar-H*); 4.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *-CH₂*); 3.83 (s, 3H, *N-CH₃*); 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *-CH₂*); 2.12-2.02 (m, 2H, *-CH₂*) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 192.0, 159.6, 137.1, 137.0, 131.9, 128.7, 124.1, 122.7, 122.5, 117.8, 48.9, 36.3, 31.2, 31.0 ppm. ESI MS: *m/z* = 245.1 [*M-I*]⁺. Anal. Calcd for C₁₄H₁₇IN₂O₂ (372.20): C 45.18, H 4.61, N 7.53. Found: C 45.34, H 4.84, N 7.78.

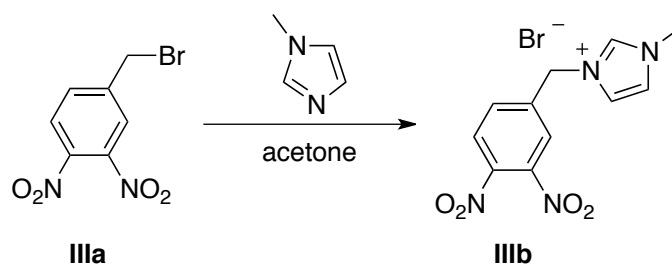
2.2.1.5 *IIIa*: 4-(bromomethyl)-1,2-dinitrobenzene



This product was prepared by refluxing a mixture of (3,4-dinitrophenyl)methanol (1 g, 5 mmol) and 48% hydrobromic acid (30 mL) for 6 hours. After cooling, the mixture was poured into water (30 mL) and stirred during 30 min., after which it was extracted with diethyl ether (2 x 30 mL). The combined organic extracts were washed with water (30 mL), sat. NaHCO₃ (30 mL), then dried (Na₂SO₄) and evaporated to give a dark-yellow oil sufficiently pure for the next reaction. Yield: 90%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, *Ar-*

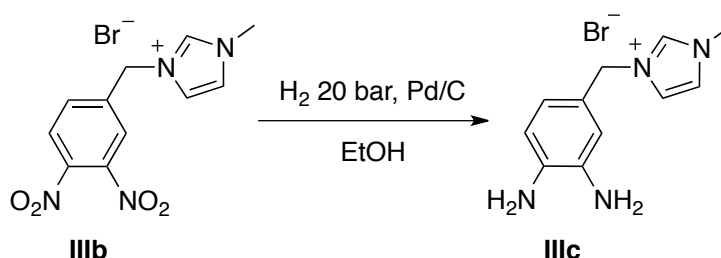
H); 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, *Ar-H*); 4.52 (s, 2H, $-CH_2-$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 144.5, 143.2, 142.1, 133.5, 125.7, 125.5, 29.1 ppm. ESI MS: m/z = 258.9 $[M-H]^+$. Anal. Calcd for $C_7H_5BrN_2O_4$ (261.03): C 32.21, H 1.94, N 10.74. Found: C 32.83, H 1.57, N 10.74.

2.2.1.6 *IIIb*: 3-(3,4-dinitrobenzyl)-1-methyl-1H-imidazolium bromide



This preparation closely followed the synthesis of **Ic**, starting from **IIIa** (1.17 g, 4.5 mmol) and *N*-methylimidazole (370 mg, 4.5 mmol) in acetone (40 mL). After a 3 hours reflux, the precipitate was filtrated to give a yellow powder. Yield: 80%. M. p. = 226.3 – 226.4 °C. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9.19 (s, 1H, $N=CH-N$); 8.32-8.30 (m, 2H, *Ar-H*); 7.97 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H, *Ar-H*); 7.80 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, *imid-H*); 7.74 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, *imid-H*); 5.63 (s, 2H, $-CH_2-$); 3.86 (s, 3H, $N-CH_3$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 142.5, 142.3, 142.2, 137.8, 134.5, 126.7, 126.0, 124.6, 122.8, 50.5, 36.5 ppm. ESI MS: m/z = 263.0 $[M-Br]^+$. Anal. Calcd for $C_{11}H_{11}BrN_4O_4$ (343.13): C 38.51, H 3.24, N 16.33. Found: C 39.22, H 3.23, N 16.76.

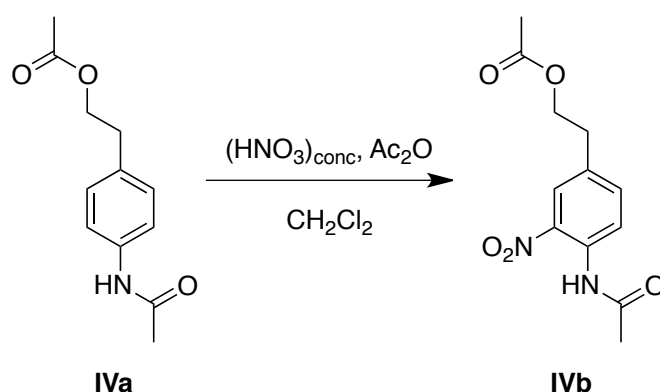
2.2.1.7 *IIIc*: 3-(3,4-diaminobenzyl)-1-methyl-1H-imidazolium bromide



Compound **IIIb** (1.2 mg, 3.5 mmol) was dissolved in methanol (50 mL), and 10% Pd/C (50% water, 825 mg) was added. The reaction mixture was stirred under 20 bar H_2 during 2 hours. The reaction mixture was filtrated on celite, washed with methanol. Then the filtrate was

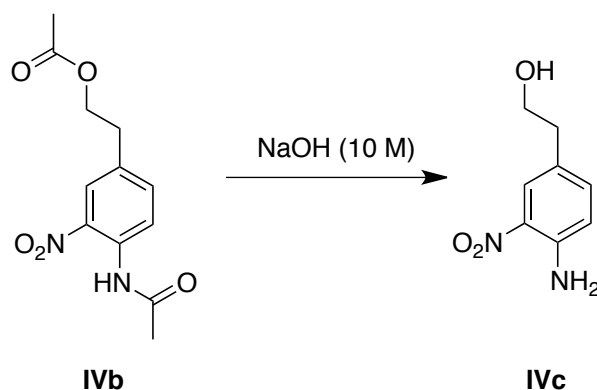
evaporated to give a brown solid. Yield: 96%. M. p. = 238.6 – 238.7 °C. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9.07 (s, 1H, N=CH-N); 7.65 (s, 2H, *imid-H*); 6.49-6.46 (m, 3H, *Ar-H*); 5.09 (s, 2H, $-\text{CH}_2$); 4.62 (s, 2H, $-\text{NH}_2$); 4.55 (s, 2H, $-\text{NH}_2$); 3.82 (s, 3H, N- CH_3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 136.5, 136.1, 135.6, 124.1, 123.1, 122.6, 118.3, 114.8, 114.7, 53.0, 36.2 ppm. ESI MS: m/z = 203.1 $[\text{M}-\text{Br}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (301.18): C 43.87, H 5.69, N 18.60. Found: C 43.56, H 5.23, N 18.22.

2.2.1.8 *IVb*: 4-acetamido-3-nitrophenethyl acetate



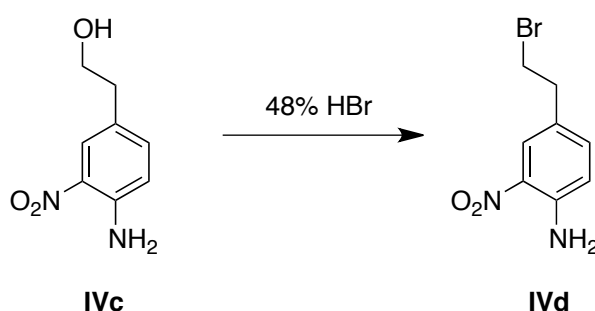
Compound **IVa** (1 g, 4.5 mmol) was mixed with acetic anhydride (850 μL , 9 mmol) in CH_2Cl_2 . The solution was cooled at 0°C in a water/ice bath, and fuming nitric acid (440 μL) was added dropwise. After 1 hour of stirring at 0°C, the mixture was poured into water (20 mL) and stirred for 30 min, after which it was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with water (20 mL), then dried (Na_2SO_4) and evaporated to give a pure orange solid. Yield: 98%. M. p. = 108.9 – 219.4 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.22 (s, 1H, $-\text{NH}$); 8.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H, *Ar-H*); 8.05 (d, J = 2 Hz, 1H, *Ar-H*); 7.49 (dd, J = 2 Hz, J = 8.7 Hz, 1H, *Ar-H*); 4.27 (t, J = 6.6 Hz, 2H, $-\text{CH}_2$); 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H, $-\text{CH}_2$); 2.27 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2.02 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.8, 169.0, 136.5, 136.3, 133.6, 133.4, 125.6, 122.4, 63.9, 34.0, 25.5, 20.8 ppm. ESI MS: m/z = 267.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ (266.25): C 54.14, H 5.30, N 10.53. Found: C 54.04, H 5.24, N 11.00.

2.2.1.9 *IVc: 2-(4-amino-3-nitrophenyl)ethanol*



Compound **IVb** (800 mg, 3 mmol) was dissolved in methanol (7 mL) and 10M NaOH was added (300 μ L, 3 mmol). The mixture was stirred for 15 min and evaporated under vacuum to give a brown oil used directly without other purification. Yield: 78%. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7.77 (d, J = 2 Hz, 1H, *Ar-H*); 7.32 (s, 2H, $-\text{NH}_2$); 7.27 (dd, J = 2 Hz, J = 8.6 Hz, 1H, *Ar-H*); 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H, *Ar-H*); 3.54 (t, J = 6.7 Hz, 2H, $-\text{CH}_2$); 2.60 (t, J = 6.7 Hz, 2H, $-\text{CH}_2$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 153.7, 134.9, 127.8, 125.8, 124.6, 123.8, 62.1, 38.4 ppm. ESI MS: m/z = 181.0 $[\text{M}-\text{H}^+]$. Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{NaOH}$ (262.17): C 36.65, H 4.61, N 10.68. Found: C 37.01, H 5.16, N 9.72.

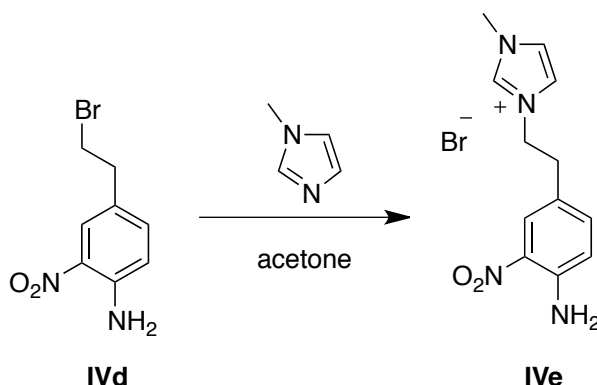
2.2.1.10 *IVd: 4-(2-bromoethyl)-2-nitroaniline*



IVc (455 mg, 2.5 mmol) was directly mixed with 48% hydrobromic acid (15 mL) and refluxed for 6 hours. After cooling at r.t. the mixture was poured into water (20 mL) and stirred for 30 min, after which it was extracted with diethyl ether (2 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with water (20 mL), sat. NaHCO_3 (20 mL), then dried (Na_2SO_4) and evaporated to give an orange oil. Yield: 52%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.97 (d,

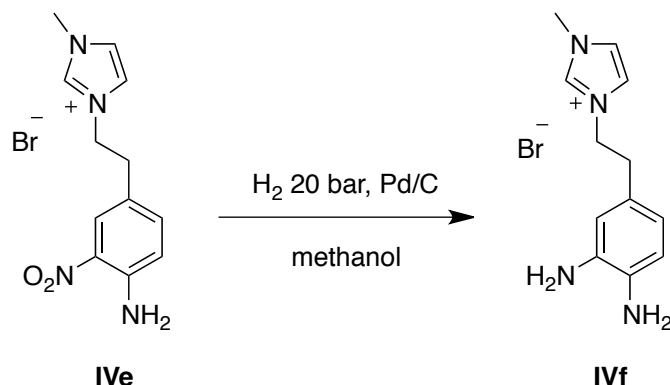
$J = 2$ Hz, 1H, *Ar-H*); 7.23 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, *Ar-H*); 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, *Ar-H*); 3.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-CH_2$); 3.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-CH_2$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.6, 136.4, 130.4, 127.7, 125.7, 119.1, 37.7, 32.7$ ppm. ESI MS: $m/z = 165.1$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ (245.07): C 39.21, H 3.71, N 11.44. Found: C 40.80, H 4.08, N 10.70.

2.2.1.11 *IVe*: 3-(4-amino-3-nitrophenethyl)-1-methyl-1H-imidazolium bromide



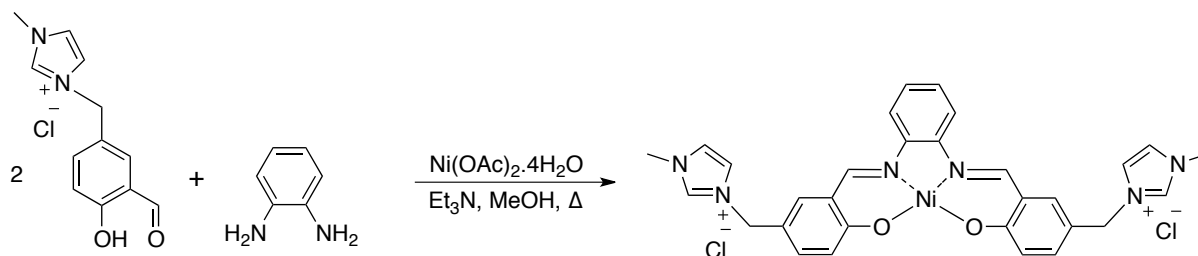
This preparation closely followed the synthesis of **Ic**, starting from **IVd** (400 mg, 1.6 mmol) and *N*-methylimidazole (130 mg, 1.6 mmol) in acetone (15 mL). After a 2 days reflux, the precipitate was filtrated to give an orange powder. Yield: 78%. M. p. = 189.8 – 196.3 °C. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 9.04$ (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}-\text{N}$); 7.78 (d, $J = 2$ Hz, 1H, *Ar-H*); 7.72 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, *imid-H*); 7.67 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, *imid-H*); 7.36 (s, 2H, $-\text{NH}_2$); 7.25 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H, *Ar-H*); 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, *Ar-H*); 4.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-CH_2$); 3.81 (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-CH_2$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 145.2, 136.5, 136.4, 129.9, 124.9, 123.9, 123.5, 122.3, 119.6, 49.6, 35.7, 34.0$ ppm. ESI MS: $m/z = 247.1$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (336.18): C 42.87, H 4.80, N 16.67. Found: C 43.09, H 4.71, N 16.31.

2.2.1.12 IVf: 3-(3,4-diaminophenethyl)-1-methyl-1H-imidazolium bromide



Compound **IVe** (306 mg, 1 mmol) was dissolved in methanol (15 mL), and 10% Pd/C (50% water, 110 mg) was added. The reaction mixture was stirred under H₂ (20 bar) during 2 days. The mixture was filtrated on celite, washed with methanol and then, the filtrate was evaporated to give a brown solid. Yield: 81%. M. p. = 234.2 – 234.3 °C. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): d = 9.01 (s, 1H, N=CH-N); 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H, *Ar-H*); 7.66 (t, J = 1.7 Hz, 1H, *imid-H*); 6.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H, *imid-H*); 6.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H, -NH₂); 6.18 (dd, J = 1.9 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, *Ar-H*); 4.41 (s, 4H, -NH₂); 4.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H, -CH₂); 3.82 (s, 3H, N-CH₃); 2.85 (t, J = 7.3 Hz, 2H, -CH₂) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, *d*₆-DMSO): d = 136.9, 135.6, 134.2, 125.5, 123.9, 122.8, 117.6, 115.1, 115.0, 50.8, 36.2, 35.6 ppm. ESI MS: *m/z* = 217.1 [M-Br]⁺. Anal. Calcd for C₁₂H₁₇BrN₄.H₂O (315.21): C 45.72, H 6.08, N 17.77. Found: C 45.66, H 5.47, N 17.33.

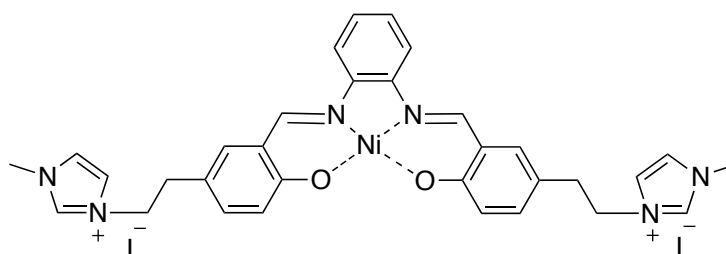
2.2.1.13 Complex 1



To a solution of 3-(3-formyl-4-hydroxybenzyl)-1-methyl-1H-imidazolium chloride (100 mg, 0.4 mmol) dissolved in MeOH (4 mL) was added Ni(OAc)₂.4H₂O (50 mg, 0.2 mmol) in MeOH (2 mL) and *o*-phenylenediamine (21.5 mg, 0.2 mmol) in MeOH (2 mL). Then,

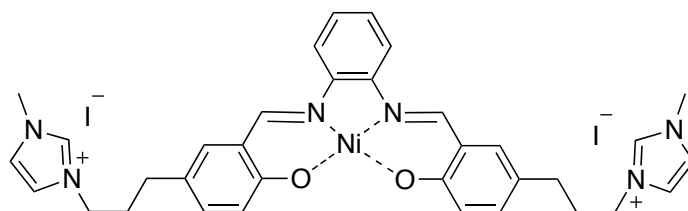
triethylamine (60 μ L, 0.43 mmol) was added to the resulting red solution. The reaction mixture was refluxed for 1 day. After cooling at r.t. the mixture was evaporated and taken up in diethyl ether. The precipitate was then filtrated to give a red hygroscopic powder. Yield: 47%. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9.34 (s, 2H, -N=CH); 9.15 (s, 2H, -N=CH-N); 8.18-8.16 (m, 2H, Ar-H); 7.78 (d, J= 9.5 Hz, 4H, imid-H); 7.73 (s, 2H, Ar-H); 7.40-7.34 (m, 4H, Ar-H); 6.90 (d, J= 8.8 Hz, 2H, Ar-H); 5.35 (s, 4H, -CH₂); 3.88 (s, 6H, N-CH₃) ppm; ESI MS: m/z = 281.1 [M-2Cl]²⁺. Anal. Calcd for C₃₀H₂₈Cl₂N₆NiO₂.8H₂O (778.30): C 46.30, H 5.70, N 10.80. Found: C 46.60, H 5.93, N 10.52.

2.2.1.14 Complex 2



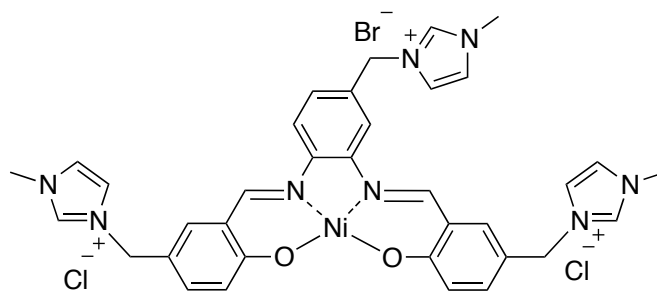
This preparation closely followed the synthesis of complex **1**, starting from **Ic** (100 mg, 0.28 mmol) in MeOH (4 mL), Ni(OAc)₂.4H₂O (35 mg, 0.14 mmol) in MeOH (2 mL), *o*-phenylenediamine (15 mg, 0.14 mmol) in MeOH (2 mL) and triethylamine (43 μ L, 0.31 mmol). A red hygroscopic solid is obtained. Yield: 42%. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9.01 (s, 2H, -N=CH); 8.80 (s, 2H, -N=CH-N); 8.10-8.11 (m, 2H, Ar-H); 7.71 (s, 2H, imid-H); 7.67 (s, 2H, imid-H); 7.35 (s, 4H, Ar-H); 7.18 (d, J= 8.4 Hz, 2H, Ar-H); 6.84 (d, J= 8.4 Hz, 2H, Ar-H); 4.40-4.36 (m, 4H, -CH₂); 3.82 (s, 6H, N-CH₃); 3.05-3.01 (m, 4H, -CH₂) ppm; ESI MS: m/z = 295.1 [M-2I]²⁺. Anal. Calcd for C₃₂H₃₂I₂N₆NiO₂.H₂O (863.15): C 44.53, H 3.97, N 9.74. Found: C 44.71, H 3.87, N 9.61.

2.2.1.15 Complex 3



This preparation closely followed the synthesis of complex **1**, starting from **IIc** (100 mg, 0.27 mmol) in MeOH (4 mL), Ni(OAc)₂·4H₂O (34 mg, 0.135 mmol) in MeOH (2 mL), *o*-phenylenediamine (15 mg, 0.135 mmol) in MeOH (2 mL) and triethylamine (40 µL, 0.29 mmol). A red hygroscopic solid is obtained. Yield: 58%. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 9.11 (s, 2H, -N=CH); 8.82 (s, 2H, -N=CH-N); 8.13-8.11 (m, 2H, *Ar-H*); 7.79 (s, 2H, *imid-H*); 7.71 (s, 2H, *imid-H*); 7.39-7.34 (m, 4H, *Ar-H*); 7.21 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 8.8 Hz, 2H, *Ar-H*); 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *Ar-H*); 4.22-4.19 (m, 4H, -CH₂); 3.85 (s, 6H, N-CH₃); 2.12-2.09 (m, 4H, -CH₂) ppm; ESI MS: *m/z* = 309.2 [M-2I]²⁺. Anal. Calcd for C₃₄H₃₆I₂N₆NiO₂·H₂O (891.21): C 45.82, H 4.30, N 9.43. Found: C 45.50, H 4.41, N 9.46.

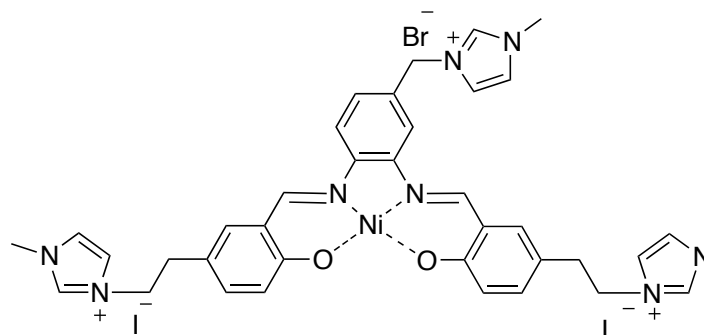
2.2.1.16 Complex 4



This preparation closely followed the synthesis of complex **1**, starting from 3-(3-formyl-4-hydroxybenzyl)-1-methyl-1*H*-imidazolium chloride (100 mg, 0.4 mmol) in MeOH (4 mL), Ni(OAc)₂·4H₂O (50 mg, 0.2 mmol) in MeOH (2 mL), **IIIc** (57 mg, 0.2 mmol) in MeOH (2 mL) and triethylamine (60 µL, 0.43 mmol). A brown hygroscopic solid is obtained. Yield: 68%. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 9.58 (s, 1H, -N=CH-N); 9.28 (d, *J* = 10 Hz, 2H, -N=CH); 8.56 (s, 1H, -N=CH-N); 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, *imid-H*); 7.94 (s, 2H, -N=CH-N); 7.77 (s, 4H, *Ar-H*); 7.73 (s, 5H, *Ar-H*); 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, *imid-H*); 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *imid-H*); 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *imid-H*); 5.48 (s, 2H, -CH₂); 5.34 (d, *J* = 4.2 Hz, 4H, -

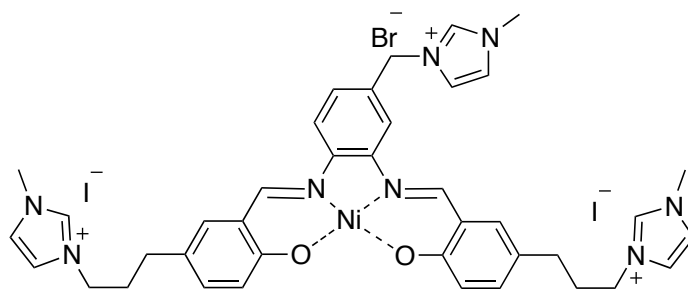
CH_2); 3.88 (s, 6H, N- CH_3); 3.86 (s, 3H, N- CH_3) ppm; ESI MS: m/z = 773.1 $[M-Cl]^+$, 729.2 $[M-Br]^+$. Anal. Calcd for $C_{35}H_{35}BrCl_2N_8NiO_2 \cdot 8H_2O$ (953.33): C 44.09, H 5.39, N 11.75. Found: C 44.01, H 6.17, N 11.6.

2.2.1.17 Complex 5



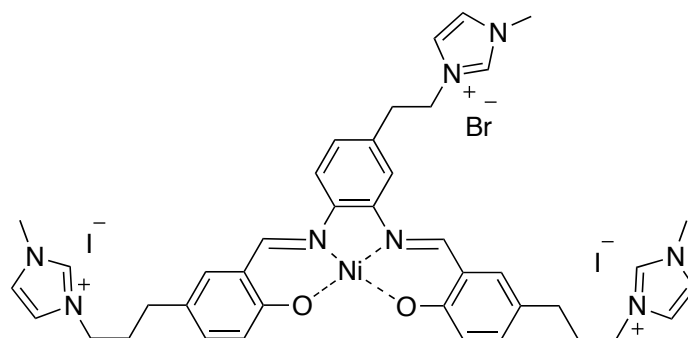
This preparation closely followed the synthesis of complex **1**, starting from **Ic** (100 mg, 0.28 mmol) in MeOH (4 mL), $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (35 mg, 0.14 mmol) in MeOH (2 mL), **IIIc** (40 mg, 0.14 mmol) in MeOH (2 mL) and triethylamine (43 μ L, 0.31 mmol). A red hygroscopic solid is obtained. Yield: 65%. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9.24 (s, 1H, -N=CH-N); 9.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H, -N=CH); 8.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H, -N=CH-N); 8.31 (s, 1H, *imid-H*); 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H, *imid-H*); 7.83 (s, 1H, *Ar-H*); 7.74 (d, J = 7 Hz, 3H, *Ar-H*); 7.69 (s, 2H, *Ar-H*); 7.41 (s, 1H, *Ar-H*); 7.39 (s, 2H, *Ar-H*); 7.25-7.21 (m, 2H, *imid-H*); 6.87 (dd, J = 4 Hz, J = 8.8 Hz, 2H, *imid-H*); 5.46 (s, 2H, - CH_2); 4.40 (dd, J = 6.9 Hz, J = 12.6 Hz, 4H, - CH_2); 3.88 (s, 3H, N- CH_3); 3.83 (d, J = 3.6 Hz, 6H, N- CH_3); 3.05 (dd, J = 6.9 Hz, J = 12.6 Hz, 4H, - CH_2) ppm; ESI MS: m/z = 939.0 $[M-Br]^+$, 893.0 $[M-I]^+$. Anal. Calcd for $C_{37}H_{39}BrI_2N_8NiO_2 \cdot 6H_2O$ (1128.26): C 39.39, H 4.55, N 9.93. Found: C 39.52, H 4.46, N 10.20.

2.2.1.18 Complex 6



This preparation closely followed the synthesis of complex **1**, starting from **IIc** (100 mg, 0.27 mmol) in MeOH (4 mL), Ni(OAc)₂·4H₂O (34 mg, 0.135 mmol) in MeOH (2 mL), **IIIc** (38 mg, 0.135 mmol) in MeOH (2 mL) and triethylamine (40 µL, 0.29 mmol). A brown hygroscopic solid is obtained. Yield: 53%. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 9.38 (s, 1H, -N=CH-N); 9.24 (s, 1H, -N=CH); 9.18 (s, 1H, -N=CH); 9.00 (s, 1H, -N=CH-N); 8.91 (s, 1H, -N=CH-N); 8.46 (s, 1H, *imid-H*); 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, *imid-H*); 7.89 (s, 1H, *Ar-H*); 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *Ar-H*); 7.74-7.70 (m, 3H, *Ar-H*); 7.49 (s, 1H, *Ar-H*); 7.44 (s, 2H, *Ar-H*); 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *imid-H*); 6.87 (dd, *J* = 2.9 Hz, *J* = 8.8 Hz, 2H, *imid-H*); 5.47 (s, 2H, -CH₂); 4.24-4.20 (m, 4H, -CH₂); 3.89 (s, 6H, N-CH₃); 3.86 (s, 3H, N-CH₃); 2.97 (broad, 4H, -CH₂); 2.13-2.09 (m, 4H, -CH₂) ppm; ESI MS: *m/z* = 967.0 [M-Br]⁺, 921.0 [M-I]⁺. Anal. Calcd for C₃₉H₄₃BrI₂N₈NiO₂·4H₂O (1120.28): C 41.81, H 4.59, N 10.00. Found: C 41.77, H 4.83, N 9.94.

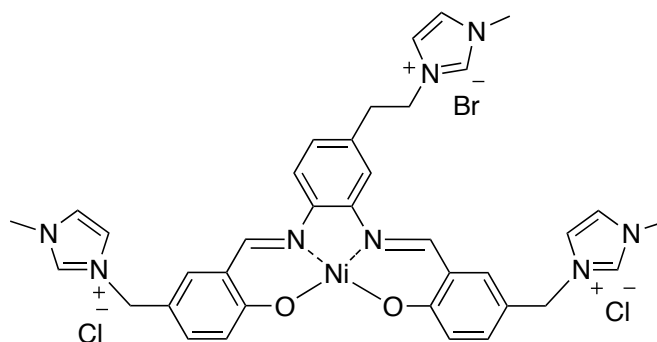
2.2.1.19 Complex 7



This preparation closely followed the synthesis of complex **1**, starting from **IIc** (100 mg, 0.27 mmol) in EtOH (4 mL), Ni(OAc)₂·4H₂O (34 mg, 0.135 mmol) in EtOH (2 mL), **IVf** (40 mg, 0.135 mmol) in EtOH (2 mL) and triethylamine (40 µL, 0.29 mmol). A red hygroscopic solid

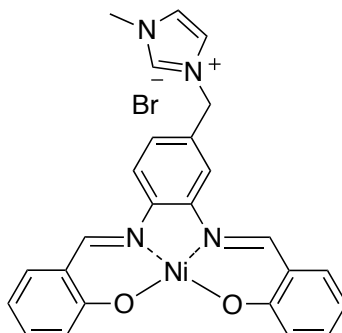
is obtained. Yield: 78%. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9.25 (s, 1H, -N=CH-N); 9.19 (s, 2H, -N=CH); 8.98 (s, 1H, -N=CH-N); 8.83 (s, 1H, -N=CH-N); 8.27 (s, 1H, *imid-H*); 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H, *imid-H*); 7.84 (s, 1H, *Ar-H*); 7.81 (s, 1H, *Ar-H*); 7.76 (s, 1H, *Ar-H*); 7.72 (s, 2H, *Ar-H*); 7.68 (s, 1H, *Ar-H*); 7.52 (s, 1H, *imid-H*); 7.42 (s, 1H, *imid-H*); 7.24-7.17 (m, 3H, *Ar-H*); 6.85 (dd, J = 4.2 Hz, J = 8.8 Hz, 2H, *imid-H*); 4.64-4.60 (m, 2H, -CH₂); 4.24-4.20 (m, 4H, -CH₂); 3.87 (d, J = 6.6 Hz, 6H, N-CH₃); 3.84 (s, 3H, N-CH₃); 3.24 (broad, 2H, -CH₂); 2.92-2.91 (m, 4H, -CH₂); 2.15-2.09 (m, 4H, -CH₂) ppm; ESI MS: m/z = 981.1 [M-Br]⁺, 935.1 [M-I]⁺. Anal. Calcd for C₄₀H₄₅BrI₂N₈NiO₂·6H₂O (1170.34): C 41.05, H 4.91, N 9.57. Found: C 40.99, H 5.25, N 9.02.

2.2.1.20 Complex 8



This preparation closely followed the synthesis of complex **1**, starting from 3-(3-formyl-4-hydroxybenzyl)-1-methyl-1H-imidazolium chloride (100 mg, 0.4 mmol) in MeOH (4 mL), Ni(OAc)₂·4H₂O (50 mg, 0.2 mmol) in MeOH (2 mL), **IVf** (59 mg, 0.2 mmol) in MeOH (2 mL) and triethylamine (60 μ L, 0.43 mmol). A brown hygroscopic solid is obtained. Yield: 68%. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9.39 (s, 1H, -N=CH-N); 9.31 (s, 2H, -N=CH); 9.26 (s, 1H, -N=CH-N); 9.18 (s, 1H, -N=CH-N); 8.32 (s, 1H, *Ar-H*); 8.08 (d, J = 8 Hz, 1H, *imid-H*); 7.79-7.74 (m, 6H, *Ar-H*); 7.69 (s, 2H, *Ar-H*); 7.39 (s, 2H, *imid-H*); 7.21 (d, J = 8 Hz, 1H, *imid-H*); 6.92 (d, J = 8 Hz, 2H, *imid-H*); 5.35 (d, J = 10 Hz, 4H, -CH₂); 4.65-4.62 (m, 2H, -CH₂); 4.04-4.03 (m, 2H, -CH₂); 3.88 (d, J = 10 Hz, 6H, N-CH₃); 3.84 (s, 3H, N-CH₃) ppm; ESI MS: m/z = 743.2 [M-Br]⁺. Anal. Calcd for C₃₆H₃₇BrCl₂N₈NiO₂·8H₂O (967.36): C 44.70, H 5.52, N 11.58. Found: C 44.57, H 5.81, N 11.31.

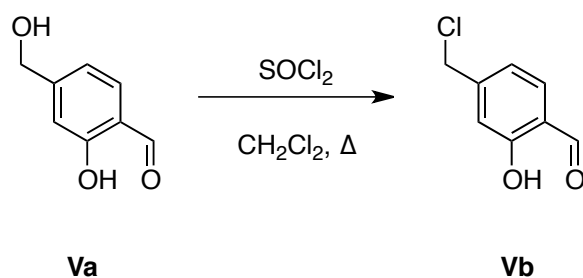
2.2.1.21 Complex 9



This preparation closely followed the synthesis of complex **1**, salicylaldehyde (100 mg, 0.82 mmol) in MeOH (4 mL), Ni(OAc)₂·4H₂O (102 mg, 0.41 mmol) in MeOH (2 mL), **IIIc** (123 mg, 0.41 mmol) in MeOH (2 mL) and triethylamine (126 μ L, 0.90 mmol). A brown hygroscopic solid is obtained. Yield: 74%. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 9.28 (s, 1H, -N=CH-N); 8.91 (d, *J* = 7 Hz, 2H, -N=CH); 8.33 (s, 1H, *Ar-H*); 8.16 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *Ar-H*); 7.86 (s, 1H, *Ar-H*); 7.75 (s, 1H, *Ar-H*); 7.61-7.56 (m, 2H, *Ar-H*); 7.38-7.32 (m, 3H, *Ar-H*); 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *Ar-H*); 76.68 (s, 2H, *imid-H*); 5.44 (s, 2H, -CH₂); 3.87 (s, 3H, N-CH₃) ppm; ESI MS: *m/z* = 467.1 [M-Br]⁺. Anal. Calcd for C₂₅H₂₁BrN₄NiO₂·5H₂O (638.14): C 47.05, H 4.90, N 8.78. Found: C 47.06, H 5.62, N 8.35.

2.2.2 Precursors and complexes 10 to 15

2.2.2.1 *Vb*: 4-(chloromethyl)-2-hydroxybenzaldehyde

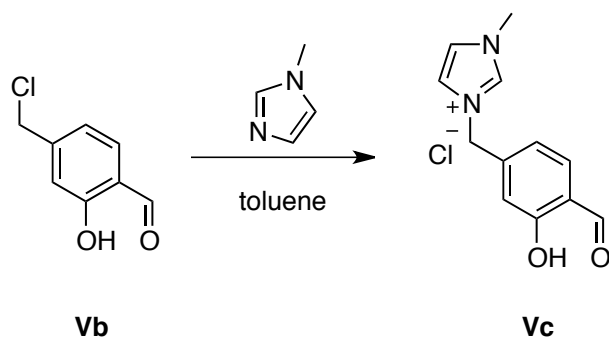


Va (1.08 g, 7.11 mmol) was dissolved in dichloromethane (130 mL). Distilled thionyl chloride was added dropwise in a water/ice bath and the mixture was stirred 3 hours at 0°C and 1 hour at r.t. The mixture was then evaporated and taken up in pentane and evaporated again to give a green oil. Yield: 92%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.05 (s, 1H, CHO); 9.90 (s, 1H, *Ar-H*); 7.55 (d, *J* = 7.98 Hz, 1H, *Ar-H*); 7.6 (s, 1H, *Ar-H*); 7.02 (d, *J* = 8.01 Hz,

Partie expérimentale

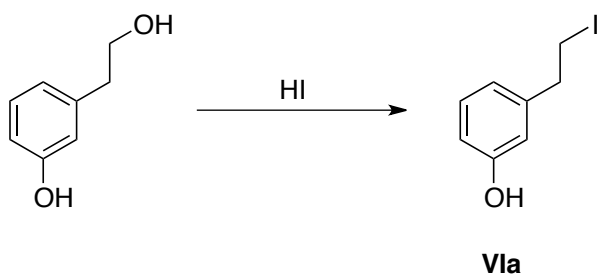
1H, *Ar-H*); 4.55 (s, 2H, $-CH_2$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 196.2, 161.9, 146.8, 134.2, 119.9, 118.9, 116.7, 45.2 ppm.

2.2.2.2 *Vc*: 4-[(*N*-methylimidazolium)-ethyl]phenol chloride



This preparation closely followed the synthesis of **Ic**, starting from **Vb** (190 mg, 1.1 mmol) and *N*-methylimidazole (110 mg, 1.3 mmol) in toluene (15 mL). After a 3 days stirring, the precipitate was filtrated and wash with dichloromethane to give an brown powder. Yield: 40%. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 10.98 (s, 1H, Ph-*OH*); 10.25 (s, 1H, *CHO*); 9.24 (s, 1H, $N=CH-N$); 7.78 (d, J = 17.8 Hz, 2H, *Ar-H*); 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H, *Ar-H*); 6.97 (s, 1H, *Ar-H*); 6.92 (d, J = 8 Hz, 1H, *Ar-H*); 5.46 (s, 2H, $-CH_2$); 3.88 (s, 3H, $-CH_3$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 190.8, 161.1, 143.0, 137.1, 129.4, 124.1, 122.6, 122.3, 118.5, 116.7, 51.3, 35.9 ppm.

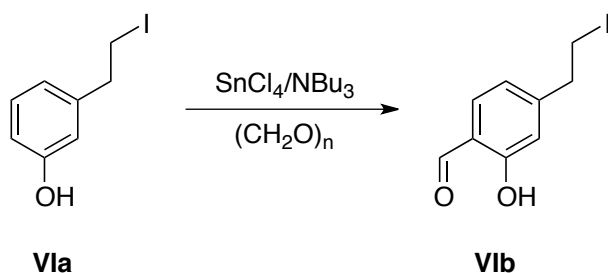
2.2.2.3 *Vla*: 3-(2-iodoethyl)phenol



3-(2-hydroxyethyl)phenol (965 mg, 7.0 mmol) was directly mixed with hydriodic acid (57 wt. % in H_2O) (8 mL) and refluxed for 3 hours. After cooling at r.t. the mixture was poured into water (10 mL) and stirred for 30 min, after which it was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with water (20 mL), sat. $NaHCO_3$ (20

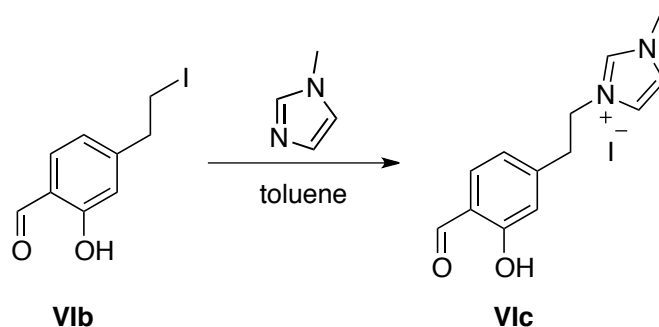
mL), then dried (Na_2SO_4) and evaporated to give an pink oil. Yield: 77%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H, *Ar-H*); 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H, *Ar-H*); 6.72 (d, J = 6.2 Hz, 1H, *Ar-H*); 6.66 (s, 1H, *Ar-H*) ; 3.33 (t, J = 7.8 Hz, 2H, $-\text{CH}_2$); 3.13 (t, J = 7.8 Hz, 2H, $-\text{CH}_2$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.8, 142.6, 130.0, 120.9, 115.4, 113.9, 40.3, 5.3 ppm.

2.2.2.4 *Vlb*: 2-hydroxy-4-(2-iodoethyl)benzaldehyde



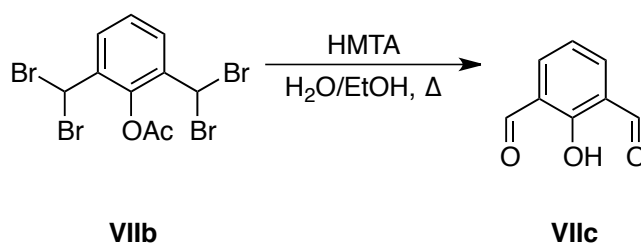
Product **Vla** (1.37 mg, 5.37 mmol) in toluene (20 mL) was mixed with Tin chloride solution (1 M in heptane) (0.54 mL, 0.54 mmol) and tributylamine (0.51 mL, 2.15 mmol), and stirred for 20 minutes at r.t.. Paraformaldehyde (354 mg, 11.8 mmol) was then added and the mixture was refluxed for 8 hours. Water (15 mL) and 6M HCl (2 mL) was added to reach a pH of 2, after which it was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with 4M HCl (2 x 20 mL), sat. brine (20 mL), then dried (Na_2SO_4) and evaporated to give an orange oil. The product was purified by chromatography (silica gel, CH_2Cl_2) giving product **Vlb** as yellow oil. Yield: 37%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 11.05 (s, 1H, *CHO*) ; 9.87 (s, 1H, *Ph-OH*) ; 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H, *Ar-H*); 6.86 – 6.84 (m, 2H, *Ar-H*); 3.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $-\text{CH}_2$); 3.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $-\text{CH}_2$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 196.1, 162.0, 150.5, 134.1, 120.3, 118.7, 117.4, 40.3, 3.5 ppm. ESI MS: m/z = 274.9 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

2.2.2.5 Vlc: 3-(4-formyl-3-hydroxyphenethyl)-1-methyl-1H-imidazolium iodide



This preparation closely followed the synthesis of **Ic**, starting from **VIb** (435 mg, 1.57 mmol) and *N*-methylimidazole (156 mg, 1.88 mmol) in toluene (15 mL). After a 12 hours stirring at 60°C, the precipitate was filtrated and wash with dichloromethane to give an yellow powder. Yield: 20%. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 10.74 (s, 1H, Ph-OH); 10.19 (s, 1H, CHO); 9.04 (s, 1H, N=CH-N); 7.74 (s, 1H, Ar-H); 7.69 (s, 1H, Ar-H); 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar-H); 6.84 (s, 1H, Ar-H); 6.82 (s, 1H, Ar-H); 4.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂) ; 3.83 (s, 3H, -CH₃) ; 3.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, *d*₆-DMSO): δ= 191.6, 160.7, 146.2, 136.5, 129.8, 123.6, 122.3, 121.0, 120.0, 117.3, 49.1, 35.8, 35.5 ppm. ESI MS: *m/z* = 231.1 [M-I]⁺.

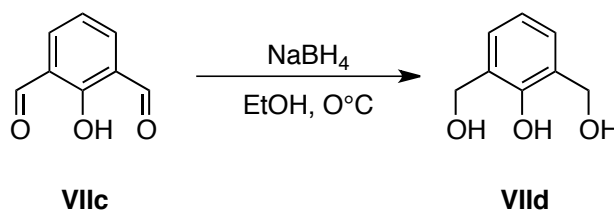
2.2.2.6 VIIc: 2-hydroxyisophthalaldehyde



HMTA (1.62 g, 11.6 mmol) was dissolved in 10 mL H₂O / 10 mL EtOH mixture, then **VIIe** (1.00 g, 2.1 mmol) was added and the solution was refluxed during 6 hours. After cooling, the mixture was extracted with ether (3 x 20 mL), dichloromethane (20 mL). The combined organic extracts were washed with sat. brine (20 mL), then dried (Na₂SO₄) and evaporated to give an orange powder. The product was purified by chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/pentane = 4/1–9/1 as an eluent) giving product **VIIc**³⁸² as white powder. Yield: 37%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 11.67 (s, 1H, Ph-OH); 10.25 (s, 2H, CHO); 7.97 (d, *J* = 7.5

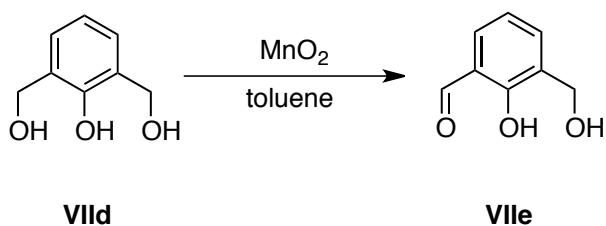
Hz, 2H, *Ar-H*); 7.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, *Ar-H*) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 192.5$, 163.8, 137.8, 123.2, 120.1 ppm.

2.2.2.7 *VIIId: (2-hydroxy-1,3-phenylene)dimethanol*



This product was prepared by adding slowly NaBH_4 (127 mg, 3.3 mmol) in a mixture of **VIIc** (500 mg, 3.3 mmol) in EtOH (50 mL) at 0°C . After stirring during 2 hours at r.t., the mixture was poured into water (50 mL) and stirred during 30 min. EtOH was evaporated and 4N HCl was added to reach $\text{pH} = 1$. The solution was then extracted with AcOEt (3 x 30 mL), then the combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated to give a pink oil. The product was purified by chromatography (silica gel, pentane/AcOEt = 1/1–1/2–0/1 as an eluent) giving product **VIIId** as white powder. Yield: 77%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.09$ (s, 1H, Ph-*OH*); 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, *Ar-H*); 6.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, *Ar-H*); 4.80 (s, 4H, $-\text{CH}_2$); 2.33 (s, 2H, $-\text{OH}$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 129.2$, 128.1, 126.3, 123.4, 63.7 ppm.

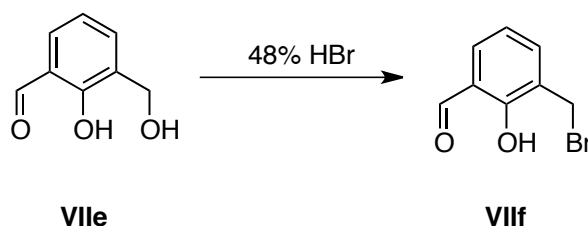
2.2.2.8 *VIIe: 2-hydroxy-3-(hydroxymethyl)benzaldehyde*



This product was prepared by mixing **VIIId** (500 mg, 3.3 mmol) with activated MnO_2 (846 mg, 9.7 mmol) in toluene (50 mL). After stirring during 4 days at r.t., the mixture was filtrated and rinsed with toluene and AcOEt. The filtrate was evaporated to give a yellow oil. The product was purified by chromatography (silica gel, pentane/AcOEt = 3/1–2/1–1/1 as an eluent) giving product **VIIe** as white powder. Yield: 30%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta =$

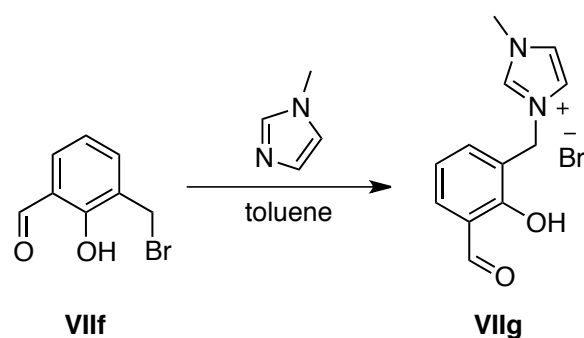
11.38 (s, 1H, -CHO); 9.92 (s, 1H, Ph-OH); 7.56 (dd, $J = 20$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar-H); 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H); 4.77 (s, 2H, -CH₂); 2.06 (s, 1H, -OH) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 196.8, 159.4, 135.8, 132.9, 129.4, 120.4, 119.8, 60.5 ppm.

2.2.2.9 VIIIf: 3-(bromomethyl)-2-hydroxybenzaldehyde



This product was prepared by refluxing a mixture of **VIIe** (400 mg, 2.6 mmol) and 48% hydrobromic acid (15 mL) for 3 hours. After cooling, the mixture was poured into water (30 mL) and stirred during 30 min, after which it was extracted with dichloromethane (2 x 30 mL), then dried (Na₂SO₄) and evaporated to give a pink oil sufficiently pure for the next reaction. Yield: 90%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 11.51 (s, 1H, -CHO); 9.91 (s, 1H, Ph-OH); 7.57 (dd, $J = 18$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar-H); 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H); 4.59 (s, 2H, -CH₂) ppm.

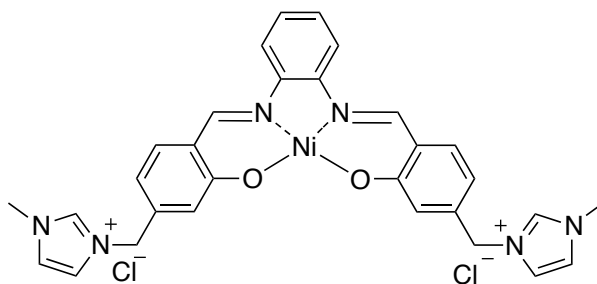
2.2.2.10 VIIIf: 3-(3-formyl-2-hydroxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazolium bromide



Compound **VIIIf** (520 mg, 2.4 mmol) was dissolved in toluene (20 mL), and *N*-methylimidazole (238 mg, 2.8 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 18 h. Toluene was then decanted and crude product was stirred in a mixture of CH₂Cl₂/ether/pentane. Organics phases were extracted and evaporated. A pure white solid was

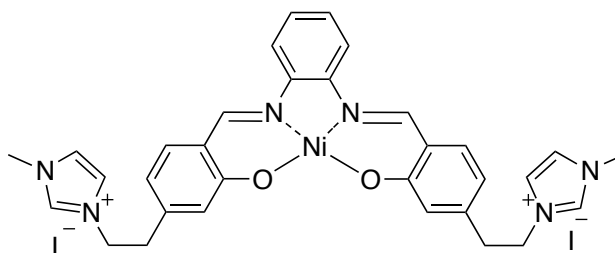
obtained. Yield: 72%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.34 (s, 1 H, CHO); 9.93 (s, 1 H, $\text{N}=\text{CH}-\text{N}$); 8.22 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, $\text{Ar}-\text{H}$); 7.69 (s, 1 H, $\text{Ar}-\text{H}$); 7.67 (s, 1 H, $\text{Ar}-\text{H}$); 7.64 (s, 1 H, $\text{Ar}-\text{H}$); 7.52 (s, 1 H, $\text{Ar}-\text{H}$); 7.11 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, $\text{Ar}-\text{H}$); 5.69 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 4.07 (s, 3 H, $\text{N}-\text{CH}_3$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 196.7, 159.6, 139.3, 137.6, 135.4, 123.3, 122.9, 122.1, 120.9, 120.8, 47.2, 36.9 ppm. ESI MS: m/z = 217.2 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

2.2.2.11 Complex 10



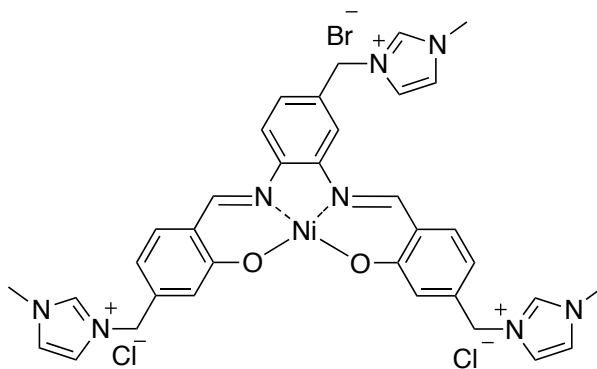
This preparation closely followed the synthesis of complex **1**, starting from **Vc** (111 mg, 0.44 mmol) in MeOH (4 mL), $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (54.7 mg, 0.22 mmol) in MeOH (2 mL), *o*-phenylenediamine (23.8 mg, 0.22 mmol) in MeOH (2 mL) and triethylamine (31 μL , 0.22 mmol). A red hygroscopic solid is obtained. Yield: 45%. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9.29 (s, 2H, $-\text{N}=\text{CH}$); 9.02 (s, 2H, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}$); 8.15–8.17 (m, 2H, $\text{Ar}-\text{H}$); 7.77 (d, J = 15.6 Hz, 4H, $\text{Ar}-\text{H}$); 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H, *imid-H*); 7.34–7.36 (m, 2H, *imid-H*); 6.77 (s, 2H, $\text{Ar}-\text{H}$); 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H, $\text{Ar}-\text{H}$); 5.39 (s, 4H, $-\text{CH}_2-$); 3.85 (s, 6H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3.05–3.01 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$) ppm; ESI MS: m/z = 281.1 $[\text{M}-2\text{Cl}]^{2+}$. Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{NiO}_2 \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ (715.25): C 50.38, H 5.21, N 11.75. Found: C 50.45, H 5.16, N 11.34.

2.2.2.12 Complex 11



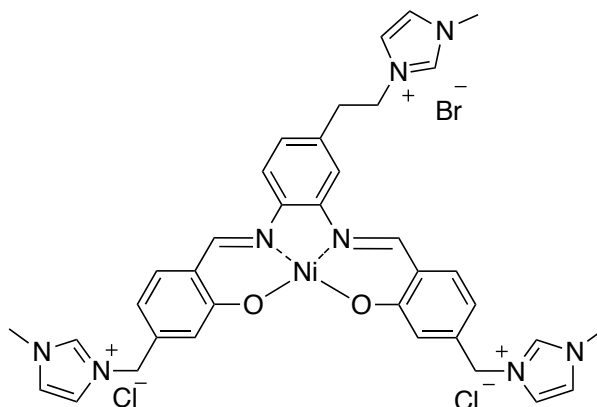
This preparation closely followed the synthesis of complex **1**, starting from **VIc** (97 mg, 0.27 mmol) in MeOH (4 mL), Ni(OAc)₂·4H₂O (14.6 mg, 0.135 mmol) in MeOH (2 mL), *o*-phenylenediamine (14.6 mg, 0.135 mmol) in MeOH (2 mL) and triethylamine (19 µL, 0.135 mmol). A orange hygroscopic solid is obtained. Yield: 54%. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 9.18 (s, 2H, -N=CH); 8.97 (s, 2H, -N=CH-N); 8.23-8.25 (m, 2H, *Ar-H*); 7.81 (d, *J*=19.6 Hz, 4H, *Ar-H*); 7.67 (d, *J*=8.2 Hz, 2H, *imid-H*); 7.44-7.46 (m, 2H, *imid-H*); 6.87 (s, 2H, *Ar-H*); 6.68 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, *Ar-H*); 4.60 (t, *J*=7.0 Hz, 4H, -CH₂); 3.97 (s, 6H, N-CH₃); 3.20 (t, *J*=6,96 Hz, 4H, -CH₂) ppm; ESI MS: *m/z* = 295.2 [M-2I]²⁺. Anal. Calcd for C₃₂H₃₂I₂N₆NiO₂ (845.14): C 45.48, H 3.82, N 9.94. Found: C 45.04, H 3.78, N 9.91.

2.2.2.13 Complex 12



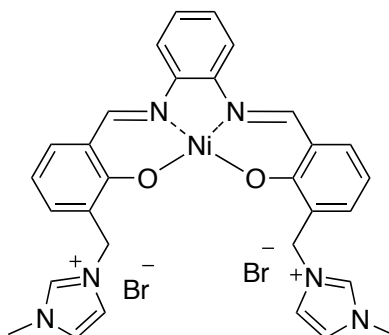
This preparation closely followed the synthesis of complex **1**, starting from **Vc** (111 mg, 0.44 mmol) in MeOH (4 mL), Ni(OAc)₂·4H₂O (54.7 mg, 0.22 mmol) in MeOH (2 mL), **IIIc** (65.4 mg, 0.22 mmol) in MeOH (2 mL) and triethylamine (31 µL, 0.22 mmol). A brown hygroscopic solid is obtained. Yield: 52%. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 9.47 (s, 1H, -N=CH-N); 9.32 (s, 1H, -N=CH-N); 9.23 (s, 1H, -N=CH-N); 8.52 (s, 1H, *imid-H*); 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, *imid-H*); 7.90 (s, 1H, *Ar-H*); 7.82-7.69 (m, 8H, *Ar-H*); 7.44 (s, 1H, *imid-H*); 6.78 (s, 2H, *imid-H*); 6.69 (s, 1H, *imid-H*); 5.46 (s, 2H, -CH₂); 5.40 (s, 4H, -CH₂); 3.89 (s, 3H, N-CH₃); 3.85 (s, 6H, N-CH₃) ppm; ESI MS: *m/z* = 738.7 [M-2Cl]²⁺. Anal. Calcd for C₃₅H₃₅BrCl₂N₈NiO₂·5H₂O (899.28): C 46.75, H 5.04, N 12.46. Found: C 47.03, H 4.87, N 12.51.

2.2.2.14 Complex 13



This preparation closely followed the synthesis of complex **1**, starting from **Vc** (100 mg, 0.4 mmol) in MeOH (4 mL), Ni(OAc)₂·4H₂O (50 mg, 0.2 mmol) in MeOH (2 mL), **IVf** (59 mg, 0.2 mmol) in MeOH (2 mL) and triethylamine (60 μL, 0.43 mmol). A brown hygroscopic solid is obtained. Yield: 60%. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 9.36 (s, 1H, -N=CH-N); 9.20 (s, 1H, -N=CH-N); 9.00 (s, 1H, -N=CH-N); 8.33 (s, 1H, *imid-H*); 8.06 (s, 1H, *imid-H*); 7.83-7.65 (m, 9H, *Ar-H*); 7.18 (s, 1H, *imid-H*); 6.76 (s, 2H, *imid-H*); 6.67 (s, 1H, *imid-H*); 5.39 (s, 4H, -CH₂); 4.61 (s, 2H, -CH₂); 4.02 (s, 2H, -CH₂); 3.89 (s, 3H, N-CH₃); 3.82 (s, 6H, N-CH₃) ppm; ESI MS: *m/z* = 672.6 [M-Br-2Cl]⁺. Anal. Calcd for C₃₆H₃₇BrCl₂N₈NiO₂·7H₂O (949.34): C 45.55, H 5.41, N 11.80. Found: C 45.52, H 5.65, N 11.35.

2.2.2.15 Complex 14

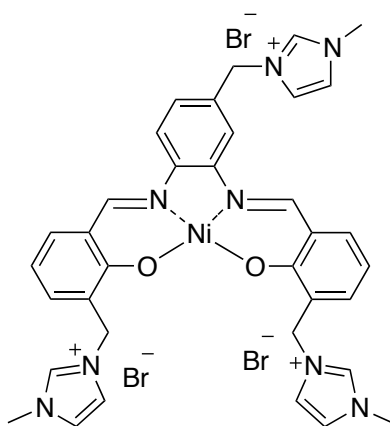


This preparation closely followed the synthesis of complex **1**, starting from **VIIg** (100 mg, 0.34 mmol) dissolved in MeOH (4 mL), Ni(OAc)₂·4H₂O (43 mg, 0.17 mmol) in MeOH (2 mL), *o*-phenylenediamine (18.4 mg, 0.17 mmol) in MeOH (2 mL) and triethylamine (55 μL, 0.39 mmol). A red hygroscopic solid is obtained. Yield: 56%. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-

Partie expérimentale

DMSO): δ = 9.15 (s, 2 H, -N=CH-N); 8.22 (s, 2 H, -N=CH); 7.89 (s, 2H, -N=CH); 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 2H, *Ar-H*); 7.68 (s, 2H, *Ar-H*); 7.58 (d, J = 6.6 Hz, 2H, *Ar-H*); 7.49 (s, 2H, *Ar-H*); 6.80 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, *Ar-H*); 5.33 (s, 4H, -CH₂); 3.84 (s, 6H, N-CH₃) ppm; ESI MS: m/z = 643.2 [M-Br]⁺. Anal. Calcd for C₃₀H₂₈Br₂N₆NiO₂·3H₂O (777.1): C 46.37, H 4.41, N 10.81. Found: C 46.15, H 4.41, N 10.94.

2.2.2.16 Complex 15



This preparation closely followed the synthesis of complex **1**, starting from **VIIg** (100 mg, 0.34 mmol) in MeOH (4 mL), Ni(OAc)₂·4H₂O (43 mg, 0.17 mmol) in MeOH (2 mL), **IIIc** (50.5 mg, 0.17 mmol) in MeOH (2 mL) and triethylamine (55 μ L, 0.39 mmol). A brown hygroscopic solid is obtained. Yield: 62%. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 9.45 (s, 1H, -N=CH-N); 9.21 (s, 2H, -N=CH-N); 8.58 (s, 1H, *imid-H*); 8.27 (s, 1H, *imid-H*); 7.90 (s, 2H, *imid-H*); 7.73-7.68 (m, 9H, *Ar-H*); 6.78 (s, 2H, *imid-H*); 5.50 (s, 2H, -CH₂); 5.35 (s, 4H, -CH₂); 4.01 (s, 3H, N-CH₃); 3.83 (s, 6H, N-CH₃) ppm; ESI MS: m/z = 817.1 [M-Br]⁺. Anal. Calcd for C₃₅H₃₅Br₃N₈NiO₂·H₂O·CH₃OH (948.2): C 45.60, H 4.36, N 11.82. Found: C 45.62, H 4.89, N 11.35.

Bibliographie

- (1) Pfeiffer, P.; Breith, E.; Lubbe, E.; Tsumaki, T. *Ann. der Chemie, Justus Liebigs* **1933**, 503, 84–130.
- (2) Kochem, A.; Jarjayes, O.; Baptiste, B.; Philouze, C.; Vezin, H.; Tsukidate, K.; Tani, F.; Orio, M.; Shimazaki, Y.; Thomas, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1068–1072.
- (3) Rotthaus, O.; Jarjayes, O.; Perez Del Valle, C.; Philouze, C.; Thomas, F. *Chem. Commun.* **2007**, 1, 4462–4464.
- (4) Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2895–2898.
- (5) Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5897–5898.
- (6) Tamura, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Tet. Lett.* **2003**, 44, 3301–3303.
- (7) Edulji, S. K.; Nguyen, S. T. *Organometallics* **2003**, 22, 3374–3381.
- (8) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5315–5316.
- (9) Saito, B.; Katsuki, T. *Tet. Lett.* **2001**, 42, 3873–3876.
- (10) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7063–7064.
- (11) Mougél, V.; Horeglad, P.; Nocton, G.; Pécaut, J.; Mazzanti, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8477–8480.
- (12) Copping, R.; Mougél, V.; Den Auwer, C.; Berthon, C.; Moisy, P.; Mazzanti, M. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 10900–10902.
- (13) Whiteoak, C. J.; Salassa, G.; Kleij, A. W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 622–631.
- (14) Zhou, H.-B.; Wang, J.; Wang, H.-S.; Xu, Y.-L.; Song, X.-J.; Song, Y.; You, X.-Z. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 6868–6877.
- (15) Lyons, C. T.; Stack, T. D. P. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 528–540.
- (16) Trujillo, A.; Fuentealba, M.; Carrillo, D.; Manzur, C.; Ledoux-Rak, I.; Hamon, J.-R.; Saillard, J.-Y. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 2750–2764.
- (17) Bella, S. Di; Fragala, I. *Synth. Met.* **2000**, 115, 191–196.
- (18) Lacroix, P. G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2, 339–348.
- (19) Averseng, F.; Lacroix, P. G.; Malfant, I.; Lenoble, G.; Cassoux, P.; Nakatani, K.; Maltey-Fanton, I.; Delaire, J. A.; Aukauloo, A. *Chem. Mater.* **1999**, 11, 995–1002.
- (20) Abe, Y.; Takagi, Y.; Nakamura, M.; Takeuchi, T.; Tanase, T.; Yokokawa, M.; Mukai, H.; Megumi, T.; Hachisuga, A.; Ohta, K. *Inorg. Chim. Acta* **2012**, 392, 254–260.
- (21) Shultz, A. M.; Sarjeant, A. A.; Farha, O. K.; Hupp, J. T.; Nguyen, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13252–13255.

- (22) Wezenberg, S. J.; Kleij, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2354–2364.
- (23) Kleij, A. W. *Dalton Trans.* **2009**, 4635–4639.
- (24) Katsuki, T. *Synlett* **2003**, *3*, 281–297.
- (25) DiMauro, E. F.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3053–3056.
- (26) Belokon', Y.; North, M.; Parsons, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1617–1619.
- (27) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421–431.
- (28) Tokunaga, M. *Science* **1997**, *277*, 936–938.
- (29) Schaus, S. E.; Brånalt, J.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 403–405.
- (30) Miller, J. a; Jin, W.; Nguyen, S. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2953–2956.
- (31) Watanabe, A.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 4481–4485.
- (32) Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326–5327.
- (33) Baleizão, C.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3987–4043.
- (34) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801–2803.
- (35) Zhang, W.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296–2298.
- (36) Kleij, A. W. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10520–10529.
- (37) Kuil, M.; Puijk, I. M.; Kleij, A. W.; Tooke, D. M.; Spek, A. L.; Reek, J. N. H. *Chem. As. J.* **2009**, *4*, 50–57.
- (38) Escudero-Adan, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Kleij, A. W. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 410–412.
- (39) Kleij, A. W.; Kuil, M.; Tooke, D. M.; Spek, A. L.; Reek, J. N. H. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5829–5831.
- (40) Sun, S.-S.; Stern, C. L.; Nguyen, S. T.; Hupp, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6314–6326.
- (41) Kitaura, R.; Onoyama, G.; Sakamoto, H.; Matsuda, R.; Noro, S.; Kitagawa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2684–2687.
- (42) Feng, W.; Zhang, Y.; Lü, X.; Hui, Y.; Shi, G.; Zou, D.; Song, J.; Fan, D.; Wong, W.-K.; Jones, R. a. *Cryst. Eng. Comm.* **2012**, *14*, 3456–3463.
- (43) Yan, P.-F.; Chen, S.; Chen, P.; Zhang, J.-W.; Li, G.-M. *Cryst. Eng. Comm.* **2011**, *13*, 36–39.
- (44) Yang, X.; Jones, R. a.; Huang, S. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *273–274*, 63–75.
- (45) Gao, T.; Yang, Y.; Sun, W.-B.; Li, G.-M.; Hou, G.-F.; Yan, P.-F.; Li, J.-T.; Ding, D.-D. *Cryst. Eng. Comm.* **2013**, *15*, 6213–6220.
- (46) Yang, Y.; Yan, P.-F.; Gao, P.; Gao, T.; Hou, G.-F.; Li, G.-M. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **2013**, *23*, 1211–1218.
- (47) Feng, W.; Zhang, Y.; Zhang, Z.; Su, P.; Lü, X.; Song, J.; Fan, D.; Wong, W.-K.; Jones, R. a.; Su, C. *J. Mater. Chem. C* **2014**, *2*, 1489–1499.
- (48) Costes, J. P.; Lamère, J. F.; Lepetit, C.; Lacroix, P. G.; Dahan, F.; Nakatani, K. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1973–1982.

- (49) Datta, C.; Chakrabarty, R.; Das, G.; Bhattacharjee, C. R.; Mondal, P. *Liq. Cryst.* **2014**, *41*, 541–551.
- (50) Blake, A. B.; Chipperfield, J. R.; Hussain, J. W.; Paschke, R.; Sinn, E. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1125–1129.
- (51) Abe, Y.; Nakazima, N.; Tanase, T.; Katano, S.; Mukai, H.; Ohta, K. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2007**, *466*, 129–147.
- (52) Abe, Y.; Akao, H.; Yoshida, Y.; Takashima, H.; Tanase, T.; Mukai, H.; Ohta, K. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 3147–3155.
- (53) Chico, R.; Domínguez, C.; Donnio, B.; Coco, S.; Espinet, P. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5977–5983.
- (54) Binnemans, K.; Lodewyckx, K.; Donnio, B.; Guillon, D. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1101–1105.
- (55) Muller, J. G.; Paikoff, S. J.; Rokita, S. E.; Burrows, C. J. *J. Inorg. Biochem.* **1994**, *54*, 199–206.
- (56) Gravert, D. J.; Griffin, J. H. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4837–4847.
- (57) Shrivastava, H. Y.; Unni Nair, B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *279*, 980–983.
- (58) Khan, N. H.; Pandya, N.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Agrawal, S.; Bajaj, H. C.; Pandya, J.; Gupte, A. *Spectrochim. Acta. A.* **2009**, *74*, 113–119.
- (59) Peng, B.; Zhou, W.-H.; Yan, L.; Liu, H.-W.; Zhu, L. *Transit. Met. Chem.* **2009**, *34*, 231–237.
- (60) Rabindra Reddy, P.; Shilpa, A. *Chem. Biodivers.* **2011**, *8*, 1245–1265.
- (61) Jeslin Kanaga Inba, P.; Annaraj, B.; Thalamuthu, S.; Neelakantan, M. a *Spectrochim. Acta. A.* **2013**, *104*, 300–309.
- (62) Routier, S.; Vezin, H.; Lamour, E.; Bernier, J. L.; Catteau, J. P.; Bailly, C. *Nucleic Acids Res.* **1999**, *27*, 4160–4166.
- (63) Routier, S.; Joanny, V.; Zaparucha, A.; Vezin, H.; Catteau, J.; Bernier, J.; Bailly, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 863–868.
- (64) Kou, Y.; Tian, J.; Li, D.; Gu, W.; Liu, X.; Yan, S.; Liao, D.; Cheng, P. *Dalton Trans.* **2009**, 2374–2382.
- (65) Muller, J. G.; Anne, L.; Paikoff, S. J.; Duarte, V.; Tang, N.; Perez, R. J.; Rokita, S. E.; Burrows, C. J.; Uni, S.; York, N.; Brook, S. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *186*, 761–774.
- (66) Mandal, S. S.; Kumar, N. V.; Varshney, U.; Bhattacharya, S. *J. Inorg. Biochem.* **1996**, *63*, 265–272.
- (67) Mandal, S. S.; Varshney, U.; Bhattacharya, S. *Bioconjug. Chem.* **1997**, *8*, 798–812.
- (68) Zhang, X.; Bi, C.; Fan, Y.; Cui, Q.; Chen, D.; Xiao, Y.; Dou, Q. P. *Int. J. Mol. Med.* **2008**, *22*, 677–682.
- (69) Daniel, K. G.; Gupta, P.; Harbach, R. H.; Guida, W. C.; Dou, Q. P. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 1139–1151.

- (70) Parkinson, G. N.; Lee, M. P. H.; Neidle, S. *Nature* **2002**, *417*, 876–880.
- (71) Whittaker, J. W. *Arch. Biochem. Biophys.* **2005**, *433*, 227–239.
- (72) Branchaud, B. P.; Montague-Smith, M. P.; Kosman, D. J.; McLaren, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 798–800.
- (73) Whittaker, M. M.; Ballou, D. P.; Whittaker, J. W. *Biochemistry* **1998**, *37*, 8426–8436.
- (74) Whittaker, M. M.; Whittaker, J. W. *Biochemistry* **2001**, *40*, 7140–7148.
- (75) Wachter, R. M.; Branchaud, B. P. *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1384*, 43–54.
- (76) Thomas, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 2379–2404.
- (77) Pummerer, R.; Frankfurter, F. *Chem. Ber.* **1914**, *47*, 2957–2973.
- (78) Cook, C. D.; Woodworth, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 6242–6244.
- (79) Müller, E.; Ley, K. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 922–934.
- (80) Altwicker, E. R. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 475–531.
- (81) Williams, D. E. *Mol. Phys.* **1968**, *16*, 145–151.
- (82) Manner, V. W.; Markle, T. F.; Freudenthal, J. H.; Roth, J. P.; Mayer, J. M. *Chem. Commun.* **2008**, *246*, 256–258.
- (83) Ehrenberg, A.; Reichard, P. *J. Biol. Chem.* **1972**, *247*, 3485–3488.
- (84) Pierre, J.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 251–257.
- (85) Stubbe, J.; van der Donk, W. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 705–762.
- (86) Borman, C. D.; Saysell, C. G.; Sokolowski, A.; Twitchett, M. B.; Wright, C.; Sykes, A. G. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190-192*, 771–779.
- (87) Whittaker, J. W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2347–2363.
- (88) Krüger, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 627–631.
- (89) Itoh, S.; Taki, M.; Fukuzumi, S. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *198*, 3–20.
- (90) Castro, B. De; Freire, C. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 5113–5119.
- (91) Pinho, D.; Gomes, P.; Freire, C.; Castro, B. De *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1483–1493.
- (92) Hockertz, J.; Steenken, S.; Wieghardt, J. K.; Hildebrandt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11222–11230.
- (93) Sokolowski, A.; Bothe, E.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *Chem. Commun.* **1996**, *14*, 1671–1672.
- (94) Kochem, A.; Kanso, H.; Baptiste, B.; Arora, H.; Philouze, C.; Jarjayes, O.; Vezin, H.; Luneau, D.; Orio, M.; Thomas, F. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 10557–10571.
- (95) Asami, K.; Takashina, A.; Kobayashi, M.; Iwatsuki, S.; Yajima, T.; Kochem, A.; van Gestel, M.; Tani, F.; Kohzuma, T.; Thomas, F.; Shimazaki, Y. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 2283–2293.
- (96) Orio, M.; Jarjayes, O.; Kanso, H.; Philouze, C.; Neese, F.; Thomas, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4989–4992.

- (97) Storr, T.; Wasinger, E. C.; Pratt, R. C.; Stack, T. D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5198–5201.
- (98) Shimazaki, Y.; Stack, T. D. P.; Storr, T. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 8383–9832.
- (99) Shimazaki, Y. *Adv. Mater. Phys. Chem.* **2013**, *3*, 60–71.
- (100) Shimazaki, Y.; Yamauchi, O. *Indian J. Chem.* **2011**, *50*, 383–394.
- (101) Thomas, F. In *Stable Radicals. Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds*; 2010; pp. 281–316.
- (102) Zurita, D.; Gautier-luneau, I.; Ménage, S.; Pierre, J.; Saint-Aman, E. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1997**, *2*, 46–55.
- (103) Shimazaki, Y.; Huth, S.; Hirota, S.; Yamauchi, O. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *331*, 168–170.
- (104) Philibert, A.; Thomas, F.; Philouze, C.; Hamman, S.; Saint-Aman, E.; Pierre, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3803–3812.
- (105) Michel, F.; Thomas, F.; Hamman, S.; Saint-Aman, E.; Bucher, C.; Pierre, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4115–4125.
- (106) Chiang, L.; Kochem, A.; Jarjays, O.; Dunn, T. J.; Vezin, H.; Sakaguchi, M.; Ogura, T.; Orio, M.; Shimazaki, Y.; Thomas, F.; Storr, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14117–24147.
- (107) Thomas, F.; Jarjays, O.; Duboc, C.; Philouze, C.; Saint-aman, E.; Pierre, J. *Dalton Trans.* **2004**, 2662–2669.
- (108) Radziszewski, J. G.; Gil, M.; Gorski, A.; Spanget-Larsen, J.; Waluk, J.; Mroź, B. J. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 9733–9738.
- (109) Bresgunov, A. Y.; Dubinsky, a. a.; Poluektov, O. G.; Lebedev, Y. S.; Prokof'ev, a. I. *Mol. Phys.* **1992**, *75*, 1123–1131.
- (110) Benisvy, L.; Bittl, R.; Bothe, E.; Garner, C. D.; McMaster, J.; Ross, S.; Teutloff, C.; Neese, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5314–5317.
- (111) De Bellefeuille, D.; Askari, M. S.; Lassalle-Kaiser, B.; Journaux, Y.; Aukauloo, A.; Orio, M.; Thomas, F.; Ottenwaelder, X. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 12796–12804.
- (112) Rotthaus, O.; Jarjays, O.; Thomas, F.; Philouze, C.; Saint-Aman, E.; Pierre, J.-L. *Dalton Trans.* **2007**, 889–895.
- (113) Shimazaki, Y.; Tani, F.; Fukui, K.; Naruta, Y.; Yamauchi, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10512–10513.
- (114) Rotthaus, O.; Jarjays, O.; Thomas, F.; Philouze, C.; Perez Del Valle, C.; Saint-Aman, E.; Pierre, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2293–2302.
- (115) Cotton, F. A.; Hush, N. S. *Prog. Inorg. Chem.* **2007**, *8*, 391.
- (116) Nelsen, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 581–588.
- (117) Chaudhuri, P.; Verani, C. N.; Bill, E.; Bothe, E.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2213–2223.

- (118) Lu, C. C.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Bothe, E.; Wieghardt, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3181–3197.
- (119) Wang, Y.; Stack, T. D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13097–13098.
- (120) Storr, T.; Verma, P.; Pratt, R. C.; Wasinger, E. C.; Shimazaki, Y.; Stack, T. D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15448–15459.
- (121) Pratt, R. C.; Stack, T. D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8716–8717.
- (122) Sylvestre, I.; Wolowska, J.; Kilner, C. a; McInnes, E. J. L.; Halcrow, M. a *Dalton Trans.* **2005**, 3241–3249.
- (123) Kurahashi, T.; Kikuchi, A.; Tosha, T.; Shiro, Y.; Kitagawa, T.; Fujii, H. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 1674–1686.
- (124) Kurahashi, T.; Fujii, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8307–8316.
- (125) Hicks, R. G. *Stable Radicals. Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds*; 2010; p. 606.
- (126) Aono, S.; Nakagaki, M.; Kurahashi, T.; Fujii, H.; Sakaki, S. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10*, 1062–1073.
- (127) Kurahashi, T.; Kobayashi, Y.; Nagatomo, S.; Tosha, T.; Kitagawa, T.; Fujii, H. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8156–8166.
- (128) Fujii, H.; Funahashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3638–3641.
- (129) Kurahashi, T.; Oda, K.; Sugimoto, M.; Ogura, T.; Fujii, H. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 7709–7721.
- (130) Strautmann, J. B. H.; George, S. D.; Bothe, E.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Stämmler, A.; Bögge, H.; Glaser, T. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 6804–6824.
- (131) Ilyashenko, G.; Motevalli, M.; Watkinson, M. *Tet. Assym.* **2006**, *17*, 1625–1628.
- (132) Strautmann, J. B. H.; Freiherr von Richthofen, C.-G.; Heinze-Brückner, G.; DeBeer, S.; Bothe, E.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Stämmler, A.; Bögge, H.; Glaser, T. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 155–171.
- (133) Wang, J.; Jian, F.; Zhuang, R.; Qiao, Y. *Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem.* **2012**, *42*, 711–715.
- (134) Kadish, K. M.; van Caemelbecke, E.; Royal, G. In *The porphyrin Handbook vol. 8, Electron transfers*; 2000; pp. 1–97.
- (135) Wood, T. E.; Thompson, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831–1861.
- (136) Bloom, S. M.; Garcia, P. P. *US Pat - 3* **1972**, *691*, 161.
- (137) El Ghachtouli, S.; Wójcik, K.; Copey, L.; Szydło, F.; Framery, E.; Goux-Henry, C.; Billon, L.; Charlot, M.-F.; Guillot, R.; Andrioletti, B.; Aukaaloo, A. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9090–9093.
- (138) Nakano, K.; Kobayashi, K.; Nozaki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10720–10723.
- (139) Rausaria, S.; Kamadulski, A.; Rath, N. P.; Bryant, L.; Chen, Z.; Salvemini, D.; Neumann, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4200–4203.

- (140) Kochem, A.; Chiang, L.; Baptiste, B.; Philouze, C.; Leconte, N.; Jarjayes, O.; Storr, T.; Thomas, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14590–14593.
- (141) Kochem, A. Synthèse et caractérisation de complexes de coordination contenant des ligands rédox-actifs, thèse de doctorat, UJF, 2012.
- (142) Müller, H. J.; Prokofyeva, A. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1935**, *21*, 16–26.
- (143) McClintock, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1939**, *25*, 405–416.
- (144) Sandell, L. L.; Zakian, V. a *Cell* **1993**, *75*, 729–739.
- (145) Hayflick, L.; Moorhead, P. S. *Cell* **1961**, *25*, 585–621.
- (146) Watson, J. D. *Nat. New Biol.* **1972**, *239*, 197–201.
- (147) Olovnikov, A. M. *J. Theor. Biol.* **1973**, *41*, 181–190.
- (148) Harley, C. B.; Futcher, a B.; Greider, C. W. *Nature* **1990**, *345*, 458–460.
- (149) Palm, W.; de Lange, T. *Annu. Rev. Genet.* **2008**, *42*, 301–334.
- (150) Blackburn, E. H. *Cell* **2001**, *106*, 661–73.
- (151) Moyzis, R. K.; Buckingham, J. M.; Crams, L. S.; Dani, M.; Deaven, L. L.; Jones, M. D.; Meyne, J.; Ratliff, R. L.; Wu, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1988**, *85*, 6622–6626.
- (152) Blackburn, E. H.; Gall, J. G. *J. Mol. Biol.* **1978**, *120*, 33–53.
- (153) Greider, C. W.; Blackburn, E. H. *Nature* **1989**, *337*, 331–337.
- (154) Lingner, J.; Hendrick, L. L.; Cech, T. R. *Genes Dev.* **1994**, *8*, 1984–1998.
- (155) Meyne, J.; Ratliff, R. L.; Moyzis, R. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1989**, *86*, 7049–7053.
- (156) Szostak, J. W.; Blackburn, E. H. *Cell* **1982**, *29*, 245–255.
- (157) O’Sullivan, R. J.; Karlseder, J. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2010**, *11*, 171–181.
- (158) Ohki, R.; Tsurimoto, T.; Ishikawa, F. *Mol. Cell. Biol.* **2001**, *21*, 5753–5766.
- (159) Greider, C. W. *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 337–365.
- (160) Zakian, V. A. *Annu. Rev. Genet.* **1989**, *23*, 579–604.
- (161) Hayflick, L. *J. Invest. Dermatol.* **1979**, *73*, 8–14.
- (162) Moon, I. K.; Jarstfer, M. B. *Front. Biosci.* **2007**, *12*, 4595–4620.
- (163) Greider, C. W.; Blackburn, E. H. *Cell* **1985**, *43*, 405–413.
- (164) Lingner, J. *Science* **1997**, *276*, 561–567.
- (165) Meyerson, M.; Counter, C. M.; Eaton, E. N.; Ellisen, L. W.; Steiner, P.; Caddle, S. D.; Ziaugra, L.; Beijersbergen, R. L.; Davidoff, M. J.; Liu, Q.; Bacchetti, S.; Haber, D. A.; Weinberg, R. A. *Cell* **1997**, *90*, 785–795.
- (166) Bodnar, A. G.; Ouellette, M.; Frolkis, M.; Holt, S. E.; Chiu, C. P.; Morin, G. B.; Harley, C. B.; Shay, J. W.; Lichtsteiner, S.; Wright, W. E. *Science* **1998**, *279*, 349–352.
- (167) Greider, C. W.; Blackburn, E. H. *Cell* **1987**, *51*, 887–898.
- (168) Ishikawa, F. *Biochem.* **1997**, *62*, 1332–1337.

- (169) Kim, N. W.; Piatyszek, M. a; Prowse, K. R.; Harley, C. B.; West, M. D.; Ho, P. L.; Coviello, G. M.; Wright, W. E.; Weinrich, S. L.; Shay, J. W. *Science* **1994**, 266, 2011–2015.
- (170) Blackburn, E. H. *Nat. Struct. Biol.* **2000**, 7, 847–850.
- (171) Weinrich, S. L.; Pruzan, R.; Ma, L.; Ouellette, M.; Tesmer, V. M.; Holt, S. E.; Bodnar, a G.; Lichtsteiner, S.; Kim, N. W.; Trager, J. B.; Taylor, R. D.; Carlos, R.; Andrews, W. H.; Wright, W. E.; Shay, J. W.; Harley, C. B.; Morin, G. B. *Nat. Genet.* **1997**, 17, 498–502.
- (172) Nugent, C. I.; Lundblad, V. *Genes Dev.* **1998**, 12, 1073–1085.
- (173) Zvereva, M. I.; Shcherbakova, D. M.; Dontsova, O. a. *Biochem.* **2011**, 75, 1563–1583.
- (174) Autexier, C.; Lue, N. F. *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, 75, 493–517.
- (175) Huppert, J. L. *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci.* **2007**, 365, 2969–2984.
- (176) Gellert, M.; Lipsett, M. N.; Davies, D. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1962**, 48, 2013–2018.
- (177) Arnott, S.; Chandrasekaran, R.; Marttila, C. M. *Biochem. J.* **1974**, 141, 537–543.
- (178) Zimmerman, S. B. *Biopolymers* **1975**, 14, 889–890.
- (179) Henderson, E.; Hardin, C. C.; Walk, S. K.; Tinoco, I.; Blackburn, E. H. *Cell* **1987**, 51, 899–908.
- (180) Williamson, J. R.; Raghuraman, M. K.; Cech, T. R. *Cell* **1989**, 59, 871–880.
- (181) Wang, Y.; Patel, D. J. *Structure* **1993**, 1, 263–282.
- (182) Hoogsteen, K. *Acta Cryst.* **1963**, 16, 907–916.
- (183) Parkinson, G. N. In *Quadruplex Nucleic Acids*; 2006; pp. 1–30.
- (184) Mergny, J.-L.; De Cian, A.; Ghelab, A.; Saccà, B.; Lacroix, L. *Nucleic Acids Res.* **2005**, 33, 81–94.
- (185) Zhang, Z.; Dai, J.; Veliath, E.; Jones, R. a; Yang, D. *Nucleic Acids Res.* **2010**, 38, 1009–1021.
- (186) Schultze, P.; Hud, N. V; Smith, F. W.; Feigon, J. *Nucleic Acids Res.* **1999**, 27, 3018–3028.
- (187) Bonnet, R. Synthèse et utilisation de mimes de quadruplexe contraint pour l'évaluation de ligands, 2012.
- (188) Smith, F. W.; Feigon, J. *Nature* **1992**, 356, 164–168.
- (189) Phillips, K.; Dauter, Z.; Murchie, A. I. H.; Lilley, D. M. J.; Luisi, B. *J. Mol. Biol.* **1997**, 273, 171–182.
- (190) Laughlan, G.; Murchie, A. I. H.; Norman, D. G.; Moore, M. H.; Moody, P. C. E.; Lilley, D. M. J.; Luisi, B. *Science* **1994**, 265, 520–524.
- (191) Pan, B.; Xiong, Y.; Shi, K.; Sundaralingam, M. *Structure* **2003**, 11, 1423–1430.
- (192) Wang, Y.; Patel, D. J. *Structure* **1994**, 2, 1141–1156.
- (193) Haider, S.; Parkinson, G. N.; Neidle, S. *J. Mol. Biol.* **2002**, 320, 189–200.
- (194) Macaya, R. F.; Schultze, P.; Smith, F. W.; Roe, J. a; Feigon, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1993**, 90, 3745–3749.
- (195) Schultze, P.; Smith, F. W.; Feigon, J. *Structure* **1994**, 2, 221–233.

- (196) Hazel, P.; Huppert, J.; Balasubramanian, S.; Neidle, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16405–16415.
- (197) Guédin, A.; Cian, A. De; Gros, J.; Lacroix, L.; Mergny, J. *Biochimie* **2008**, *90*, 686–696.
- (198) Risitano, a. *Nucleic Acids Res.* **2004**, *32*, 2598–2606.
- (199) Parkinson, G. N.; Ghosh, R.; Neidle, S. *Biochemistry* **2007**, *46*, 2390–2397.
- (200) Griffith, J. D.; Comeau, L.; Rosenfield, S.; Stansel, R. M.; Bianchi, A.; Moss, H.; Hill, C.; Carolina, N. *Cell* **1999**, *97*, 503–514.
- (201) Riou, J.; Morjani, H.; Trentesaux, C. *Ann. Pharm. Françaises* **2006**, *64*, 97–105.
- (202) Schaffitzel, C.; Berger, I.; Postberg, J.; Hanes, J.; Lipps, H. J.; Plückthun, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2001**, *98*, 8572–8577.
- (203) Duquette, M. L.; Handa, P.; Vincent, J. a; Taylor, A. F.; Maizels, N. *Genes Dev.* **2004**, *18*, 1618–1629.
- (204) Rodriguez, R.; Miller, K. M.; Forment, J. V; Bradshaw, C. R.; Nikan, M.; Britton, S.; Oelschlaegel, T.; Xhemalce, B.; Balasubramanian, S.; Jackson, S. P. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 301–310.
- (205) Biffi, G.; Tannahill, D.; McCafferty, J.; Balasubramanian, S. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 182–186.
- (206) Zahler, M.; Williamson, J. R.; Cech, T. R.; Prescott, D. M. *Nature* **1991**, *350*, 718–720.
- (207) Mergny, J.; Hélène, C. *Nature* **1998**, *4*, 1366–1367.
- (208) Bidzinska, J.; Cimino-Reale, G.; Zaffaroni, N.; Folini, M. *Molecules* **2013**, *18*, 12368–12395.
- (209) Leonetti, C.; Amodei, S.; Angelo, C. D.; Rizzo, A.; Benassi, B.; Antonelli, A.; Elli, R.; Stevens, M. F. G.; D’Incalci, M.; Zupi, G.; Biroccio, A. *Mol. Pharmacol.* **2004**, *66*, 1138–1146.
- (210) Pennarun, G.; Granotier, C.; Gauthier, L. R.; Gomez, D.; Hoffschir, F.; Mandine, E.; Riou, J.-F.; Mergny, J.-L.; Mailliet, P.; Boussin, F. D. *Oncogene* **2005**, *24*, 2917–2928.
- (211) Salvati, E.; Leonetti, C.; Rizzo, A.; Scarsella, M.; Mottolese, M.; Galati, R.; Sperduti, I.; Stevens, M. F. G.; D’Incalci, M.; Blasco, M.; Chiorino, G.; Bauwens, S.; Horard, B.; Gilson, E.; Stoppacciaro, A.; Zupi, G.; Biroccio, A. *J. Clin. Invest.* **2007**, *117*, 3236–3247.
- (212) Gomez, D.; Wenner, T.; Brassart, B.; Douarre, C.; O’Donohue, M.-F.; El Khoury, V.; Shin-Ya, K.; Morjani, H.; Trentesaux, C.; Riou, J.-F. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 38721–38729.
- (213) Sun, D.; Thompson, B.; Cathers, B. E.; Salazar, M.; Kerwin, S. M.; Trent, J. O.; Jenkins, T. C.; Neidle, S.; Hurley, L. H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2113–2116.
- (214) Georgiades, S. N.; Abd Karim, N. H.; Suntharalingam, K.; Vilar, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4020–4034.
- (215) Kim, M.-Y.; Vankayalapati, H.; Shin-Ya, K.; Wierzba, K.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2098–2099.
- (216) Rosu, F.; Gabelica, V.; Shin-ya, K.; De Pauw, E. *Chem. Commun.* **2003**, *2*, 2702–2703.

- (217) Tauchi, T.; Shin-ya, K.; Sashida, G.; Sumi, M.; Okabe, S.; Ohyashiki, J. H.; Ohyashiki, K. *Oncogene* **2006**, *25*, 5719–5725.
- (218) Tahara, H.; Shin-Ya, K.; Seimiya, H.; Yamada, H.; Tsuruo, T.; Ide, T. *Oncogene* **2006**, *25*, 1955–1966.
- (219) Harrison, R. J.; Gowan, S. M.; Kelland, L. R.; Neidle, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2463–2468.
- (220) Gowan, S. M.; Harrison, J. R.; Patterson, L.; Valenti, M.; Read, M. A.; Neidle, S.; Kelland, L. R. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 1154–1162.
- (221) Burger, A. M.; Dai, F.; Schultes, C. M.; Reszka, A. P.; Moore, M. J.; Double, J. A.; Neidle, S. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 1489–1496.
- (222) Gowan, S. M.; Heald, R.; Stevens, M. F.; Kelland, L. R. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *60*, 981–988.
- (223) Gavathiotis, E.; Heald, R. a.; Stevens, M. F. G.; Searle, M. S. *J. Mol. Biol.* **2003**, *334*, 25–36.
- (224) Phatak, P.; Cookson, J. C.; Dai, F.; Smith, V.; Gartenhaus, R. B.; Stevens, M. F. G.; Burger, A. M. *Br. J. Cancer* **2007**, *96*, 1223–1233.
- (225) Mailliet, P.; Laoui, A.; Riou, J.; Doerflinger, G.; Mergny, J.-L.; Hamy, F.; Caulfield, T. Chemical derivatives and their use as anti-telomerase agent. WO2002076975 A1, 2002.
- (226) Riou, J. F.; Guittat, L.; Mailliet, P.; Laoui, A.; Renou, E.; Petitgenet, O.; Mégnin-Chanet, F.; Hélène, C.; Mergny, J. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 2672–2677.
- (227) Fedoroff, O. Y.; Salazar, M.; Han, H.; Chemeris, V. V.; Kerwin, S. M.; Hurley, L. H. *Biochemistry* **1998**, *37*, 12367–12374.
- (228) Rossetti, L.; Franceschin, M.; Schirripa, S.; Bianco, A.; Ortaggi, G.; Savino, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 413–420.
- (229) Han, H.; Cliff, C. L.; Hurley, L. H. *Biochemistry* **1999**, *38*, 6981–6986.
- (230) Campbell, N. H.; Karim, N. H. A.; Parkinson, G. N.; Gunaratnam, M.; Petrucci, V.; Todd, A. K.; Vilar, R.; Neidle, S. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 209–222.
- (231) Wheelhouse, R. T.; Sun, D.; Han, H.; Han, F. X.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3261–3262.
- (232) Hurley, L. H.; Wheelhouse, R. T.; Sun, D.; Kerwin, S. M.; Salazar, M.; Yu, O.; Han, F. X.; Han, H.; Izbiccka, E.; Von Hoff, D. *Pharmacol. Ther.* **2000**, *85*, 141–158.
- (233) Ford, K.; Fox, K. R.; Neidle, S.; Waring, M. J. *Nucleic Acids Res.* **1987**, *15*, 2221–2234.
- (234) Dixon, I. M.; Lopez, F.; Tejera, A. M.; Estève, J.; Blasco, M. A.; Pratviel, G.; Meunier, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1502–1503.
- (235) Reed, J. E.; Arnal, A. A.; Neidle, S.; Vilar, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5992–5993.
- (236) Arola-Arnal, A.; Benet-Buchholz, J.; Neidle, S.; Vilar, R. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 11910–11919.

- (237) Wu, P.; Ma, D.-L.; Leung, C.-H.; Yan, S.-C.; Zhu, N.; Abagyan, R.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13008–13021.
- (238) Yan, Y.; Tan, J.; Ou, T.; Huang, Z.; Gu, L. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2013**, *23*, 1495–1509.
- (239) Ou, T.; Lu, Y.; Tan, J.; Huang, Z.; Wong, K.; Gu, L. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 690–713.
- (240) Murat, P.; Singh, Y.; Defrancq, E. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5293–5307.
- (241) Freyer, M. W.; Buscaglia, R.; Kaplan, K.; Cashman, D.; Hurley, L. H.; Lewis, E. a *Biophys. J.* **2007**, *92*, 2007–2015.
- (242) Arora, A.; Maiti, S. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 8151–8159.
- (243) Wei, C.; Jia, G.; Zhou, J.; Han, G.; Li, C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 4025–4032.
- (244) Wei, C.; Jia, G.; Yuan, J.; Feng, Z.; Li, C. *Biochemistry* **2006**, *45*, 6681–6691.
- (245) Sun, H.; Tang, Y.; Xiang, J.; Xu, G.; Zhang, Y.; Zhang, H.; Xu, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3586–3589.
- (246) Wang, P.; Leung, C.-H.; Ma, D.-L.; Yan, S.-C.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6900–6911.
- (247) Petraccone, L.; Fotticchia, I.; Cummaro, A.; Pagano, B.; Ginnari-Satriani, L.; Haider, S.; Randazzo, A.; Novellino, E.; Neidle, S.; Giancola, C. *Biochimie* **2011**, *93*, 1318–1327.
- (248) Ambrus, A.; Chen, D.; Dai, J.; Bialis, T.; Jones, R. a; Yang, D. *Nucleic Acids Res.* **2006**, *34*, 2723–2735.
- (249) Li, W.; Wu, P.; Ohmichi, T.; Sugimoto, N. *FEBS Lett.* **2002**, *526*, 77–81.
- (250) Li, J.; Correia, J. J.; Wang, L.; Trent, J. O.; Chaires, J. B. *Nucleic Acids Res.* **2005**, *33*, 4649–4659.
- (251) Xue, L.; Ranjan, N.; Arya, D. P. *Biochemistry* **2011**, *50*, 2838–2849.
- (252) White, E. W.; Tanious, F.; Ismail, M. a; Reszka, A. P.; Neidle, S.; Boykin, D. W.; Wilson, W. D. *Biophys. Chem.* **2007**, *126*, 140–153.
- (253) Linder, J.; Garner, T. P.; Williams, H. E. L.; Searle, M. S.; Moody, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1044–5101.
- (254) Romera, C.; Bombarde, O.; Bonnet, R.; Gomez, D.; Dumy, P.; Calsou, P.; Gwan, J.-F.; Lin, J.-H.; Defrancq, E.; Pratviel, G. *Biochimie* **2011**, *93*, 1310–1317.
- (255) Juskowiak, B.; Takenaka, S. *Methods Mol. Biol.* **2006**, *335*, 311–341.
- (256) Renčiuk, D.; Zhou, J.; Beaurepaire, L.; Guédin, A.; Bourdoncle, A.; Mergny, J.-L. *Methods* **2012**, *57*, 122–128.
- (257) De Cian, A.; Guittat, L.; Kaiser, M.; Saccà, B.; Amrane, S.; Bourdoncle, A.; Alberti, P.; Teulade-Fichou, M.-P.; Lacroix, L.; Mergny, J.-L. *Methods* **2007**, *42*, 183–195.
- (258) Wu, W.-B.; Chen, S.-H.; Hou, J.-Q.; Tan, J.-H.; Ou, T.-M.; Huang, S.-L.; Li, D.; Gu, L.-Q.; Huang, Z.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2975–2986.
- (259) Redman, J. E. *Methods* **2007**, *43*, 302–312.

- (260) Cooper, M. a *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 515–528.
- (261) Homola, J.; Yee, S. S.; Gauglitz, G. *Sens. Act. B Chem.* **1999**, *54*, 3–15.
- (262) Karlsson, R. *J. Mol. Recognit.* **2004**, *17*, 151–161.
- (263) Murat, P.; Bonnet, R.; Van der Heyden, A.; Spinelli, N.; Labbé, P.; Monchaud, D.; Teulade-Fichou, M.-P.; Dumy, P.; Defrancq, E. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6106–6114.
- (264) Bonnet, R.; Murat, P.; Spinelli, N.; Defrancq, E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5992–5994.
- (265) Rezler, E. M.; Seenisamy, J.; Bashyam, S.; Kim, M.-Y.; White, E.; Wilson, W. D.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9439–9447.
- (266) Zhao, Y.; Kan, Z.; Zeng, Z.; Hao, Y.; Chen, H.; Tan, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13255–13264.
- (267) Fadrná, E.; Spacková, N.; Stefl, R.; Koca, J.; Cheatham, T. E.; Sponer, J. *Biophys. J.* **2004**, *87*, 227–242.
- (268) Haider, S.; Parkinson, G. N.; Neidle, S. *Biophys. J.* **2008**, *95*, 296–311.
- (269) Hou, J.-Q.; Chen, S.-B.; Tan, J.-H.; Luo, H.-B.; Li, D.; Gu, L.-Q.; Huang, Z.-S. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2012**, *26*, 1355–1368.
- (270) Yang, D.-Y.; Chang, T.-C.; Sheu, S.-Y. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 9224–9232.
- (271) Agrawal, S.; Ojha, R. P.; Maiti, S. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 6828–6836.
- (272) Abd Karim, N. H.; Mendoza, O.; Shivalingam, A.; Thompson, A. J.; Ghosh, S.; Kuimova, M. K.; Vilar, R. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3355–3363.
- (273) De Cian, A.; Lacroix, L.; Douarre, C.; Temime-Smaali, N.; Trentesaux, C.; Riou, J.-F.; Mergny, J.-L. *Biochimie* **2008**, *90*, 131–155.
- (274) Reed, J.; Gunaratnam, M.; Beltran, M.; Reszka, A. P.; Vilar, R.; Neidle, S. *Anal. Biochem.* **2008**, *380*, 99–105.
- (275) Fajkus, J. *Clin. Chim. Acta.* **2006**, *371*, 25–31.
- (276) Storr, T.; Verma, P.; Shimazaki, Y.; Wasinger, E. C.; Stack, T. D. P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8980–8983.
- (277) Verma, P.; Pratt, R. C.; Storr, T.; Wasinger, E. C.; Stack, T. D. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 18600–18605.
- (278) Floquet, S.; Ottenwaelder, X.; Boillot, M.-L. *Inorg. Chem. Comm.* **2007**, *10*, 1549–1553.
- (279) Herchel, R.; Sindelár, Z.; Trávníček, Z.; Zboril, R.; Vanko, J. *Dalton Trans.* **2009**, 9870–9880.
- (280) Solomon, E. I.; Lever, A. B. P. *Inorganic Electronic Structure and Spectroscopy*, Volume I: Methodology; 1999; Vol. I, p. 752.
- (281) Que, L.; True, A. E. *Prog. Inorg. Chem.* **1990**, *38*, 97–200.
- (282) Rotthaus, O.; Thomas, F.; Jarjays, O.; Philouze, C.; Saint-Aman, E.; Pierre, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6953–6962.
- (283) D'Alessandro, D. M.; Keene, F. R. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 424–440.

- (284) Chiang, L.; Savard, D.; Shimazaki, Y.; Thomas, F.; Storr, T. *Inorg. Chem.* **2014**, 1–11.
- (285) Hasan, K.; Fowler, C.; Kwong, P.; Crane, A. K.; Collins, J. L.; Kozak, C. M. *Dalton Trans.* **2008**, 2991–2998.
- (286) Mayilmurugan, R.; Sankaralingam, M.; Suresh, E.; Palaniandavar, M. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 9611–9625.
- (287) Launay, J. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 386–397.
- (288) Stephens, P. J.; Devlin, J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **1994**, 98, 11623–11627.
- (289) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648–5652.
- (290) Soda, T.; Kitagawa, Y.; Onishi, T.; Takano, Y.; Shigeta, Y.; Nagao, H.; Yoshioka, Y.; Yamaguchi, K. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 319, 223–230.
- (291) Bryliakov, K. P.; Talsi, E. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5228–5230.
- (292) Kimura, S.; Bill, E.; Bothe, E.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6025–6039.
- (293) Yamaji, T.; Saiful, I. S. M.; Baba, M.; Yamauchi, S.; Yamauchi, J. *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 4612–4619.
- (294) Li, B.; Devaraj, K.; Darcel, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron* **2012**, 68, 5179–5184.
- (295) Chang, D.; Malinski, T.; Ulman, A.; Kadish, K. M. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 817–824.
- (296) Inamo, M.; Aoki, K.; Ono, N.; Takagi, H. D. *Inorg. Chem. Comm.* **2005**, 8, 979–982.
- (297) Fujii, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4641–4648.
- (298) Charnock, J. M.; Garner, C. D.; Trautwein, A. X.; Bill, E.; Winkler, H.; Ayougou, K.; Mandon, D.; Weiss, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 343–346.
- (299) Camenzind, M. J.; Hollander, F. J.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 4301–4308.
- (300) Zhang, D.; Wang, H.; Tian, L.; Kou, H.-Z.; Jiang, J.; Ni, Z.-H. *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 3989–3996.
- (301) McMullan, R. K.; Koetzle, T. F.; Fritchie, C. J. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **1997**, 53, 645–653.
- (302) Salazar-Mendoza, D.; Baudron, S. a; Hosseini, M. W. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 766–768.
- (303) Lam, T. C. H.; Mak, W.; Wong, W.; Kwong, H.; Sung, H. H. Y.; Lo, S. M. F.; Williams, I. D.; Leung, W. *Organometallics* **2004**, 23, 1247–1252.
- (304) Yanagisawa, A. In *Modern Aldol Reactions*; 2004; Vol. 2, pp. 1–351.
- (305) Krzystek, J.; Telser, J.; Knapp, M. J.; Hendrickson, D. N.; Aromí, G.; Christou, G.; Angerhofer, A.; Brunel, L. C. *Appl. Magn. Reson.* **2001**, 21, 571–585.
- (306) Müller, J.; Kikuchi, A.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Hildebrandt, P.; Ould-Moussa, L.; Wieghardt, K. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 297, 265–277.
- (307) Sik Min, K.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *Dalton Trans.* **2004**, 178–186.

- (308) Weyhermüller, T.; Paine, T. K.; Bothe, E.; Bill, E.; Chaudhuri, P. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *337*, 344–356.
- (309) Nakashima, S.; Ohya-Nishiguchi, H.; Hirota, N.; Fujii, H.; Morishima, I. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 5207–5211.
- (310) Buisson, G.; Deronzier, A.; Duee, E.; Gans, P.; Marchon, J. C.; Regnard, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6793–6796.
- (311) Gans, P.; Buisson, G.; Duee, E.; Marchon, J. C.; Erler, B. S.; Scholz, W. F.; Reed, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1223–1234.
- (312) Groves, J. T.; Stern, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8628–8638.
- (313) Chirik, P. J.; Wieghardt, K. *Science* **2010**, *327*, 794–795.
- (314) Que, L.; Tolman, W. B. *Nature* **2008**, *455*, 333–340.
- (315) Roduner, E.; Kaim, W.; Sarkar, B.; Urlacher, V. B.; Pleiss, J.; Gläser, R.; Einicke, W.-D.; Sprenger, G. a.; Beifuß, U.; Klemm, E.; Liebner, C.; Hieronymus, H.; Hsu, S.-F.; Plietker, B.; Laschat, S. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 82–112.
- (316) Parmeggiani, C.; Cardona, F. *Green Chem.* **2012**, *14*, 547–564.
- (317) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329–2363.
- (318) Vedernikov, A. N. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 803–813.
- (319) Boisvert, L.; Goldberg, K. I. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 899–910.
- (320) Campbell, A. N.; Stahl, S. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 851–863.
- (321) Hoover, J. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910.
- (322) Hoover, J. M.; Ryland, B. L.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2357–2367.
- (323) Steves, J. E.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15742–15745.
- (324) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *6*, 123–152.
- (325) Gopalaiah, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248–3296.
- (326) Srour, H.; Le Maux, P.; Chevance, S.; Simonneaux, G. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 3030–3050.
- (327) Kitajima, N.; Whang, K.; Moro-oka, Y.; Uchida, A.; Sasada, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1504–1505.
- (328) Wang, Y.; DuBois, J. L.; Hedman, B.; Hodgson, K. O.; Stack, T. D. *Science* **1998**, *279*, 537–540.
- (329) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- (330) Yudin, A. K. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, FRG, 2006.
- (331) Sono, M.; Roach, M. P.; Coulter, E. D.; Dawson, J. H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2841–2888.
- (332) Meunier, B.; de Visser, S. P.; Shaik, S. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3947–3980.
- (333) Hrycay, E. G.; Bandiera, S. M. *Arch. Biochem. Biophys.* **2012**, *522*, 71–89.

- (334) Srour, H.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5850–5856.
- (335) Liu, H.-Y.; Yam, F.; Xie, Y.-T.; Li, X.-Y.; Chang, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12890–12891.
- (336) Collman, J. P.; Zeng, L.; Decréau, R. *Chem. Commun.* **2003**, 2974–2975.
- (337) Leeladee, P.; Goldberg, D. P. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 3083–5.
- (338) Adam, W.; Mock-knoblauch, C.; Saha-möller, C. R.; Herderich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9685–9691.
- (339) Groves, J. T.; Nemo, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5786–5791.
- (340) McGarrigle, E. M.; Gilheany, D. G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1563–602.
- (341) Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 7345–7348.
- (342) Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Tet. Lett.* **1991**, *32*, 1055–1058.
- (343) White, P. W. *Bioorg. Chem.* **1990**, *18*, 440–456.
- (344) Meunier, B. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1411–1456.
- (345) Ostovic, D.; Bruice, T. C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 314–320.
- (346) Collman, J. P.; Kodadek, T.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2588–2594.
- (347) Feichtinger, D.; Plattner, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1718–1719.
- (348) Finney, N. S.; Pospisil, P. J.; Chang, S.; Palucki, M.; Konsler, R. G.; Hansen, K. B.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1720–1723.
- (349) Linde, C.; Arnold, M.; Åkermark, B.; Norrby, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1723–1725.
- (350) O'Connor, K. I.; Wey, S.-J.; Burrows, C. J. *Tet. Lett.* **1992**, *33*, 1001–1004.
- (351) Scheurer, A.; Mosset, P.; Spiegel, M.; Saalfrank, R. W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1063–1078.
- (352) Zhao, S.-H.; Ortiz, P. R.; Keys, B. A.; Davenport, K. G. *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 2725–2728.
- (353) Berkessel, A.; Frauenkron, M.; Schwenkreis, T.; Steinmetz, A.; Baum, G.; Fenske, D. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1996**, *113*, 321–342.
- (354) Bernardo, K.; Leppard, S.; Robert, A.; Commenges, G.; Dahan, F.; Meunier, B. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 387–396.
- (355) Cheng, M.; Chan, M. C.; Peng, S.; Cheung, K.; Che, C. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 3479–3482.
- (356) Kürti, L.; Blewett, M. M.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4592–4595.
- (357) Groves, J. T.; Watanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *25*, 4808–4810.
- (358) Groves, J. T.; Stern, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3812–3814.
- (359) Dolphin, D.; Traylor, T. G.; Xie, L. Y. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 251–259.
- (360) Antnio, M.; Gonsalves, A. R.; Pereira, M. M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1996**, *113*, 209–211.
- (361) Groves, J. T.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5791–5796.
- (362) Chen, G.-Q.; Xu, Z.-J.; Zhou, C.; Che, C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10963–10965.

- (363) Collman, J. P.; Zhang, X.; Hembre, R. T.; Braumanla, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5356–5357.
- (364) Collman, J. P.; Lee, J. V. J.; Zhang, X.; Ibers, J. A.; Braumanla, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3834–3835.
- (365) Collman, J. P.; Lee, V. J.; Kellen-yuen, C. J.; Zhang, X.; Ibers, J. A.; Braumanla, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 692–703.
- (366) Halterman, R. L.; Jan, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5253–5254.
- (367) Halterman, R. L.; Jan, S.; Nimmons, H. L.; Standlee, D. J.; Khan, M. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11257–11276.
- (368) Rose, E.; Ren, Q.-Z.; Andrioletti, B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 224–230.
- (369) Naruta, Y.; Tani, F.; Ishihara, N.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6865–6872.
- (370) Ren, Q.-Z.; Wang, A.; Liu, S.; Ding, X. *Chinese J. Chem.* **2009**, *27*, 895–899.
- (371) Bruckner, R. *Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms*; 2002; p. 636.
- (372) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. In *Organic Chemistry*; 2000; Vol. 40, pp. 1279–1312.
- (373) Chowdhury, A. D.; Ray, R.; Lahiri, G. K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5497–5499.
- (374) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2004; Vol. 9, p. 670.
- (375) Chen, J.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4950–4954.
- (376) Jiang, G.; Chen, J.; Thu, H.-Y.; Huang, J.-S.; Zhu, N.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6638–6662.
- (377) Naik, P. U.; McManus, G. J.; Zaworotko, M. J.; Singer, R. D. *Dalton Trans.* **2008**, 4834–4836.
- (378) Guittat, L.; Alberti, P.; Gomez, D.; De Cian, A.; Pennarun, G.; Lemarteleur, T.; Belmokhtar, C.; Paterski, R.; Morjani, H.; Trentesaux, C.; Mandine, E.; Boussin, F.; Mailliet, P.; Lacroix, L.; Riou, J.-F.; Mergny, J.-L. *Cytotechnology* **2004**, *45*, 75–90.
- (379) Hamon, F.; Largy, E.; Guédin-Beaurepaire, A.; Rouchon-Dagois, M.; Sidibe, A.; Monchaud, D.; Mergny, J.-L.; Riou, J.-F.; Nguyen, C.-H.; Teulade-Fichou, M.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8745–8749.
- (380) Contreras-García, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J.-P.; Beratan, D. N.; Yang, W. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625–632.
- (381) Achard, T. R. J.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; North, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 133–144.
- (382) Zondervan, C.; van den Beuken, E. K.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Feringa*, B. L. *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 3111–3114.
- (383) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara,

- M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A. J.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. In *Gaussian Inc.*; 2009.
- (384) Schäfer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829–5835.
- (385) Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3210–3221.
- (386) Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 404–417.
- (387) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cancès, E. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1999**, *464*, 211–226.
- (388) Schäfer, A.; Horn, H.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571–2577.
- (389) Casida, M. E. In *Recent Advances in Density Functional Methods*, Chong, D.P. Ed. *World Scientific: Singapore*; 1995; Vol. 9, p. 155.
- (390) Stratmann, R. E.; Scuseria, G. E.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 8218–8224.
- (391) Gorelsky, S. I.; Lever, A. B. P. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *635*, 187–196.
- (392) Gorelsky, S. I.; Solomon, E. I. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *119*, 57–65.
- (393) Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Halliday, R. S.; Huey, R.; Hart, W. E.; Belew, R. K.; Olson, A. *J. J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1639–1662.
- (394) SYBYL, Tripos Associates, 1699 S. Hanley Road, Suite 303, St Louis, MO 63144 USA.
- (395) Murat, P.; Cressend, D.; Spinelli, N.; Van der Heyden, A.; Labbé, P.; Dumy, P.; Defrancq, E. *Chembiochem* **2008**, *9*, 2588–2591.
- (396) Gomez, D.; Mergny, J.; Riou, J. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 3365–3368.
- (397) Ji, C.; Peters, D. G. *Tet. Lett.* **2001**, *42*, 6065–6067.

Synthèse de complexes métallo-salen et dérivés pour la biocatalyse et l'assemblage supramoléculaire

Des complexes salen et dipyrrophénolate de fer comportant des unités phénolates enrichies en électron (substituants *tert*-butyl ou methoxy) ont été préparés. Leur chimie oxydative conduit à des espèces radicalaires dont une a été caractérisée par diffraction des RX. Les complexes dipyrrophénolate de manganèse et cuivre ont été également été synthétisés et oxydés, engendrant des espèces radicalaires. Le premier s'est avéré efficace en termes d'oxygénation d'oléfines, le second pour l'oxydation d'alcools.

La fonctionnalisation des phénols par des chaînes alkyylimidazolium rend les complexes hydrosolubles. Les salophen de nickel ainsi préparés interagissent fortement avec l'ADN G-quadruplexe ($K_D < 1\text{-}2\text{ mM}$) en s'empilant sur le dernier quartet de guanine. Ils stabilisent les G-quadruplexes contre la dénaturation thermique et bloquent l'activité de la télomérase avec des $IC_{50} < 3\text{ mM}$.

Mots-clés : cuivre, nickel, fer, manganèse, ligands redox actifs, radicalaux, phénoxyles, réactivité, télomère, télomérase, ADN, G-quadruplexe, molécules cibles, interactions.

Synthesis of metallo-salen and derivatives complexes for biocatalysis and supramolecular assemblies

We prepared salen and dipyrrophenolate iron complexes involving electron rich (*tert*-butyl and methoxy substituents) phenolate moieties. Their oxidative chemistry leads to radical species, one of them being characterized by X-Ray diffraction. The manganese and copper dipyrrophenolate complexes were also synthesized and oxidized, affording radical species. The first ones are efficient catalysts for the oxygenation of olefins, while the second ones are active towards alcohol oxidation.

Functionalization of the phenols by alkyylimidazolium chains makes the compounds hydrosoluble. The so-prepared nickel salophen complexes interact strongly with G-quadruplex DNA ($K_D < 1\text{-}2\text{ mM}$), mainly through π -stacking interactions over the last guanine quartet. They stabilize the G-quadruplex structures against thermal denaturation and inhibit telomerase activity with $IC_{50} < 3\text{ mM}$.

Key words : copper, nickel, iron, manganese, active ligands, radicals, phenoxylys, reactivity, telomer, telomerase, DNA, G-quadruplex, target molecules, interactions.