



Synthèse et propriétés de complexes d'Or(I) de carbènes N-hétérocycliques fusionnés à des porphyrines

Jean-François Longevial

► To cite this version:

Jean-François Longevial. Synthèse et propriétés de complexes d'Or(I) de carbènes N-hétérocycliques fusionnés à des porphyrines. Autre. Université Montpellier, 2017. Français. NNT : 2017MONTT205 . tel-01874250

HAL Id: tel-01874250

<https://theses.hal.science/tel-01874250>

Submitted on 14 Sep 2018

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 MONTPELLIER

En Sciences Chimiques

École Doctorale Sciences Chimiques Balard – ED 459

Unité de Recherche UMR 5253

Synthèse et Propriétés de Complexes d'Or(I) de Carbènes *N*-hétérocycliques Fusionnés à des Porphyrines

Présentée par Jean-François Longevial
Le 22 septembre 2017

Sous la direction de Sébastien Richeter

Devant le jury composé de

Mme. Valérie Heitz
M. Vincent Sol
M. Olivier Siri
M. Sébastien Clément
Mme. Magali Gary-Bobo
M. Sébastien Richeter

Professeur
Professeur
Directeur de Recherche
Maître de Conférences HDR
Chargée de Recherche
Maître de Conférences HDR

Université de Strasbourg
Université de Limoges
CINaM, UMR 73 25
Université de Montpellier
IBMM, UMR 52 47
Université de Montpellier

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

Je tiens à remercier le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour le financement de cette thèse *via* une bourse MESR.

Je souhaite également remercier M. Jean-Marie Devoisselle, directeur de l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier pour m'avoir accueilli au sein de l'institut, et Messieurs Hubert Mutin et Yannick Guari pour m'avoir respectivement accueilli dans les équipes CMOS et IMNO.

Je voudrais aussi remercier M. Marcel Garcia de l'Institut des Biomolécules Max Mousseron pour m'avoir accueilli au sein de l'équipe Glyco et Nano-vecteurs pour le Ciblage Thérapeutique.

Je remercie les différents membres du jury d'avoir accepté d'examiner mon travail de thèse. Merci à Mme Valérie Heitz, professeur à l'Université de Strasbourg et directrice du LSAMM, et à M. Vincent Sol, professeur à l'Université de Limoges et directeur du LCSN d'avoir accepté le rôle de rapporteur. Merci à M. Olivier Siri, directeur de recherche C.N.R.S au sein de l'UMR 7325 à Marseille d'avoir accepté le rôle d'examineur et de président du jury.

Tout d'abord, merci à ma famille. Une dédicace spéciale pour mes parents et ma sœur, qui ont toujours regardé avec intérêt ce travail, et m'ont toujours soutenu. Vous méritez donc ce MERCI. Merci également à tous les autres membres de la famille.

Merci à ce prof. si particulier, « un enfoiré d'espagnol », Xavier Salom Roig, sans qui cette aventure n'aurait pas eu lieu. Parfois, ça se joue à un coup de fil...

Ça y est, on y arrive, il est à présent temps de remercier mes trois encadrants principaux, qui ont contribué à mener à bien ce travail de thèse, avec ses hauts, ses bas, ses moments d'euphorie et ses moments... plus difficiles dirais-je. Pour être totalement honnête, et même si l'on se plaint tout le temps que nos chefs pourraient être mieux sur ce point, que ceci, que cela, que bla bla bla, il n'en demeure pas moins, Magali, Sébastien et Sébastien, que je pense, si cela s'appelle ainsi, avoir eu la chance de vous avoir eu en tant qu'encadrants.

Alors,

MERCI, merci Sébastien, ou devrais-je dire M. Sébastien Richeter, Maître de Conférences à l'Université de Montpellier (Lorrain avant tout) d'avoir dirigé cette thèse. Merci de m'avoir fait confiance au tout début, sur un sujet, une chimie que je ne connaissais pas. Merci pour ton encadrement, ta disponibilité, ainsi que ta présence et ton intérêt pour les travaux que j'ai effectués. Merci également pour toutes ces discussions scientifiques, parfois jusqu'à tard, et tes idées, qui m'ont permis d'aller plus loin, pour débloquer certaines situations. Je tiens à te remercier pour ton investissement dans ce travail, via les corrections de ce manuscrit, les relectures de projets, de présentations, ton soutien et ta bonne humeur. Je retiendrai tes « Angewandte Chemie ! » et tes « JAAAAACS », et aussi les « Gagagagagagagaga games board » qui ont animé le bureau pendant ces trois années. Encore une fois merci, et bonne poursuite de carrière au rigoureux scientifique que tu es. Par contre pas merci du tout, mais du tout, pour l'état de ta paillasse quand tu manip !

Que faire, si je remercie encore Sébastien, les gens ne comprendront pas, alors Sébastien, si tu me le permets, je vais remercier Magali juste avant.

Bien sûr, tous ces travaux de thèse n'auraient pas été possibles sans l'aide de Magali, ou Magali Gary-Bobo chargée de recherche C.N.R.S au sein de l'UMR 5247 de Montpellier (dite la Gitane) d'avoir co-encadrée cette thèse. Merci Magali pour m'avoir initié aux tests biologiques. Merci pour ta disponibilité et ton aide durant les coups de bourre. Merci pour ta bonne humeur et ton optimisme qui ont su recharger mes batteries quand il n'y avait plus de jus. Merci d'y avoir cru. Je retiendrai ces parties de tennis, avec Dina, et tes fous rires quand je suis à la volée, je sais quoi faire pour te battre, il suffit de te faire rire. J'espère avoir été biologiquement à la hauteur.

Enfin, un grand merci à grand Sébastien, (non ! pas Richeter, le grand !), Grand Séb quoi, ou Sébastien Clément, maître de conférences à l'Université de Montpellier (Haut-Saônois avant tout) d'avoir co-encadré cette thèse. Sébastien, même si tu as un emploi du temps chargé et que tu fais 150 000 choses en même temps, tu as toujours trouvé le temps pour m'aider quand j'en avais besoin, alors merci. Merci pour tes conseils scientifiques, et ton investissement dans la vie du laboratoire, pour la sécurité, et surtout pour le matériel. C'est pour tout ce travail de l'ombre que je te remercie, car cela a grandement participé à ce travail de thèse. Merci pour ta confiance et tes encouragements, et merci d'avoir pris Michèle comme thésarde !

Dina je te remercie ! Dina est une Constantinoise comme on en fait plus, bourrée de second degré. Merci pour ta confiance, ton aide, ta disponibilité et surtout ton soutien sans faille. Tu as toujours essayé de trouver une solution aux problèmes bio que j'ai rencontrés, et ce même dans l'urgence pour des séances de microscopie à 20h ou le prêt du badge pour préparer des expériences infructueuses à 5h du mat' en pharma ! La rencontre avec ton incroyable optimisme et ton dynamisme n'a fait qu'augmenter ma motivation. Merci pour tous ces moments tennistiques. C'était juste génial de travailler avec toi !

Wahouuu, maintenant, il faut remercier tout le labo de pharma... Cette équipe est d'une remarquable bonne humeur et impressionnante par son nombre de « pause-café » ! Alors merci Laure Lichon ! Merci pour ton sourire, toi qui est toujours prête à déconner. Et merci pour ta sollicitude. Merci Marie pour le sale coup que tu m'as fait, me faire porter le chapeau à moi ! C'est abusé ! Tu me le paieras... Merci Illaria pour les conseils en bio quand personne n'était là, et merci aux deux petites nouvelles, Morgane et Anastasia, enfin, elles ne m'ont jamais aidé ces deux-là. Mais je les aime bien, je vous souhaite le meilleur pour votre thèse.

Khaled, merci pour la chimie des sucres et ta sympathie. Tant que j'y suis, j'aimerais également remercier Alain. Merci à vous deux, sans qui une bonne partie du projet n'aurait jamais été possible.

Ça y est, j'en ai fini avec les biologistes, passons aux vrais scientifiques maintenant ! (Ça va je blague !).

J'aimerais remercier Charles Devillers qui a eu la gentillesse d'analyser certains de mes échantillons en électrochimie et en spectrométrie de masse haute résolution.

Merci à une collègue de paillasse plutôt difficile à gérer tellement elle met un bordel partout ! Tu t'es reconnue, c'est sûr, merci Michèle, on ne parlait pas beaucoup science mais qu'est ce qu'on rigolait ! Merci également à « ce qui te sert de mec », oui tu vois très bien de qui je parle, merci JB (même si tu as failli nous tuer avec une solution piranha !).

Alors je voudrais à présent remercier les deux stagiaires qui ont eu la chance de travailler avec moi, et je l'avoue la réciprocité est vraie ! Merci à Marjorie Deligne, qui en a bavé pour adapter la stratégie de synthèse sur la tétraphényle ! Ma pauvre, c'était dur, surtout pour la solubilité ! Mais j'ai grandement apprécié de travailler avec toi.

Kimberley, enfin Kimberly, pardon ! Kim ! Une stagiaire comme on en rêve, super enthousiaste, motivée et curieuse. Le destin peut-être, en tout cas merci Kim, vraiment ça a été génial de partager deux petits mois avec toi à la paillasse. Je te souhaite un avenir radieux et entouré de plantes.

Ah oui, je dois forcément remercier Maëlle ! Maëlle ne fut pas ma stagiaire, mais une stagiaire voisine de paillasse. Quelle bonne humeur, une fille du Sud, grande gueule mais attachante ! Merci de m'avoir fait rire avec ton millipore, et de m'avoir fait supporter Marjorie quand elle était...

Merci Pierre, un stagiaire que j'ai peu connu mais très sympathique. Tu as fait des expériences dernières minutes pour le papier, et ça nous a bien servi. Merci aux autres stagiaires de cette année Cyrielle, Ada, et Matthias pour leur bonne humeur et leur sollicitude.

Danielle, merci, nous n'avons pas discuté plus que ça de mon projet ensemble, mais tu es venue deux fois prendre un café, et tu as résolu deux problèmes, ça c'est de l'efficacité ! Merci pour les analyses en RMN du solide et de la grande pédagogie dont tu as fait preuve avec moi. Tous mes vœux de réussite.

Merci à Aurélien, du laboratoire d'analyses et de mesures physiques. Merci pour toutes ces magnifiques DOSY. Merci également pour ta disponibilité, je n'ai presque jamais attendu pour passer mes échantillons, j'espère ne pas avoir abusé de ta gentillesse.

À présent je vais remercier la « team » du midi, ça en fait du monde... la « team » du midi c'est : Franck, Karim (quand il était présent), Seb², Laurence, Michel, Sylvain, Xavier, Christian, Jérôme et JOD (alias «scrounch» ou la fusée). Merci Franck d'avoir eu la patience de m'attendre au CAS, j'ai vraiment dû vous saouler au début. Merci à tous pour la bonne humeur durant les repas !

Merci aux personnes de l'équipe pédagogique du département Chimie, Béatrice Roy, Sonia Cantel, Emmanuelle Rémond et Jean-Yves Winum, avec qui j'ai travaillé pour la direction de séances de travaux pratiques. Merci Marianne.

Merci à tous les autres permanents du labo, qui ont tous, à un moment ou un autre pu m'aider.

Et puis, qu'est-ce que serait un labo sans les thésards ? Alors merci à vous tous, Adèle, Angel, Aurélien, David, Martin et tous les autres. Je ne peux pas détailler ici tout ce pour quoi je vous remercie, mais je le ferai autour d'un verre ! Bon vent à vous les amis ! Merci également à tous les autres du labo ! Et bonne chance aux nouveaux, Clément et Clémence.

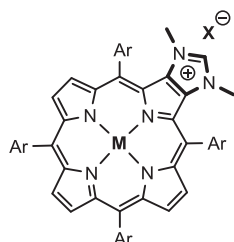
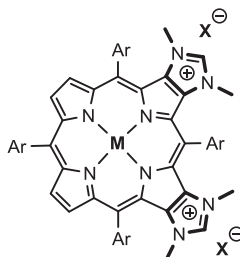
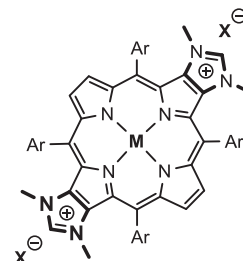
ABBREVIATIONS

Acac	acétylacétionate
ADN	acide désoxyribonucléique
An	anisole
Ar	aromatique
ATR	attenuated total reflectance
BET	Brunauer-Emmett-Teller
Caco 2	cellules tumorales d'origine intestinale (adénocarcinome colique)
CCM	chromatographie sur couche mince
CP-MAS	cross-polarization magic angle spinning
CP 70	<i>cis</i> -platine 70, lignée cellulaire tumorale résistante au <i>cis</i> -platine
CO	monoxyde de carbone
COD	1,5-cyclooctadiène
COMPs	main-chain organometallic polymers
δ	déplacement chimique en spectroscopie RMN (en ppm)
DCF	2'-7'-dichlorofluorescéine
DCFH ₂ -DA	diacétate de 2',7'-dichlorodihydrofluorescéine
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DFT	density functional theory
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DOSY	diffusion ordered spectroscopy
DPBF	1,3-diphénylisobenzofurane
DRX	diffraction des rayons X
ε	coefficient d'extinction molaire (en L. mol ⁻¹ . cm ⁻¹)
ECS	électrode au calomel saturé
EPR	enhanced permeability retention effect
EDX	energy-dispersive X-ray spectroscopy
EI	electronic impact
ESI-TOF	electrospray ionisation-time of flight
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
eV	électron-volt
Fc ⁺ /Fc	couple redox ferrocenium/ferrocène
GM	Goeppert Mayer
H ₂ TPP	<i>meso</i> -tétraphénylporphyrine base libre
H ₂ TPP ^t Bu	<i>meso</i> -tétra(4- <i>tert</i> -butylphényl)porphyrine base libre
HOMO/LUMO	highest occupied molecular orbital/lowest unoccupied molecular orbital
IUPAC	international union for pure and applied chemistry
IR	infrarouge
J	constante de couplage en spectroscopie RMN (en Hz)
<i>J</i>	intégrale de recouvrement spectral
λ	longueur d'onde (en nm)
MALDI-TOF	matrix assisted laser desorption ionisation – time of flight
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7, lignée cellulaire tumorale cancer du sein
MHz	mega Hertz
MOFs	metal organic frameworks
MOMs	metal organic materials
MTT	bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium
m/z	rapport masse sur charge en spectrométrie de masse

NCN	ligand pince de type azote-carbone-azote
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene – carbène <i>N</i> -hétérocyclique
OAc	groupement acétate
PCP	ligand pince de type phosphine-carbone-phosphine
PDT	photodynamic therapy – thérapie photodynamique
Ph	phényle
ppm	parties par million
PS	photosensibilisateur
RMN	résonnance magnétique nucléaire
ROESY	rotating frame overhauser effect spectroscopy
ROS	reactive oxygen species – espèces réactives de l'oxygène
SEM	scanning electron microscopy – microscopie électronique à balayage
SM	spectrométrie de masse
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyle
TFA	acide trifluoroacétique
tht	tétrahydrothiophène
TON	turn over number
TPA	two photon absorption
UV-visible	ultraviolet-visible

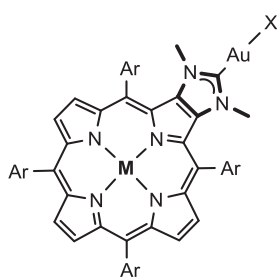
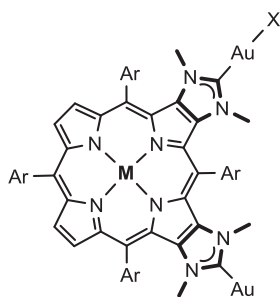
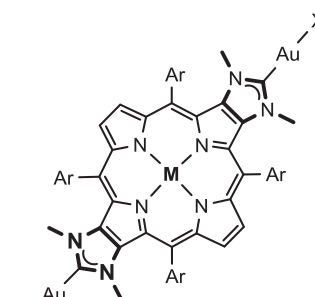
NOMENCLATURE

Dans ce travail, la nomenclature adoptée pour les sels d'imidazolium conjugués à des porphyrines est la suivante :

**M-X****cis M-X****trans M-X**

M = Ni, Zn, Fb (Free base = base libre)
X = I, BF₄

Pour les complexes de porphyrines conjuguées à des carbènes N-hétérocycliques de type imidazol-2-ylidène correspondants, la nomenclature adoptée est la suivante :

**[MAuX]****cis [M(AuX)₂]****trans [M(AuX)₂]**

M = Ni, Zn, Fb (Free base = base libre)
X = Cl, NHC, -C≡C-R, -SR

SOMMAIRE

CHAPITRE 1 Introduction générale	3
I Généralités sur les porphyrines	3
I.1 Structure et description des porphyrines	3
I.2 Propriétés des porphyrines	4
I.2.1 Propriétés optiques et électroniques des porphyrines	4
I.2.2 Caractérisation par spectroscopie RMN ^1H	7
I.3 Méthodes de synthèse des porphyrines	7
I.3.1 Synthèse de porphyrines symétriques	7
I.3.2 Synthèse de porphyrines asymétriques	8
I.3.2.1 La méthode des aldéhydes mixtes	8
I.3.2.2 La méthode de Lindsey	9
II Porphyrines et complexes métalliques périphériques	9
II.1 Synthèse de porphyrines métallées à leur périphérie par condensation du pyrrole et d'un aldéhyde comportant un complexe métallique	10
II.2 Synthèse de porphyrines métallées à leur périphérie par métallation directe des positions <i>meso</i> ou β -pyrroliques du macrocycle	10
II.3 Synthèse de porphyrines métallées à leur périphérie à l'aide de ligands externes : métallation périphérique par formation de métallacycles	12
II.4 Métallation périphérique par utilisation de ligands pinces NCN / PCP	13
II.5 Métallation périphérique à l'aide de sites chélatants périphériques	15
II.1 Métallation périphérique par complexation de ligands externes : applications biomédicales	15
II.1.1 Ligands externes de type carboxylate	15
II.1.2 Ligands externes de type pyridine	16
II.1.3 Ligands externes de type phosphine	17
III Les carbènes N-hétérocycliques	18
III.1 Qu'est-ce qu'un carbène ? Structure, diversité et propriétés des carbènes	18
III.2 Propriétés des carbènes N-hétérocycliques	18
IV Systèmes hybrides « porphyrines – carbènes N-hétérocycliques »	21
IV.1 Coordination des ligands carbènes N-hétérocycliques sur le métal central	21
IV.2 Carbènes N-hétérocycliques en positions <i>meso</i>	22
IV.3 Carbènes N-hétérocycliques au cœur du macrocycle porphyrinique	23
IV.4 Carbènes N-hétérocycliques fusionnés aux positions β -pyrroliques	24
V Conclusion	25

CHAPITRE 2	Porphyrines conjuguées à un ligand carbène N-hétérocyclique : synthèse et caractérisation de complexes d'Or(I)	27
I	Les complexes de carbènes N-hétérocycliques d'Au(I)	27
I.1	Synthèse des complexes d'Au(I) mono-(NHC) par complexation du NHC libre	27
I.2	Synthèse des complexes d'Au(I) mono-(NHC) par complexation du NHC généré <i>in situ</i>	27
I.3	Synthèse des complexes d'Au(I) mono-(NHC) par complexation de l'Ag(I) suivie d'une réaction de transmétallation	28
I.4	Synthèse des complexes bis-(NHC) d'Au(I) de type [(NHC)Au(NHC)] ⁺	30
II	Analogie avec les carbènes N-hétérocycliques conjugués aux porphyrines : les objectifs du chapitre	31
III	Synthèse des sels d'imidazolium conjugués aux porphyrines	32
III.1	Synthèse de la <i>meso</i> -tétra-(4- <i>tert</i> -butylphényl)porphyrine de nickel(II)	32
III.2	Synthèse du cycle imidazole conjugué à la porphyrine	33
III.3	Synthèse des sels d'imidazolium par alkylation du cycle imidazole conjugué à la porphyrine	33
III.4	Réactions d'échanges d'anions sur les sels d'iodure d'imidazolium	36
IV	Synthèse des complexes d'Au(I) mono- et bis-(NHC) conjugués à des porphyrines de type [MAuCl] et [MAuM]X	37
IV.1	Synthèse des complexes d'Au(I) mono-(NHC) de type [MAuCl]	37
IV.1.1	Synthèse des complexes d'Au(I) mono-(NHC) de type [MAuCl] par réaction de transmétallation	37
IV.1.2	Synthèse du complexe [FbAuCl] par démétallation de [ZnAuCl]	39
IV.1.3	Synthèse des complexes d'Au(I) mono-(NHC) de type [MAuCl] par complexation du NHC généré <i>in situ</i>	41
IV.1.4	Modulation de la réactivité du NHC périphérique par déprotonation des NH internes de Fb-BF ₄	42
IV.1	Synthèse des complexes d'Au(I) bis-(NHC) de type [MAuM]BF ₄	44
IV.1.1	Synthèse des complexes homoleptiques de type [MAuM]BF ₄	44
IV.1.2	Synthèse des complexes hétéroleptiques de type [M ¹ AuM ²]BF ₄	46
V	Étude des propriétés des complexes d'Au(I) mono- et bis-(NHC) de type [MAuCl] et [MAuM]BF₄	47
V.1	Étude par spectroscopie d'absorption UV-visible	47
V.2	Étude des propriétés électrochimiques par voltampérométrie cyclique	48
V.3	Étude par calculs DFT (Density Functional Theory)	49
VI	Propriétés photophysiques des complexes [MAuCl] et [MAuM]BF₄	50
VI.1	Transfert d'énergie entre deux chromophores	50
VI.1.1	Transfert d'énergie de type Dexter	50
VI.1.2	Transfert d'énergie de type Förster	51
VI.2	Étude de la vitesse de transfert d'énergie dans le complexe [ZnAuFb]BF ₄	52
VI.2.1	Les données photophysiques du complexe [ZnAuFb]BF ₄	52
VI.2.2	Calcul de la vitesse du transfert d'énergie dans le complexe [ZnAuFb]BF ₄	54
VI.2.3	Comparaison de la vitesse du transfert d'énergie dans le complexe [ZnAuFb]BF ₄ à d'autres systèmes de la littérature	55
VII	Conclusion	56

CHAPITRE 3 Étude des propriétés photodynamiques des porphyrines conjuguées à des complexes de carbènes N-hétérocycliques d'Or(I) _____ 57

I	Introduction sur la thérapie photodynamique	57
I.1	Le principe de la thérapie photodynamique	57
I.2	Propriétés et caractéristiques des photosensibilisateurs utilisés en thérapie photodynamique	57
I.3	Les processus photochimiques associés à la PDT	58
II	Étude de la génération d'oxygène singulet par le complexe d'Au(I) mono-(NHC) de type [MAuCl]	59
II.1	Effet d'atome lourd	59
II.2	Test d'oxydation du 1,3-diphénylisobenzofurane (DPBF)	59
II.3	Test d'oxydation du cholestérol	60
III	Synthèse de porphyrines glycosylées de type [MAuXcarbohydrate]	61
III.1	Introduction sur la vectorisation des photosensibilisateurs et objectif du chapitre	61
III.2	Synthèse de porphyrines glycosylées de type [MAuC≡Ccarbohydrate]	63
III.2.1	Introduction sur les complexes d'Au(I) mono-(NHC) acétylures	63
III.2.2	Synthèse d'un complexe d'Au(I) mono-(NHC) acétylure : le composé modèle [NiAuC≡CPh]	65
III.2.3	Synthèse de complexes d'Au(I) mono-(NHC) acétylure de type [MAuC≡CMan]	67
III.3	Synthèse de porphyrines glycosylées de type [MAuS carbohydrate]	68
III.3.1	Introduction sur les complexes d'Au(I) mono-(NHC) thiolates	68
III.3.2	Synthèse de complexes d'Au(I) mono-(NHC) thiolate : les composés modèles [MAuSCH ₂ CH ₂ OH]	68
III.3.3	Synthèse des complexes d'Au(I) mono-(NHC) thiolate de type [MAuSMan]	70
III.3.4	Caractérisation des complexes d'Au(I) mono-(NHC) thiolates [MAuSMan] par spectroscopie RMN	72
III.4	Stabilité des complexes d'Au(I) mono-(NHC) thiolate [MAuSMan] sous irradiation lumineuse	74
III.4.1	Stabilité du complexe [NiAuSMan]	74
III.4.2	Stabilité du complexe [FbAuSMan]	75
III.4.3	Calculs des énergies de liaisons Au–S	77
IV	Tests de thérapie photodynamique sur cultures cellulaires (<i>in vitro</i>)	77
IV.1	Principe des tests de thérapie photodynamique <i>in vitro</i>	77
IV.2	Résultats des tests de thérapie photodynamique <i>in vitro</i> sur cellules MCF-7	78
IV.2.1	Temps d'incubation des photosensibilisateurs de 4 heures	78
IV.2.2	Temps d'incubation des photosensibilisateurs de 24 heures	80
IV.2.3	Expérience de réversion au mannose et mise en évidence de la formation d'espèces réactives de l'oxygène	81
V	Conclusion	83

CHAPITRE 4 Porphyrines conjuguées à deux ligands carbènes N-hétérocycliques : synthèse et caractérisation des complexes d'or(I) et de Rhodium(I) _____ 85

I Synthèse de porphyrines conjuguées à deux cycles imidazoles _____ 85

I.1	Nitration de la porphyrine 4-Ni _____	85
I.2	Amination des β -nitro porphyrines _____	86
I.3	Réduction des fonctions nitro et formation du cycle imidazole _____	87
I.4	Synthèse de porphyrines conjuguées à deux cycles imidazolium _____	89
I.4.1	Porphyrines de nickel(II) _____	89
I.4.2	Porphyrines de zinc(II) et porphyrines bases libres _____	91
I.4.3	Réactions d'échanges d'anions _____	93

II Synthèse des complexes d'Au(I) conjugués à des porphyrines de type cis/trans

[M(AuCl)₂] _____ 95

II.1	Synthèse des complexes <i>cis</i> [Ni(AuCl) ₂] et <i>trans</i> [Ni(AuCl) ₂] _____	95
II.2	Synthèse des complexes <i>cis</i> [Zn(AuCl) ₂] et <i>trans</i> [Zn(AuCl) ₂] _____	96
II.3	Synthèse des complexes <i>cis</i> [Fb(AuCl) ₂] et <i>trans</i> [Fb(AuCl) ₂] _____	98

III Etudes des propriétés photodynamiques des porphyrines conjuguées à deux complexes de carbènes N-hétérocycliques d'Au(I) _____ 99

III.1	Intérêt d'utiliser les porphyrines conjuguées à deux complexes d'Au(I) pour des applications PDT _____	99
III.2	Synthèse des porphyrines glycosylées par substitution des ligands chlorures _____	100
III.3	Évaluation des propriétés photodynamiques sur cellules cancéreuses MCF-7 _____	101
III.4	Démétallation du sel d'imidazolium <i>cis</i> Ni-I _____	103

IV Synthèse de polymères organométalliques incorporant les porphyrines conjuguées à deux ligands carbènes N-hétérocycliques périphériques _____ 105

IV.1	Introduction sur les polymères de coordination et les polymères organométalliques _____	105
IV.2	Polymères organométalliques incorporant des complexes d'Au(I) NHC et des ligands acétylures _____	106
IV.3	Réactivité des complexes d'Au(I) de carbènes N-hétérocycliques vis-à-vis de ligands acétylures _____	108
IV.3.1	Réactivité des complexes [MAuCl] vis-à-vis de ligands polyacétylures _____	108
IV.3.2	Réactivité des complexes [M(AuCl) ₂] vis-à-vis du phénylacétylène _____	110
IV.4	Synthèse de polymères organométalliques à partir des complexes [M(AuCl) ₂] _____	110
IV.4.1	Polymère organométallique à base de porphyrines de nickel(II) _____	110
IV.4.2	Polymère organométalliques à base de porphyrines de zinc(II) _____	112

V Vers la synthèse de complexes de rhodium(I) _____ 117

VI Conclusion _____ 119

Conclusion générale _____ 121

Bibliographie _____ 123

Partie expérimentale _____ 129

Données cristallographiques _____ 187

TABLE DES ILLUSTRATIONS

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE

Figure 1. 1 a. et b. Nomenclature officielle IUPAC des porphyrines. c. en gras : système aromatique à 18 électrons π , en rouge : doubles liaisons croisées.	3
Figure 1. 2 Les différentes géométries des complexes de porphyrines métallées.	3
Figure 1. 3 Différentes conformations adoptées à l'état solide par les porphyrines (figure extraite de la publication de Mathias Senge et al.) ^[3]	4
Figure 1. 4 Les différents types d'aggrégats porphyriniques.....	4
Figure 1. 5 Gauche: spectre d'absorption UV-visible normalisé d'une porphyrine base libre. Droite: spectre d'absorption UV-visible normalisé d'une porphyrine métallée	5
Figure 1. 6 Diagramme de Jablonski.	5
Figure 1. 7 Voltamogramme d'une porphyrine (haut) et d'un dimère conjugué de porphyrines (bas) obtenus par voltampérométrie cyclique ^[6b]	6
Figure 1. 8 Courant de cycle induit par un champ magnétique extérieur dans une porphyrine	7
Figure 1. 9 Représentation des trois grandes méthodes d'introduction d'un complexe métallique à la périphérie d'une porphyrine ^[14]	9
Figure 1. 10 Assemblages porphyriniques obtenus à l'aide des meso- η^1 -platinoporphyrines	12
Figure 1. 11 Autres exemples de ligands pincés périphériques à une porphyrine pour la synthèse de systèmes multiporphyriniques par Osuka et al. ^[21]	14
Figure 1. 12 Autres exemples de porphyrines utilisant le ligand pyridine en position meso par Therrien et al. ^[25] et Spingler et al. ^[26]	17
Figure 1. 13 Gauche : Représentation classique du carbène et de son état d'hybridation sp^2 . Droite : représentations des états triplet et singulet des carbènes.	18
Figure 1. 14 Estimation du pouvoir donneur σ des NHCs par mesure de la fréquence moyenne de vibration des ligands CO.....	20
Figure 1. 15 Exemples de NHCs coordonnés au métal interne de la porphyrine par Chi-Ming Che et al. ^[40c]	21
Figure 1. 16 NHC liés à une porphyrine par liaisons covalentes en position meso par Zhang et al. ^[41]	22
Figure 1. 17 Synthèse d'un dimère de porphyrines reliées entre elles par un pont $PdI_2(NHC)_2$ par Ruppert et al. ^[42] ^[43]	23
Figure 1. 18 Synthèse d'un NHC emprisonné dans la porphyrine par Furuta et al. ^[44, 46]	23
Figure 1. 19 Utilisation des NHC fusionnés à des porphyrines pour organocatalyser la polymérisation de L-lactide par Richeter et al. ^[49]	24

Schéma 1. 1 Synthèse des meso-tétra-arylporphyrines de type (A_4) par Adler et Longo et al. ^[9] et Lindsey et al. ^[11]	8
Schéma 1. 2 Synthèse de porphyrines asymétriques par la méthode dite des aldéhydes mixtes développée par Little et al. ^[12]	8
Schéma 1. 3 Synthèse de porphyrines asymétriques par l'intermédiaire d'un dipyrrométhane par Lindsey et al. ^[13]	9
Schéma 1. 4 Synthèse de complexes porphyrine-métallocène par Sokolov et al. ^[15]	10
Schéma 1. 5 Synthèse de porphyrines mercurées en position β par Langry et al. ^[16]	11
Schéma 1. 6 Synthèse de meso- η^1 -palladoporphyrines par Arnold et al. ^[17]	11
Schéma 1. 7 Synthèse d'un dimère de porphyrines reliées par un phosphométallacycle périphérique par Imahori et al. ^[18]	12
Schéma 1. 8 Synthèse d'un dimère de porphyrines cofaciales par Osuka et al. et Shinokubo et al. ^[19]	13
Schéma 1. 9 Synthèse d'un complexe périphérique à l'aide de ligands pincés NCN ou PCP par Osuka et al.	13
Schéma 1. 10 Synthèse de dimères de porphyrines liées par un cation métallique par Callot et al. ^[6b, 22]	15
Schéma 1. 11 Synthèse d'un complexe de Pt(II) à la périphérie d'une hématorphyrine modifiée par Brunner et al. ^[23]	16
Schéma 1. 12 Synthèse d'un complexe de ruthénium à la périphérie d'une porphyrine par Thérien et al. ^[24]	16
Schéma 1. 13 Synthèse d'un complexe d'Au(I) à la périphérie d'une porphyrine par Bodio et al. ^[27]	17
Schéma 1. 14 Synthèse d'un dimère de porphyrines reliées par un pont PdI_2 par Richeter et al. ^[47]	24

CHAPITRE 2

Figure 2. 1 Spectre RMN ^1H de Fb-I dans le CD_2Cl_2 à 298 K (300 MHz)	35
Figure 2. 2 Superposition des spectres RMN ^1H de Fb-I (rouge) et Fb-BF₄ (bleu) dans le CD_2Cl_2 à 298 K (300 MHz)	37
Figure 2. 3 a. Superposition des spectres RMN ^1H de Ni-I (rouge) et [NiAuCl] (bleu) dans le CD_2Cl_2 , 298 K (300 MHz), b. Superposition des spectres RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ^[17a] de Ni-I (rouge) et [NiAuCl] (bleu) dans le CD_2Cl_2 , 298 K (300 MHz)	38
Figure 2. 4 Représentation de la structure RX de [ZnAuCl] a. vue du dessus, hydrogènes et aryles meso omis pour plus de clarté, b. et c. vue de l'empilement cristallin, atomes d'hydrogène et aryles meso omis pour plus de clarté	39
Figure 2. 5 Synthèse du complexe [FbAuCl] par démétallation de [ZnAuCl] et suivi de l'avancement de la réaction par spectroscopie d'absorption UV-visible (absorbances normalisées) bleu : [ZnAuCl] , rouge : porphyrine intermédiaire protonée, noir : [FbAuCl]	40
Figure 2. 6 Spectre RMN ^1H du complexe [FbAuCl] dans le CD_2Cl_2 à 298 K (300 MHz)	41
Figure 2. 7 Les différentes fréquences de vibration de la liaison CO en fonction de l'état de protonation/déprotonation de la porphyrine base libre	44
Figure 2. 8 Superposition des spectres RMN 2D ^1H DOSY des complexes [FbAuCl] et [FbAuFb]BF₄ dans le CD_2Cl_2 à 298 K (400 MHz)	45
Figure 2. 9 Spectre RMN ^1H du complexe [NiAuFb]BF₄ dans le CD_2Cl_2 à 298 K (300 MHz)	47
Figure 2. 10 a: Superposition des spectres d'absorption UV-visible des complexes [FbAuCl] (violet) et [FbAuFb]BF₄ (noir). b: Superposition des spectres d'absorption UV-visible des complexes [NiAuCl] (bleu), [FbAuCl] (violet) et [NiAuFb]BF₄ (noir)	48
Figure 2. 11 a. Superposition des voltamogrammes des complexes [FbAuCl] et [FbAuFb]BF₄ b. Superposition des voltamogrammes des complexes [NiAuCl] , [FbAuCl] et [NiAuFb]BF₄	49
Figure 2. 12 Représentation des orbitales moléculaires frontières et de leur énergie correspondante pour a. [FbAuCl] et b. [FbAuFb]*	50
Figure 2. 13 Représentation schématique du transfert d'énergie de type Dexter entre deux chromophores (D = donneur, A = accepteur)	51
Figure 2. 14 Représentation schématique du transfert d'énergie de type Förster entre deux chromophores	51
Figure 2. 15 Le complexe hétéroleptique [ZnAuFb]BF₄ comme système Donneur-Accepteur	52
Figure 2. 16 Spectres d'émission de fluorescence à 298 K (gauche) et à 77 K (droite) des complexes : a. [FbAuFb]BF₄ , b. [ZnAuZn]BF₄ et c. [ZnAuFb]BF₄ . noir : absorption, bleu : excitation et rouge : émission	53
Figure 2. 17 Représentation de certains dimères de porphyrines de type donneur-accepteur et des vitesses de transfert d'énergie associées	55
Schéma 2. 1 Synthèse d'un complexe [(NHC)AuCl] à partir du carbène libre ^[50]	27
Schéma 2. 2 Synthèse d'un complexe [(NHC)AuCl] par réaction de transmétallation. ^[51]	28
Schéma 2. 3 Synthèse d'un complexe [(NHC)AuCl] par génération du NHC généré in situ décrit par Gimeno et al. ^[52]	28
Schéma 2. 4 Synthèse d'un complexe mono-(NHC) d'Au(I) [(NHC)AuX] (X = Cl, Br, I) par génération du NHC in situ décrit par Nolan et al. ^[53]	29
Schéma 2. 5 Synthèse améliorée d'un complexe mono-(NHC) d'Au(I) [(NHC)AuCl] par génération du NHC in situ. ^[54]	29
Schéma 2. 6 Synthèse d'un complexe bis-(NHC) d'Au(I) homoleptique décrit par Cortes-Llamas et al. ^[57]	30
Schéma 2. 7 Synthèse d'un complexe bis-(NHC) d'Au(I) homoleptique décrit par Richeter et al. ^[58]	30
Schéma 2. 8 Synthèse d'un complexe bis-(NHC) d'Au(I) hétéroleptique décrit par Vinh Huynh et al. ^[59]	31
Schéma 2. 9 Objectifs du Chapitre 2	31
Schéma 2. 10 Synthèse de la meso-tétra-(4-tert-butylphényl)porphyrine 1-Ni	32
Schéma 2. 11 Synthèse de 4-Ni possédant un cycle imidazole fusionné à la porphyrine	33
Schéma 2. 12 Gauche : synthèse de Ni-I , Zn-I et Fb-I . Droite : structure radiocristallographique du complexe Fb-I . a. vue du dessus, hydrogènes omis pour plus de clarté. b. vue transversale, hydrogènes et aryles meso omis pour plus de clarté.	34

Schéma 2. 13 Échange d'anion permettant la synthèse des composés Ni-BF₄ , Zn-BF₄ et Fb-BF₄	36
Schéma 2. 14 Synthèse des complexes mono-(NHC) d'Au(I) [MAuCl]	37
Schéma 2. 15 Synthèse du complexe [FbAu] par génération du NHC in situ.	42
Schéma 2. 16 Synthèse des complexes [MAuCl] par génération du NHC in situ.	42
Schéma 2. 17 Synthèse des complexes [MAuCl] par génération du NHC in situ à l'aide d'un excès de base. ...	43
Schéma 2. 18 Synthèse des complexes homoleptiques [MAuM]BF₄	45
Schéma 2. 19 Synthèse des complexes hétéroleptiques [M'AuM²]BF₄	46

CHAPITRE 3

Figure 3. 1 Cycle clinique en quatre étapes d'un traitement d'une tumeur cancéreuse par thérapie photodynamique. Image issue de L'institut National du Cancer (http://www.e-cancer.fr/)	57
Figure 3. 2 Représentation de photosensibilisateurs commerciaux ou en phase clinique et de leurs spectres d'absorption UV-visible dans CHCl ₃	58
Figure 3. 3 Diagramme de Jablonski et réaction de type I et II rencontré en PDT après activation du PS	58
Figure 3. 4 Gauche : Résultats du test de photooxydation du DPBF dans le toluène. ▲: sans PS ♦: Fb-I , ✕ : H₂TPPtBu , †: H₂TTP ■: [FbAuCl] , (concentrations finales en PS et en DPBF de 1 et de 100 µM). Droite : Réaction de photo-oxydation du DPBF en présence d' ¹ O ₂	60
Figure 3. 5 Superposition des spectres RMN ¹ H du cholestérol (rouge) et du cholestérol oxydé (bleu) et réaction d'oxydation du cholestérol. Droite : tableau regroupant les TON des différents composés	61
Figure 3. 6 Exemples de porphyrines glycosylées utilisées pour des tests PDT ^[77]	62
Figure 3. 7 Molécules cibles du Chapitre 3	63
Figure 3. 8 Exemples de métallo-drogues utilisant un complexe d'Au(I) acétylure ^[51, 82-83]	64
Figure 3. 9 Haut : synthèse du complexe [NiAuC≡CPh] . Bas : superposition des spectres RMN ¹ H des composés [NiAuCl] (rouge) et [NiAuC≡CPh] (bleu) dans le CD ₂ Cl ₂ à 298 K (300 MHz)	65
Figure 3. 10 Superposition des spectres RMN ¹³ C{ ¹ H} des complexes [NiAuCl] (rouge) et [NiAuC≡CPh] (bleu) dans CD ₂ Cl ₂ à 298K (400 MHz)	66
Figure 3. 11 Exemples de complexes d'Au(I) mono-(NHC) thiolate et de leurs conditions de synthèse	68
Figure 3. 12 Haut : synthèse des complexes [MAuCH₂CH₂OH] ; Bas : spectre RMN ¹ H du complexe [NiAuCH₂CH₂OH] dans le CD ₂ Cl ₂ à 298 K (300 MHz)	69
Figure 3. 13 Spectre RMN 2D ¹ H DOSY du complexe [NiAuCH₂CH₂OH] dans le CD ₂ Cl ₂ à 298 K (400 MHz)	70
Figure 3. 14 Spectre RMN ¹ H du complexe [FbAuSMan] dans le DMSO-d ₆ à 298 K (300 MHz)	72
Figure 3. 15 Spectre RMN 2D ¹ H DOSY du complexe [FbAuSMan] dans le DMSO-d ₆ à 298 K (600 MHz)	73
Figure 3. 16 Superposition des spectres RMN ¹ H de [FbAuSMan] à différentes températures dans le DMSO-d ₆ (400 MHz)	74
Figure 3. 17 Superposition des spectres RMN ¹ H de [NiAuSMan] à t = 0 (rouge) et t = 72 heures (bleu) dans le CD ₂ Cl ₂ à 298 K (300 MHz)	75
Figure 3. 18 Superposition des spectres RMN ¹ H de [FbAuSMan] à t = 0 (rouge) et t = 72 heures (bleu) dans le CD ₂ Cl ₂ à 298 K (300 MHz)	75
Figure 3. 19 Mécanisme d'oxydation du complexe [FbAuSMan] sous irradiation.	76
Figure 3. 20 Haut : modèle simplifié de [FbAuSMan] . Droite : représentation des énergies des liaisons Au-Cl et Au-S dans l'eau et le vide.	77
Figure 3. 21 Résultats des tests PDT avec les cellules MCF-7 à 1, 5 et 10 µM, 4 heures d'incubation. Haut : résultats sans irradiation, Bas: résultats après irradiation de 10 minutes à λ = 405 nm (18,75 J/cm ²)	79
Figure 3. 22 Résultats des tests PDT avec les cellules MCF-7 à 1, 5 et 10 µM, 24 heures d'incubation. Haut : résultats sans irradiation, Bas: résultats après irradiation de 10 minutes (18.75 J/cm ²)	81
Figure 3. 23 Expérience de réversion au mannose après irradiation. a. Résultats en présence de mannose (10 mM) et de [FbAuMan] (10 µM); c. Résultats en absence de mannose et avec [FbAuMan] (10 µM) ; b. Imagerie confocale en présence de mannose (10 mM) et avec [FbAuMan] (10 µM); d. Imagerie confocale en l'absence de mannose et avec [FbAuMan] (10 µM)	82

Schéma 3. 1 Schéma de synthèse des complexes d'Au(I) acétylures. ^[84-85]	64
Schéma 3. 2 Synthèse des complexes [MAuC≡CMan]	67
Schéma 3. 3 Synthèse de Man-SH par le Dr. Kahled El Cheick de l'IBMM.	71
Schéma 3. 4 Synthèse des complexes [MAuSMan]	71

CHAPITRE 4

Figure 4. 1 Fonctionnalisation possible de la porphyrine 4-Ni sur les pyrroles B et C par un deuxième cycle imidazole et synthèse des complexes d'Au(I) correspondants	85
Figure 4. 2 Superposition des spectres RMN ¹ H du mélange d'isomères cis 13-Ni (rouge) et trans 13-Ni (bleu) dans CDCl ₃ à 298 K (300 MHz)	87
Figure 4. 3 Synthèse des sels d'iodure d'imidazolium cis 14-Ni et trans 14-Ni et leurs spectres d'absorptions UV-visibles normalisés	89
Figure 4. 4 Superposition des spectres RMN ¹ H des composés cis Ni-I (rouge) et trans Ni-I (bleu) dans le CD ₂ Cl ₂ à 298 K (300 MHz)	90
Figure 4. 5 Déviation linéaire des 24 atomes du squelette macrocyclique des composés cis 14-Ni (gauche) et cis Ni-I par rapport au plan moyen calculé selon ces mêmes 24 atomes	94
Figure 4. 6 Figure montrant la déformation du macrocycle rendant les azotes internes accessibles à l'alkylation	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4. 7 Gauche : Résultats du test de photo-oxydation du DPBF dans le toluène. ♦: sans PS, ■: H₂TPP , ×: [ZnAuCl] , ▲: trans [Zn(AuCl)₂] , (concentrations finales en PS et en DPBF de 1 et 100 μM.	97
Figure 4. 8 Spectre RMN ¹ H du complexe trans [Fb(AuCl)₂] , dans le CD ₂ Cl ₂ à 298 K (300 MHz)	99
Figure 4. 9 Comparaison entre récepteurs monovalents et multivalents	100
Figure 4. 10 Structure des complexes [ZnAuSMan] , cis [Zn(AuSMan)₂] et trans [Zn(AuSMan)₂]	101
Figure 4. 11 Résultats des tests PDT effectués à 10 μM avec des temps d'incubation de 4 heures et une irradiation de 10 min à λ = 405 nm (18.75 J/cm ²)	102
Figure 4. 12 Démétallation de cis Ni-I et spectre RMN ¹ H tronqué de 15-Fb dans CD ₂ Cl ₂ à 298K (400 MHz) ..	103
Figure 4. 13 Spectre RMN 2D ¹ H ROESY de 15-Fb dans CD ₂ Cl ₂ à 298 K (400 MHz)	104
Figure 4. 14 Les différentes connectivités rencontrées dans les polymères de coordination	106
Figure 4. 15 Les différents types de polymères organométalliques existant	106
Figure 4. 16 Synthèse et étude des propriétés catalytiques d'un polymère organométallique construit à partir d'un complexe d'Au(I) tris(NHC) et de diéthynylbenzène et son utilisation en tant que catalyseur hétérogène	107
Figure 4. 17 synthèse des complexes 16-Ni et 17-Ni	108
Figure 4. 18 Superposition des spectres RMN 2D ¹ H DOSY des complexes [NiAuC≡CPh] (bleu), 16-Ni (vert) et 17-Ni (violet) dans CD ₂ Cl ₂ à 298 K (400 MHz)	109
Figure 4. 19 Synthèse du matériaux 18-Ni . a. Image de 18-Ni observée par microscopie électronique à balayage (MEB) ; b. Analyse d'adsorption/désorption d'azote de 18-Ni à 77K ; c. Analyse thermogravimétrique de 18-Ni , d. Spectre d'absorption UV-visible solide de 18-Ni	111
Figure 4. 20 Structure du complexe 19-Zn . Courbe d'étalonnage log(D) = f(MM)	113
Figure 4. 21 Superposition des spectres RMN ¹ H du complexe 19-Zn dans CD ₂ Cl ₂ à 298 K (300 MHz) à t=0 (rouge) et t=2h30 (bleu)	113
Figure 4. 22 Synthèse du matériau 18-Zn . a. Cartographie élémentaire obtenue par analyse EDX. b. Spectre RMN ¹³ C{ ¹ H} liquide du complexe 17-Zn dans le CD ₂ Cl ₂ 298 K (125,7 MHz); rouge: spectre RMN ¹³ C CPMAS du complexe 17-Zn à 298 K (600 MHz); bleu : spectre RMN ¹³ C CPMAS du matériau 18-Zn à 298 K (600 MHz). 14. 1 T, 25KHZ MAS, 1,6 mm rotor, CT(¹ H> ¹³ C) = 6ms.	115
Figure 4. 23 a. Superposition des spectres d'absorption UV-visible du DPBF à différents temps d'irradiation. b. Tracé de ln(A ₀ /A) = f(t) de la photodégradation du DPBF en présence (bleu) ou en l'absence (rouge) de 20-Zn	116
Figure 4. 24 Synthèse des complexes cis et trans [Ni(RhCl(COD))₂] et les différentes orientations syn et anti des complexes de Rh et Pt dans la littérature	117
Figure 4. 25 Superposition des spectres RMN ¹ H du complexe trans [Ni(RhCl(COD))₂] à 298 K (rouge) et à 283 K (bleu) dans le CD ₂ Cl ₂ deutéré (500 MHz). Spectre RNM ¹³ C{ ¹ H} entre 194 et 200 ppm du complexe trans [Ni(RhCl(COD))₂]	118

Schéma 4. 1 Synthèse des régioisomères 12-Ni	86
Schéma 4. 2 Synthèse des composés cis 13-Ni et trans 13-Ni	86
Schéma 4. 3 Synthèse des composés cis 14-Ni et trans 14-Ni	88
Schéma 4. 4 Synthèse des sels d'iodures d'imidazolium cis Zn-I et trans Zn-I	92
Schéma 4. 5 Réaction d'échanges d'anions sur des sels d'imidazolium cis M-I et trans M-I pour obtenir les sels d'imidazolium cis M-BF₄ et trans M-BF₄	93
Schéma 4. 6 Synthèse des complexes cis [Ni(AuCl)₂] et trans [Ni(AuCl)₂]	95
Schéma 4. 7 Synthèse des complexes cis et trans [Zn(AuCl)₂]	97
Schéma 4. 8 Synthèse des complexes cis [Fb(AuCl)₂] et trans [Fb(AuCl)₂] par démétallation des complexes de Zn(II) correspondants	98
Schéma 4. 9 Mécanisme probable de formation de l'urée cyclique 15-Fb	105
Schéma 4. 10 Synthèse des complexes cis/trans [Ni(AuC≡CPh)₂]	110

AVANT PROPOS

Ce travail de Thèse de Doctorat a été mené entre deux Laboratoires de l'Université de Montpellier. La synthèse chimique des composés présentés a été effectuée au sein de l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier (ICGM), tandis que les tests biologiques ont été réalisés au sein de l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) de Montpellier. Ce manuscrit comporte quatre chapitres suivis d'une partie expérimentale en anglais détaillant les modes opératoires et les caractérisations des composés synthétisés.

La fonctionnalisation du squelette carboné des porphyrines par différents ligands a permis l'ancrage de divers complexes métalliques à leur périphérie. Ces composés innovants possédant un métal *interne* (dans le macrocycle porphyrinique) et un métal *externe* (sur le site de coordination périphérique) ont trouvé différentes applications notamment en catalyse ou encore dans le traitement du cancer (thérapie photodynamique – PDT). Parmi les ligands périphériques retrouvés dans la littérature, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs) ont rarement été employés. Ce manuscrit décrit donc la synthèse et l'étude de porphyrines dont deux ou quatre positions β -pyrroliques sont conjuguées avec des ligands périphériques NHC, ainsi que la synthèse des complexes d'Au(I) correspondants. Ces complexes ont été utilisés pour la synthèse de nouveaux photosensibilisateurs et de polymères organométalliques. Le Chapitre 1 de ce travail de thèse est consacré à des généralités au sujet des porphyrines, aux quelques stratégies de synthèse ayant permis aux chimistes d'introduire des complexes métalliques à leur périphérie, ainsi qu'à l'impact de ces complexes sur les propriétés électroniques des porphyrines. Ensuite, des généralités sur les carbènes, et notamment les NHCs et leurs propriétés, sont présentées. Enfin, la dernière partie de ce chapitre recense les systèmes hybrides regroupant porphyrines et NHC.

Suite à cet état de l'art, le Chapitre 2 décrit la synthèse et l'étude des porphyrines conjuguées à des ligands NHC sur lesquels sont ancrés des complexes d'Au(I). Cette partie sera suivie par l'étude des propriétés électroniques et électrochimiques de dimères de porphyrines reliées entre elles par un pont métallique Au(I). Pour finir, une étude photophysique complète d'un complexe hétéroleptique d'Au(I) comportant une porphyrine de Zn(II) et une porphyrine base libre est présentée, suivie d'une comparaison avec d'autres systèmes donneur-accepteur analogues retrouvés dans la littérature.

En vue d'applications en thérapie photodynamique (PDT), le Chapitre 3 montre une façon originale de fonctionnaliser les porphyrines obtenues précédemment par des carbohydrates, en effectuant des réactions d'échanges de ligands sur les complexes d'Au(I). L'étude des propriétés photodynamiques des photosensibilisateurs obtenus ainsi que des tests sur cultures cellulaires sont également présentés.

Le Chapitre 4 montre une extension intéressante des travaux précédents puisque la synthèse de porphyrines conjuguées avec deux ligands NHC et les complexes d'Au(I) correspondants sont présentés. Ces composés sont là aussi utilisés pour des applications en PDT, mais également pour la synthèse de polymères organométalliques en vue d'applications en photocatalyse.

Enfin, une brève conclusion générale rappelant les principaux résultats obtenus vient clore ce manuscrit.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE

CHAPITRE 1 INTRODUCTION GÉNÉRALE

I Généralités sur les porphyrines

I.1 Structure et description des porphyrines

Les porphyrines et leurs dérivés sont des macrocycles aromatiques constitués de quatre unités pyrroliques. Ces macrocycles sont omniprésents dans le monde du vivant et assurent des fonctions variées, que ce soit pour le transport de l'oxygène dans le sang (hème), la catalyse de réactions chimiques (cytochrome P450) ou encore, la collecte d'énergie lumineuse et le transfert d'énergie et/ou d'électrons dans les systèmes photosynthétiques (dérivés de la chlorophylle).

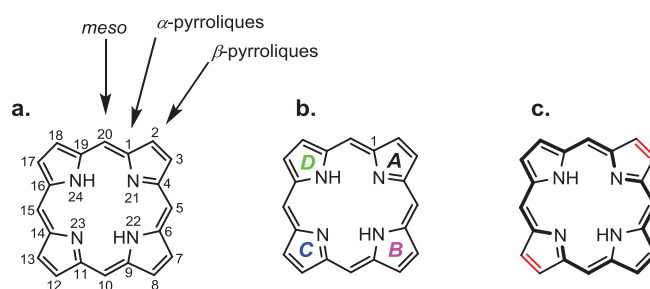


Figure 1.1 a. et b. Nomenclature officielle IUPAC des porphyrines. c. en gras : système aromatique à 18 électrons π , en rouge : doubles liaisons croisées.

La nomenclature officielle des porphyrines (IUPAC) est décrite dans la Figure 1.1 a. et b. Les termes de positions *meso* (5, 10, 15 et 20), β -pyrroliques (2, 3, 7, 8, 12, 13, 17, 18) et α -pyrroliques (1, 4, 6, 9, 11, 14, 16, 19) sont officiellement utilisés pour décrire les différentes positions du cycle. De manière plus générale encore, chaque cycle pyrrolique peut se voir attribuer une lettre de A à D. Les porphyrines sont des macrocycles aromatiques plans, constitués de 22 électrons π , dont seulement 18 participent à l'aromaticité ($4n+2$) (Figure 1.1 c.). Les deux doubles liaisons croisées (en rouge) ne participent pas au système aromatique et possèdent donc une réactivité particulière vis-à-vis d'électrophiles.^[1] Elles possèdent une cavité centrale composée de quatre atomes d'azote formant un ligand tétradendate. Cette cavité peut complexer un grand nombre de cations métalliques comme le Ni(II), le Zn(II), ou encore le Mg(II).^[2] La réaction de complexation d'un cation métallique par la porphyrine est communément appelée métallation. Selon la taille et le degré d'oxydation du cation, plusieurs géométries de complexes peuvent être adoptées (Figure 1.2).

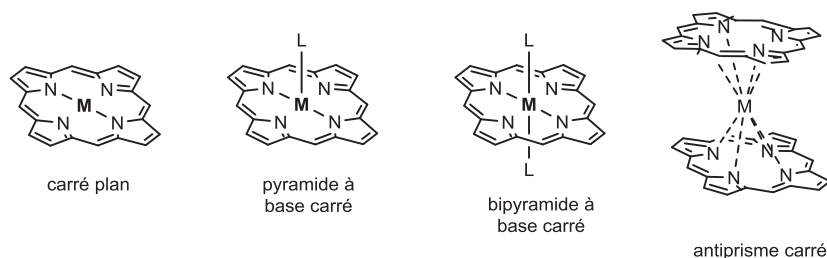


Figure 1.2 Les différentes géométries des complexes de porphyrines métallées.

Le cycle porphyrinique est relativement flexible et peut également se déformer pour mieux s'adapter au cation métallique qu'il complexe. La métallation, ainsi que la fonctionnalisation des positions *meso* et β -pyrroliques des porphyrines déforme le macrocycle. C'est pourquoi, à l'état solide, plusieurs conformations peuvent être observées (Figure 1.3).^[3]

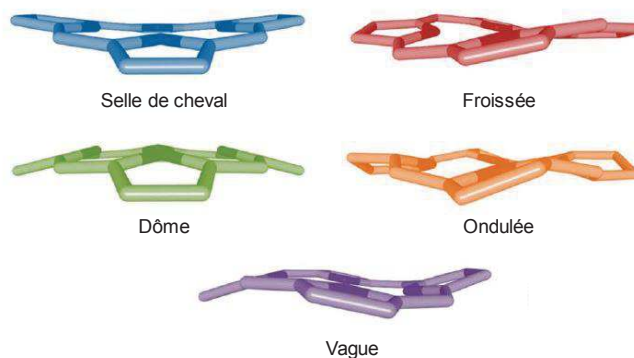


Figure 1. 3 Différentes conformations adoptées à l'état solide par les porphyrines (figure extraite de la publication de Mathias Senge *et al.*).^[3]

Les porphyrines sont des macrocycles hydrocarbonés aromatiques hydrophobes. C'est pourquoi, dans des solvants peu appropriés, elles ont tendance à interagir entre elles *via* des interactions de type π -stacking en formant des agrégats de type « J » dans lesquels les porphyrines s'empilent en formant une structure en escalier et/ou de type « H » dans lesquels elles s'empilent en formant une colonne (Figure 1.4).^[4] Les agrégats de type « J » peuvent notamment permettre d'augmenter la production d'oxygène singulet.

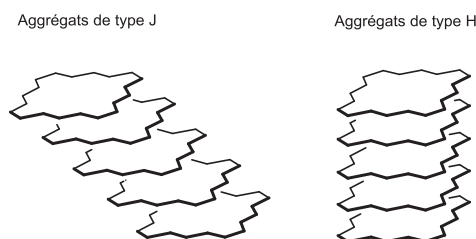


Figure 1. 4 Les différents types d'agrégats porphyriniques

I.2 Propriétés des porphyrines

I.2.1 Propriétés optiques et électroniques des porphyrines

Les porphyrines étant des systèmes π -conjugués étendus, elles absorbent fortement dans le domaine du visible. En général, elles présentent une bande d'absorption très intense entre 390 et 450 nm appelée bande de Soret ($\epsilon > 100\,000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), correspondant à une transition électronique de l'état fondamental S_0 à l'état excité S_2 (Figure 1.5). Elles possèdent également d'autres bandes d'absorption moins intenses appelées bandes Q ($1000 < \epsilon < 20\,000$) entre 500 et 700 nm correspondant à la transition électronique de l'état fondamental S_0 à l'état excité S_1 . Généralement, la bande d'absorption de plus faible énergie (à plus grande longueur d'onde) correspond à la différence d'énergie HOMO-LUMO. La métallation des

porphyrines influence leur symétrie moléculaire et les porphyrines bases libres présentent donc des spectres électroniques différents des porphyrines métallées. Les porphyrines bases libres présentent en général quatre bandes Q contre seulement deux ou trois pour les porphyrines métallées (Figure 1.5). La spectroscopie d'absorption UV-visible peut également être utilisée pour mettre en évidence des interactions électroniques entre les porphyrines dans des assemblages multiporphyriniques. Considérons un dimère de porphyrines: en présence d'interactions électroniques fortes entre les porphyrines à l'état fondamental, les bandes d'absorption du dimère peuvent être dédoublées et/ou déplacées vers les grandes longueurs d'onde par rapport à celles des monomères correspondants.^[5] En revanche, en l'absence d'interactions électroniques entre les porphyrines au sein du dimère, le spectre d'absorption UV-visible de ce dernier correspond globalement à la somme des deux spectres d'absorption UV-visible des monomères correspondants.^[6]

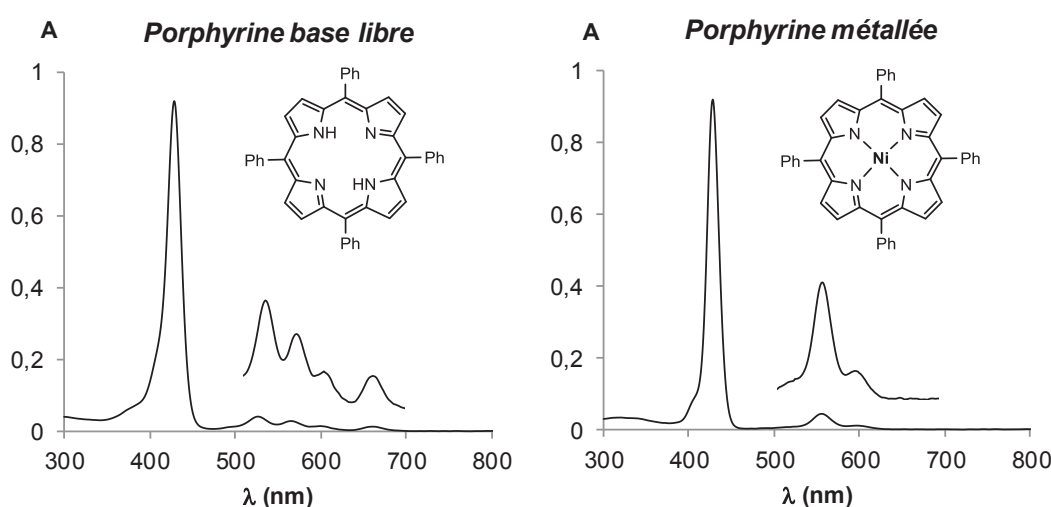


Figure 1. 5 Gauche: spectre d'absorption UV-visible normalisé d'une porphyrine base libre (tétraphényl). Droite: spectre d'absorption UV-visible normalisé d'une porphyrine (tétraphényl) métallée au Ni(II).

Après excitation par irradiation lumineuse, les porphyrines atteignent l'état excité singulet S_1 . De cet état, elles peuvent retourner à l'état fondamental de plusieurs manières, notamment par un processus non radiatif (dissipation d'énergie thermique). Elles peuvent également retourner à l'état fondamental par émission d'un photon, phénomène photophysique connue sous le nom de fluorescence (Figure 1.6).

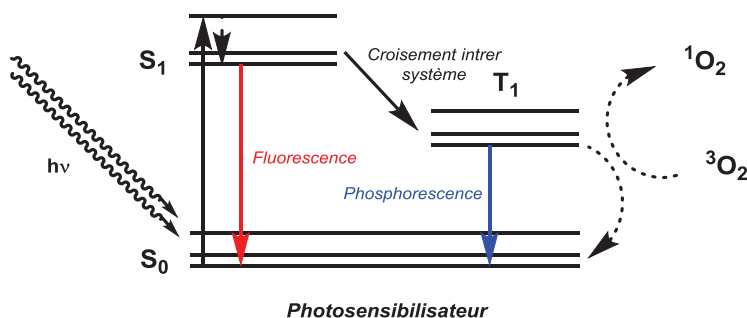


Figure 1. 6 Diagramme de Jablonski.

De leur état excité singulet S_1 , les porphyrines peuvent également atteindre l'état excité triplet T_1 par un mécanisme de croisement intersystème. A partir de cet état triplet T_1 , les porphyrines peuvent perdre leur excès d'énergie par émission d'un photon, c'est le phénomène de phosphorescence. De façon remarquable, à l'état triplet T_1 , les porphyrines peuvent également se désexciter en transférant leur énergie à une molécule de dioxygène, la faisant passer de l'état triplet (3O_2) à l'état singulet (1O_2). Cette dernière propriété est mise à profit dans le domaine biomédical pour le traitement du cancer par thérapie photodynamique (PDT).^[7]

Les porphyrines sont également des molécules électroactives. L'analyse de leurs potentiels redox par voltampérométrie cyclique permet de caractériser leurs propriétés électroniques. Généralement, une porphyrine présente deux vagues d'oxydation réversibles mono-électroniques centrées sur le macrocycle menant respectivement au radical cation $P^{\bullet+}$ et au dication P^{2+} (Figure 1.7, haut). Ce schéma se répète dans le cas de la réduction, puisqu'elles présentent deux vagues de réduction réversibles mono-électroniques centrées sur le macrocycle menant respectivement au radical anion $P^{\bullet-}$ et au dianion P^{2-} . Ce profil électrochimique peut changer en fonction du métal interne dans la porphyrine ou de la nature des fonctions chimiques sur le macrocycle. L'électrochimie est très souvent employée pour mettre en évidence une potentielle communication électronique entre deux porphyrines d'un dimère, ou entre une porphyrine et un complexe métallique conjugué à sa périphérie. Par exemple, si deux porphyrines d'un dimère sont conjuguées entre elles, un dédoublement des potentiels redox est généralement observé. La première vague d'oxydation est en règle générale très sensible à ce phénomène. Cela signifie que la radical cation engendré par l'oxydation d'une des porphyrines constituant le dimère est délocalisé sur l'ensemble des deux porphyrines. Plus l'écart entre les deux vagues de première oxydation est grand, plus le radical engendré est délocalisé ce qui traduit une forte conjugaison entre les deux porphyrines du dimère.^[8] Si les deux porphyrines d'un dimère ne sont pas conjuguées, le profil électrochimique est inchangé par rapport au monomère.

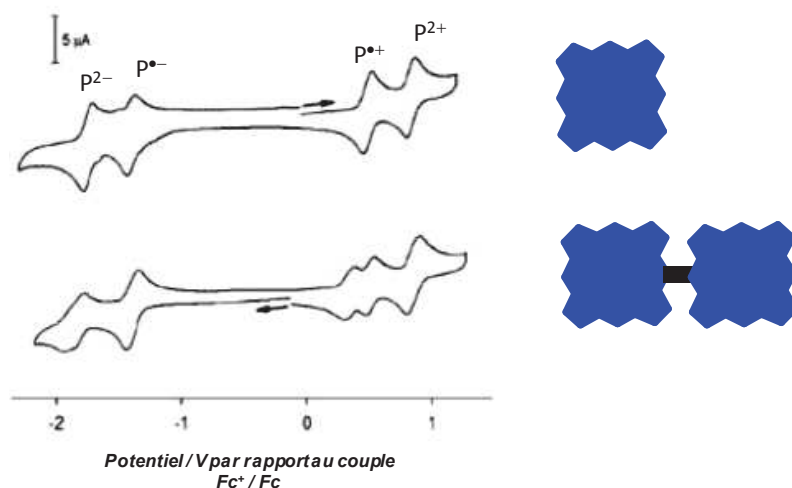


Figure 1. 7 Voltamogramme d'une porphyrine (haut) et d'un dimère conjugué de porphyrines (bas) obtenus par voltampérométrie cyclique.^[6b]

1.2.2 Caractérisation par spectroscopie RMN ^1H

Les porphyrines présentent des signaux caractéristiques dans leurs spectres RMN ^1H . En effet, l'application d'un champ magnétique extérieur (B_0 , champ appliqué par le spectromètre) va induire un mouvement des électrons autour du cycle appelé « *courant de cycle* » (Figure 1.8). Ce courant de cycle va créer deux champs magnétiques locaux $B_{\text{écran}}$ et B_{induit} . Le champ $B_{\text{écran}}$ localisé dans la cavité macrocyclique s'oppose au champ B_0 , les protons internes NH de la porphyrine sont alors soumis à un champ résultant plus faible. Ils sont donc très blindés et s'observent à des déplacements chimiques de $\delta = -2$ à -3 ppm. Le deuxième champ local, le champ B_{induit} , s'additionne au champ B_0 , et les protons β -pyrroliques à l'extérieur du cycle subissent un champ plus fort et sont observés à des déplacements chimiques élevés de $\delta = 8$ à 9 ppm.

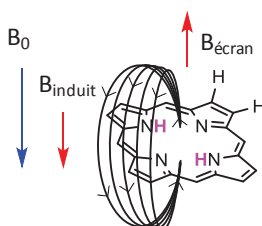


Figure 1. 8 Courant de cycle induit par un champ magnétique extérieur dans une porphyrine.

1.3 Méthodes de synthèse des porphyrines

1.3.1 Synthèse de porphyrines symétriques

Les porphyrines les plus simples à synthétiser sont les porphyrines totalement symétriques, de type A_4 , c'est-à-dire celles dont les quatre groupements présents sur les positions *meso* sont identiques. La première méthode de synthèse de porphyrine A_4 a été mise au point par Rothermund *et al.* en 1941 pour la synthèse de la *meso*-tétraphénylporphyrine.^[9] Cette synthèse consistait à faire réagir stoechiométriquement du pyrrole et du benzaldéhyde au reflux de la pyridine pendant 48 heures en tube scellé. Ces conditions ont été plus tard améliorées par Adler et Longo *et al.* qui mirent au point une synthèse plus douce consistant à faire réagir du pyrrole et du benzaldéhyde au reflux de l'acide propionique (Schéma 1.1).^[10] Le porphyrinogène résultant de la réaction de polycondensation est alors oxydé en porphyrine par le dioxygène ambiant. Cette méthode permet de faire varier les groupements aromatiques présents sur les positions *meso* par l'utilisation de divers aldéhydes aromatiques. Ces porphyrines sont facilement obtenues à l'échelle du gramme avec des rendements de l'ordre de 20%. Plus tard, Lindsey *et al.* ont amélioré les rendements de synthèse (40 – 50%) en mettant au point des conditions de synthèse beaucoup plus douces, en deux temps, permettant également l'utilisation d'aldéhydes plus sensibles. Lindsey *et al.* ont obtenu les porphyrines A_4 en faisant réagir le pyrrole avec des aldéhydes aromatiques en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ qui joue le rôle d'acide de Lewis.^[11] Le porphyrinogène obtenu est ensuite oxydé à l'aide de DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) ou de *p*-chloranile (tétrachloro-1,4-benzoquinone).

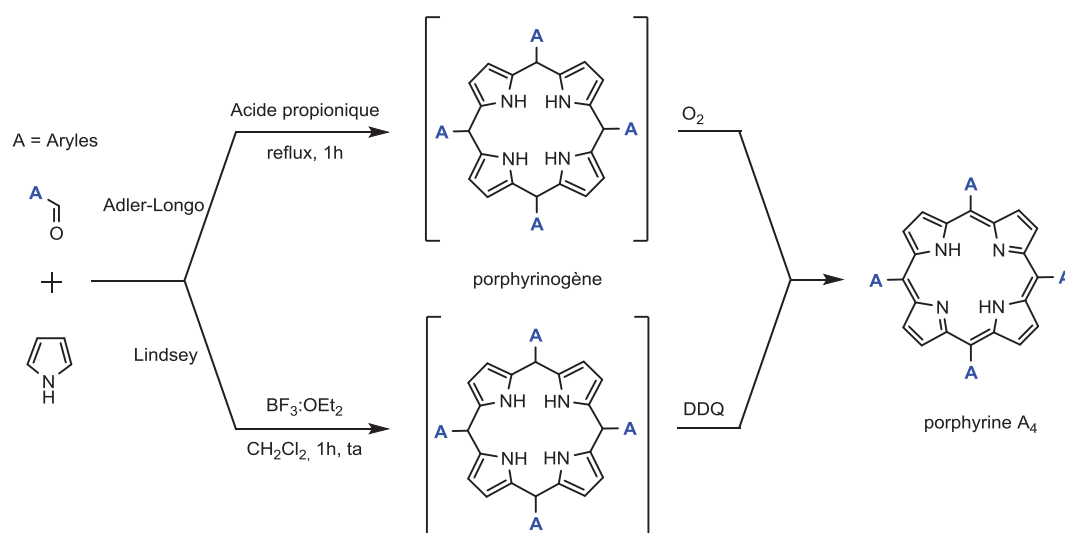


Schéma 1. 1 Synthèse des *meso*-tétraarylporphyrines de type (A_4) par Adler et Longo *et al.*^[9] et Lindsey *et al.*^[11]

1.3.2 Synthèse de porphyrines asymétriques

1.3.2.1 La méthode des aldéhydes mixtes

Afin d'augmenter la diversité des *meso*-tétraarylporphyrines, certaines méthodes ont été mises au point pour préparer des porphyrines asymétriques comportant des groupements différents en position *meso*. Little *et al.* ont donc adapté la stratégie développée par Adler et Longo *et al.* en faisant réagir du pyrrole avec un mélange d'aldéhydes.^[12] Cette méthode dite « méthode des aldéhydes mixtes » conduit à l'obtention d'un mélange de porphyrines asymétriques souvent difficiles à séparer (Schéma 1.2).

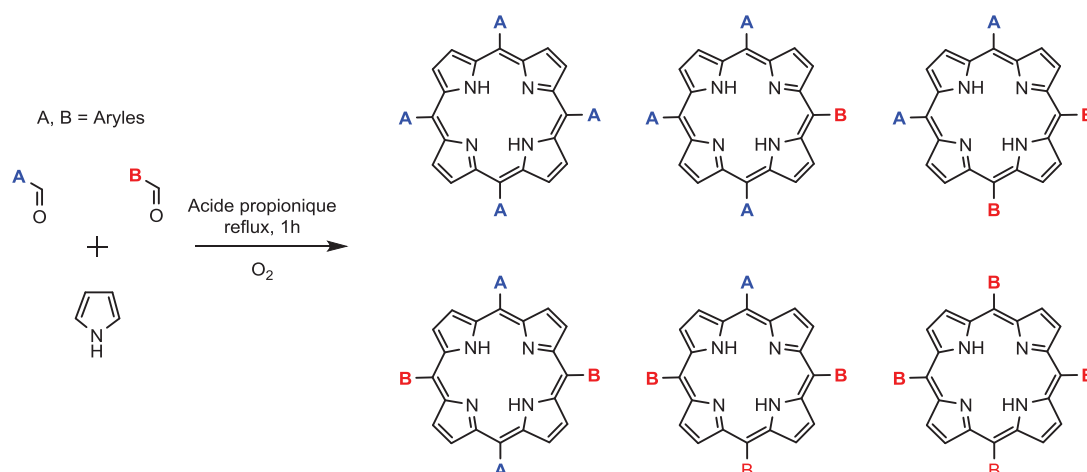


Schéma 1. 2 Synthèse de porphyrines asymétriques par la méthode dite des « aldéhydes mixtes » développée par Little *et al.*^[12]

I.3.2.2 La méthode de Lindsey

Finalement, pour pallier ces problèmes de séparation engendrés par la méthode des « aldéhydes mixtes », des méthodes séquentielles ont été mises au point, notamment par Lindsey *et al.* (Schéma 1.3).^[13] Ces synthèses se déroulent en trois temps : (i) la synthèse d'un dipyrrométhane en milieu acide, (ii) la condensation du dipyrrométhane obtenu précédemment avec un autre aldéhyde à l'aide de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, et (iii) l'oxydation du porphyrinogène obtenu à l'aide de DDQ.

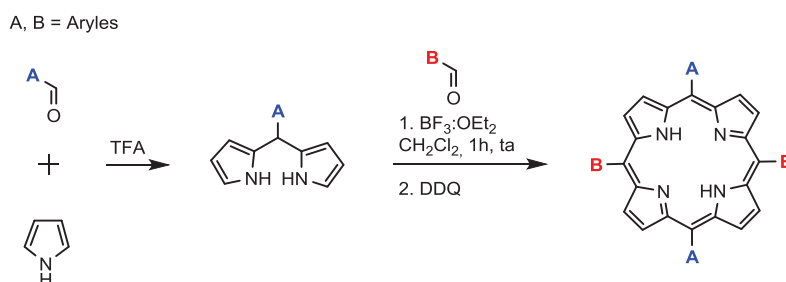


Schéma 1. 3 Synthèse de porphyrines asymétriques par l'intermédiaire d'un dipyrrométhane par Lindsey *et al.*^[13]

II Porphyrines et complexes métalliques périphériques

Trois grandes voies de synthèses existent pour lier un complexe métallique à la périphérie d'une porphyrine et sont présentées dans la Figure 1.9.^[14]

- La voie 1 tire avantage des voies de synthèses des porphyrines par condensation du pyrrole avec un aldéhyde possédant un complexe métallique. Cette voie de synthèse nécessite des complexes métalliques robustes, résistant aux acides de Brönsted ou de Lewis utilisés dans la synthèse des porphyrines.
- La voie 2 consiste à fonctionnaliser la porphyrine avec un complexe déjà formé, le plus souvent par réaction de couplage.
- La voie 3 repose sur la fonctionnalisation de la porphyrine avec des ligands externes libres qui sont ensuite complexés dans un second temps.

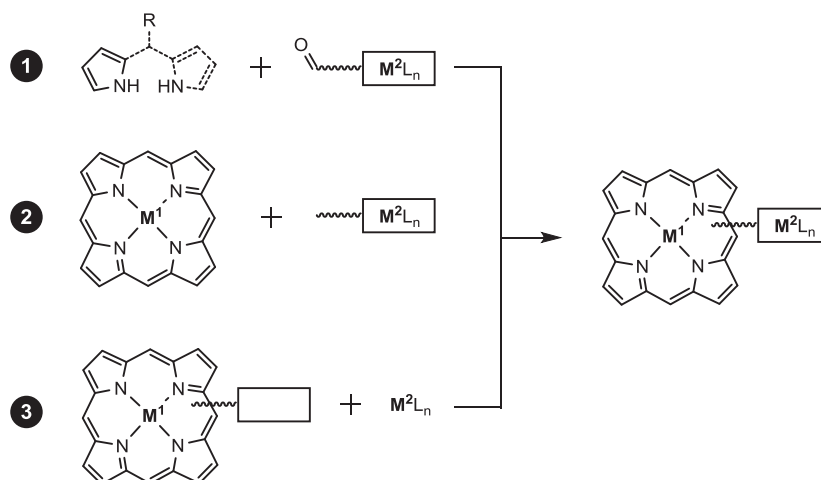


Figure 1. 9 Représentation des trois grandes méthodes d'introduction d'un complexe métallique à la périphérie d'une porphyrine.^[14]

II.1 Synthèse de porphyrines métallées à leur périphérie par condensation du pyrrole et d'un aldéhyde comportant un complexe métallique

Les premiers complexes alliant porphyrines et métallocènes ont été obtenus par Sokolov *et al.* en 1996 (Schéma 1.4).^[15] La synthèse de ce composé a été effectuée en utilisant la méthode de Lindsey, précédemment décrite en utilisant le ferrocénecarboxaldéhyde. Les auteurs ont également réussi à synthétiser une porphyrine analogue dans laquelle les unités ferrocènes ont été remplacées par des unités ruthénocènes.

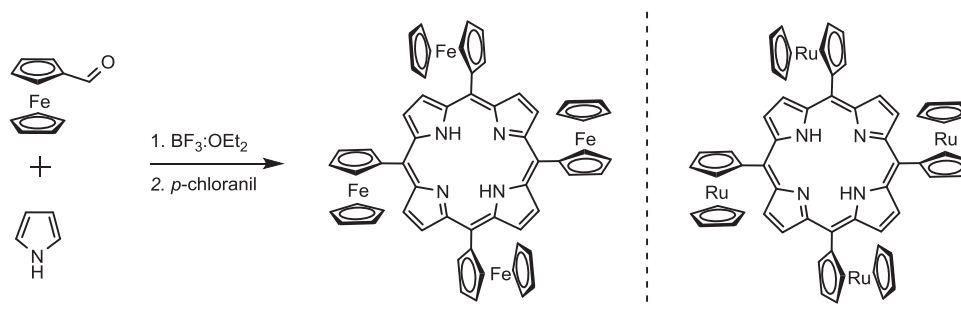


Schéma 1. 4 Synthèse de complexes porphyrine-métallocène par Sokolov *et al.*^[15]

Les métallocènes périphériques, relativement peu réactifs, ont permis la métallation de ces porphyrines par du Mn(III), du Ni(II) ou encore du Zn(II). Les ligands cyclopentadiényles et la porphyrine sont coplanaires ce qui facilite leurs recouvrements orbitaux et permet une forte communication électronique entre ces derniers. Cette communication électronique a notamment été démontrée par des études électrochimiques. Le métal interne dans la porphyrine a également une influence sur les potentiels d'oxydation puisque les porphyrines de Ni(II) et de Zn(II) sont plus facilement oxydables que les complexes des porphyrines de Mn(III) ou bases libres.

II.2 Synthèse de porphyrines métallées à leur périphérie par métallation directe des positions *meso* ou β -pyrroliques du macrocycle

Les premières réactions de métallation directe du cycle porphyrinique ont été effectuées par Landry *et al.* sur des porphyrines de Zn(II) ou de Cu(II). Les auteurs ont montré que des porphyrines partiellement fonctionnalisées en positions β -pyrroliques pouvaient réagir avec Hg(OAc)₂ pour former les complexes de Hg(II) correspondants (Schéma 1.5).^[16] Cette métallation des positions β -pyrroliques est quasiment régiosélective puisque seule une petite quantité de porphyrines mercurées en position *meso* a été observée. Ces porphyrines mercurées ont essentiellement servi d'intermédiaires réactionnels dans des réactions de couplage de Heck. En effet, une réaction de transmétallation à l'aide de LiPdCl₃ a permis de générer *in situ* les complexes de Pd correspondants, réagissant ensuite avec des dérivés acrylates pour former les porphyrines méthyles acrylates désirées.

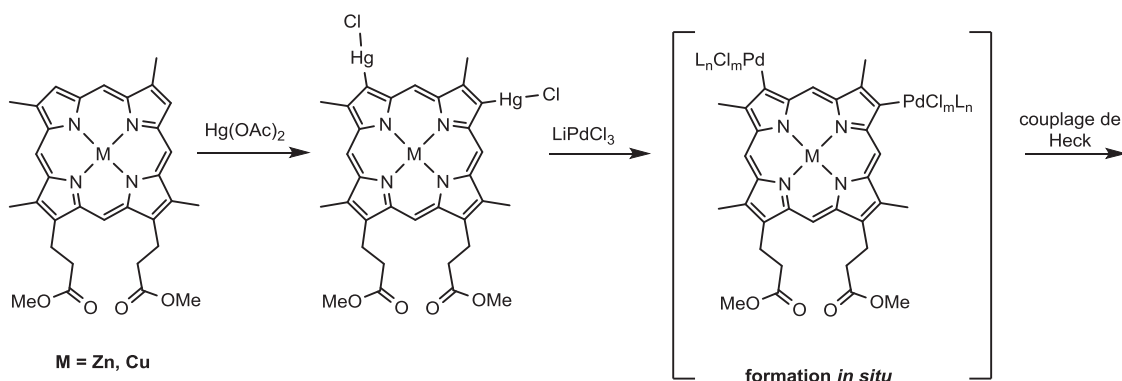


Schéma 1. 5 Synthèse de porphyrines mercurées en positions β-pyrroliques par Langry *et al.*^[16]

Une autre méthode pour former une liaison C-M entre le cycle porphyrinique et un métal consiste à réaliser une réaction d'addition oxydante d'une *meso*-bromoporphyrine sur un complexe métallique. C'est ce qu'ont montré Arnold *et al.* en synthétisant des *meso*-η¹-palladoporphyrynes et *meso*-η¹-platino-porphyrines à partir de la 5-bromo-10,20-diphénylporphyrine par addition oxydante sur du $\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_4$ et du $\text{Pt}(0)(\text{PPh}_3)_3$ (Schéma 1.6).^[17] Dans la grande majorité des cas, les complexes obtenus sont de géométrie *trans*. Pour les complexes de Pt(II), le complexe périphérique *trans*-Pt(PPh₃)₂Br exerce un pouvoir électrodonneur important vers le cycle porphyrinique qui induit un déplacement cathodique des potentiels d'oxydation de la porphyrine (plus facile à oxyder). Cette stratégie a également été étendue avec succès à des porphyrines métallées comme des porphyrines de Mn(III), Co(II), Ni(II) et Zn(II).

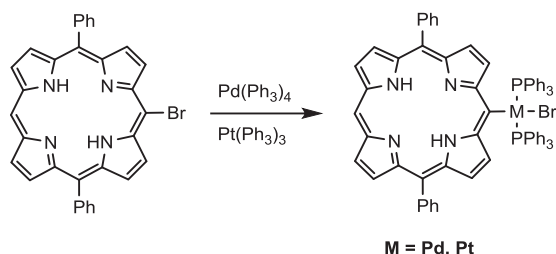


Schéma 1. 6 Synthèse de *meso*-η¹-palladoporphyrynes par Arnold *et al.*^[17]

Ces complexes de porphyrines, et notamment, les complexes *meso*-η¹-platino-porphyrines ont permis de synthétiser des assemblages multiporphyriniques comprenant jusqu'à cinq porphyrines et en utilisant des porphyrines comportant des ligands 4-pyridines sur les positions *meso*. (Figure 1.10).^[14] Les mêmes auteurs ont également démontré une faible communication électronique entre les porphyrines par spectroscopie d'absorption UV-Visible, ce qui est normal étant donné que les ligands pyridines sont orthogonaux et non conjugués avec les macrocycles porphyriniques auxquels ils sont liés. Ainsi, les métaux Pt(II) jouent donc ici essentiellement le rôle de cations métalliques assembleurs.

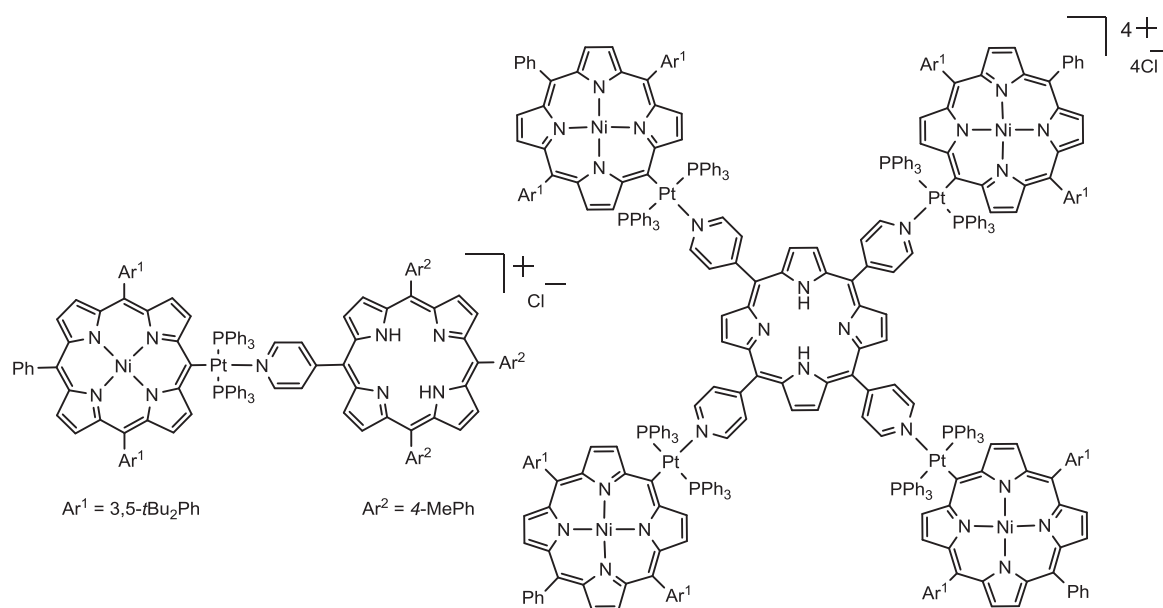


Figure 1. 10 Assemblages porphyriniques obtenus à l'aide des *meso*- η^1 -platinoporphyrines.

II.3 Synthèse de porphyrines métallées à leur périphérie à l'aide de ligands externes : métallation périphérique par formation de métallacycles

Différentes stratégies de synthèse ont été développées dans le but d'obtenir des assemblages de porphyrines conjuguées entre elles *via* un cation métallique assembleur. Ainsi, Imahori *et al.* ont synthétisé une porphyrine fonctionnalisée en position *meso* par un ligand phosphine. La réaction de cette dernière avec un sel métallique de Pd(II) ou de Pt(II) permet la formation de dimères de porphyrines reliées entre elles par un phosphométallacycle. (Schéma 1.7).^[18] Les deux porphyrines de ce complexe sont quasiment coplanaires du fait de la géométrie carré-plan (*trans*) du métallacycle obtenu, ce qui a été montré par l'obtention d'une structure par diffraction des rayons X sur monocristal. L'étude électrochimique de ces composés confirme une forte communication électronique entre les deux porphyrines du fait d'un dédoublement des vagues d'oxydation (par rapport au monomère), suggérant une délocalisation des électrons entre les deux porphyrines au travers le lien métallique. Cette communication électronique a également été observée par spectroscopie d'absorption UV-visible avec un élargissement des bandes d'absorption.

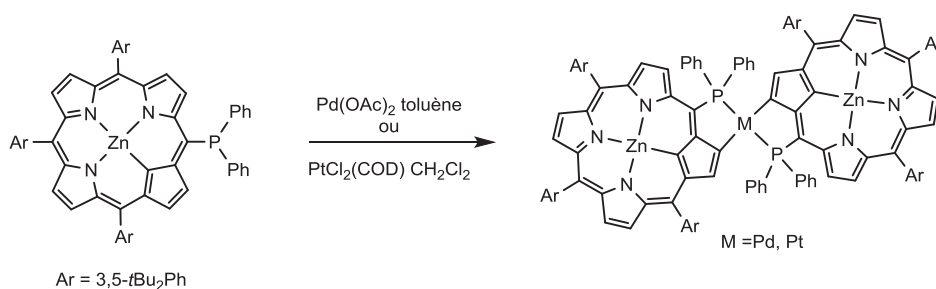


Schéma 1. 7 Synthèse d'un dimère de porphyrines reliées par un phosphométallacycle périphérique par Imahori *et al.*^[18]

D'autres travaux réalisés par Osuka, Shinokubo *et al.* ont permis la synthèse de dimères cofaciaux de porphyrines. La réaction d'une *meso*-triarylporphyrine préalablement fonctionnalisée en position β -pyrrolique par un ligand 2'-pyridyl avec un sel de Pt(IV) suivi d'une réduction du Pt(IV) en Pt(II) à l'aide de méthylhydrazine a permis la synthèse d'un dimère cofacial de porphyrine (Schéma 1.8).^[19] La structure de ce complexe a été élucidée par l'obtention d'une structure RX associée à une analyse par dichroïsme circulaire prouvant la structure hélicoïdale de ce dernier. Encore une fois, les auteurs ont démontré la présence d'une communication électronique entre les deux porphyrines à travers le lien métallique grâce à des études électrochimiques, puisqu'un dédoublement des vagues d'oxydation a été observé, ainsi qu'un déplacement cathodique des potentiels redox dû au caractère électrodonneur du Pt(II).



Schéma 1. 8 Synthèse d'un dimère de porphyrines cofaciales par Osuka *et al.* et Shinokubo *et al.*^[19]

II.4 Métallation périphérique par utilisation de ligands pinces NCN / PCP

Une stratégie très proche de celle décrite précédemment tire également avantage de la liaison C-M entre la porphyrine et le métal pour former des ligands pinces de type NCN ou PCP, très étudiés par Osuka *et al.* (Schéma 1.9).^[20]

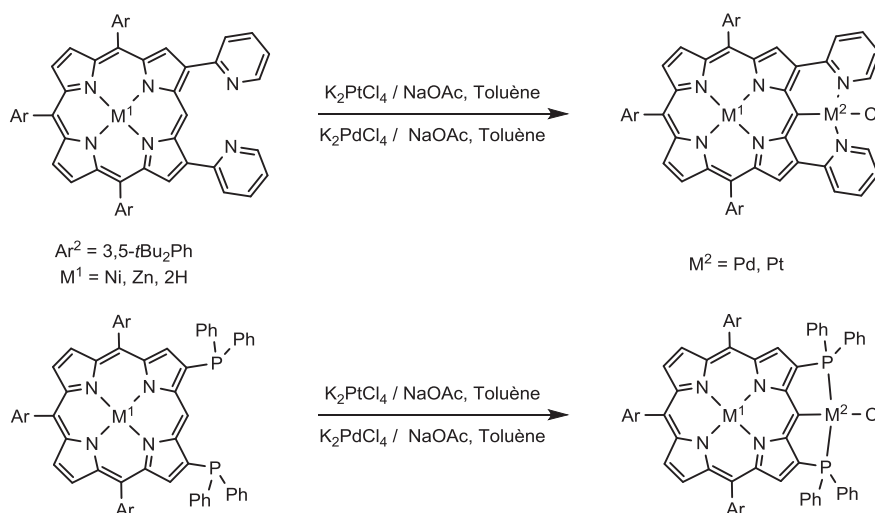


Schéma 1. 9 Synthèse d'un complexe périphérique à l'aide de ligands pinces NCN ou PCP par Osuka *et al.*^[20]

La synthèse de ces ligands s'appuie sur la synthèse de *meso*-triarylporphyrines fonctionnalisées en positions β -pyrroliques 3 et 7 par des ligands phosphines ou 2'-pyridyles. La réaction de ces ligands avec un sel de Pt(II) ou de Pd(II) a permis la synthèse des complexes de types pinces en périphérie de la porphyrine avec une liaison C-M en position *meso*. Ces complexes affichent des déplacements bathochromes de leurs bandes d'absorption dus à l'extension de conjugaison avec les groupements pyridyles (coplanaires et conjugués avec la porphyrine après complexation) et à la forte déformation du macrocycle porphyrinique (démontré par diffraction des rayons X sur monocristaux). Il est intéressant de noter que les auteurs ont utilisé ces complexes de Pd(II) comme catalyseurs pour la réaction de couplage de Heck et ont montré que l'activité catalytique du complexe de Pd périphérique dépend fortement de la nature du métal interne dans la porphyrine. Quelque soit la nature des ligands, phosphines ou pyridyles, les complexes des porphyrines de Zn(II) sont plus efficaces que leurs homologues de Ni(II) ou bases libres. Il s'agit des premiers exemples de complexes bimétalliques dont l'activité catalytique d'un site métallique est influencée par un autre métal sur un site de coordination distant.

Les mêmes auteurs ont également tiré avantage de cette chimie des ligands pinces pour former des complexes multiporphyriniques en fusionnant les deux ligands pyridyls à une autre porphyrine pour obtenir après métallation de la cavité obtenue, le complexe désiré (Figure 1.11).^[21] La structure du complexe obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal montre une géométrie très contrainte en forme de ceinture. Une fois complexé, le Pd(II) permet un meilleur recouvrement orbitalaire entre les différents systèmes π du complexe, ce qui a été démontré par la mesure de la TPACS (Two-Photon Absorption Cross-Section) de 24 000 GM pour le complexe, valeur 1,4 fois supérieure à celle du système sans Pd(II) de 17 000 GM (mesure à 800 nm). Du fait de cette grande TPA, ce complexe pourrait trouver des applications dans des dispositifs optiques travaillant dans le domaine du proche infrarouge.

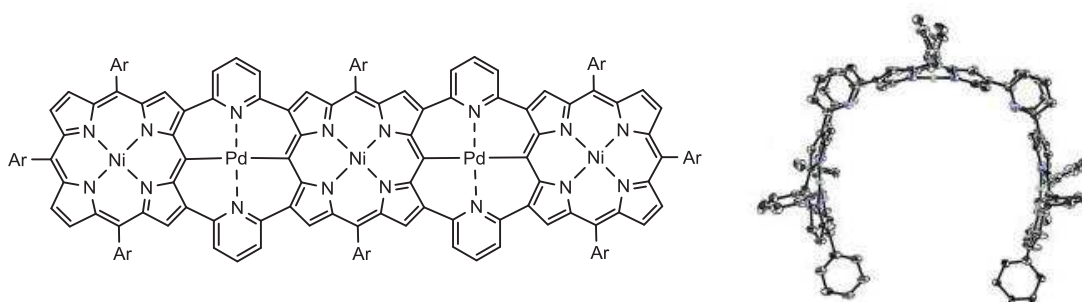


Figure 1. 11 Autres exemples de ligands pinces périphériques à une porphyrine pour la synthèse de systèmes multiporphyriniques par Osuka *et al.*^[21]

II.5 Métallation périphérique à l'aide de sites chélatants périphériques

Une autre stratégie vise à synthétiser des porphyrines π -étendues possédant des sites de coordination conjugués à la porphyrine. C'est la stratégie qu'ont adopté Callot *et al.* en synthétisant des porphyrines possédant des sites de coordination externes de type énamino-cétones conjugués à la porphyrine (Schéma 1.10).^[6b, 22] La réaction de deux équivalents de ce ligand avec un équivalent de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou de $\text{Pt}(\text{acac})_2$ a permis la synthèse de dimères de porphyrines dont le complexe central adopte une géométrie carré-plan *trans*. L'analyse par spectroscopie d'absorption UV-visible de ces complexes montre une forte perturbation de la bande de Soret (dédoublément et élargissement) associée à des déplacements bathochromes des bandes d'absorption Q, suggérant une communication électronique entre les deux porphyrines. L'analyse électrochimique a permis de confirmer la communication électronique entre les deux unités porphyrines par l'observation d'un dédoublement de la première vague d'oxydation, comportement classiquement observé pour des dimères de porphyrines conjuguées entre elles.

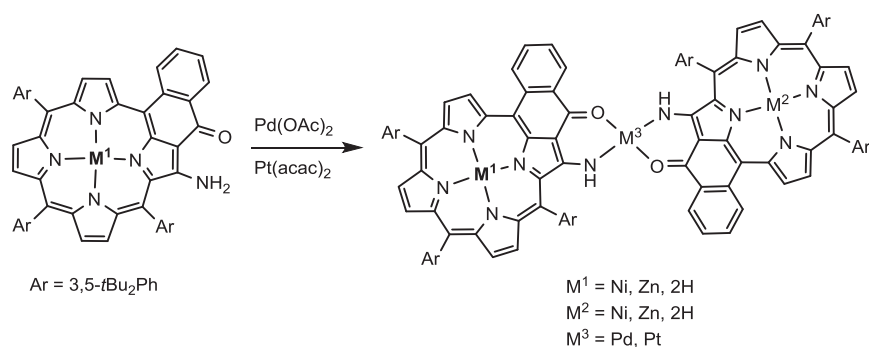


Schéma 1. 10 Synthèse de dimères de porphyrines liées par un cation métallique par Callot *et al.*^[6b, 22]

II.1 Métallation périphérique par complexation de ligands externes : applications biomédicales

II.1.1 Ligands externes de type carboxylate

Une stratégie pour introduire des complexes métalliques à la périphérie d'une porphyrine consiste à utiliser des dérivés de porphyrines naturels comportant des fonctions chimiques permettant l'ancrage de complexes métalliques. Par exemple, Brunner *et al.* ont utilisé les ligands carboxylates d'une hématoporphyrine modifiée pour former un complexe de $\text{Pt}(\text{II})$ de géométrie *cis* à sa périphérie (Schéma 1.11).^[23] Ces complexes représentent les premiers exemples de composés bifonctionnels pour des applications biomédicales alliant chimiothérapie (partie métallodrogue du complexe de $\text{Pt}(\text{II})$) et PDT (hématoporphyrine = PS). La cyto- et phototoxicité de ces composés ont été testées *in vitro* sur des cellules J82 du cancer de la vessie.

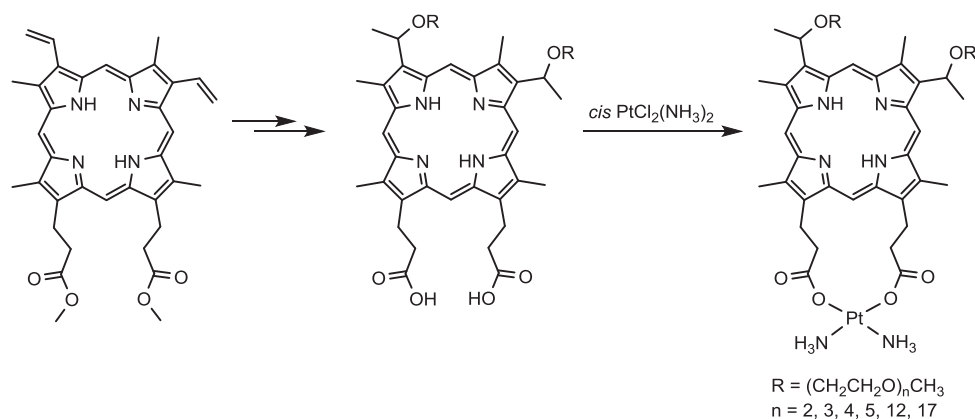


Schéma 1. 11 Synthèse d'un complexe de Pt(II) à la périphérie d'une hématorporphyrine modifiée par Brunner *et al.*^[23]

II.1.2 Ligands externes de type pyridine

La chimie des porphyrines permet également l'introduction de ligands en position *meso* lors de la synthèse des porphyrines.^[24] C'est en utilisant cette stratégie que Therrien *et al.* ont synthétisé une 5-(4'-pyridyl)-10,15,20-*meso*-triphénylporphyrine, dont la réaction avec un demi-équivalent de $[Ru(\eta^6-C_6H_5Me)Cl_2]_2$ a permis d'obtenir le complexe de porphyrine-arène-ruthénium correspondant (Schéma 1.12) sans métalliser la porphyrine. Comme précédemment, ce complexe a été utilisé en tant qu'agent thérapeutique combinant cyto- et phototoxicité. Des tests *in vitro* sur des cellules cancéreuses du mélanome Me300 montrent que le complexe arène-ruthénium augmente la cytotoxicité intrinsèque des porphyrines d'un facteur 4. Ce complexe s'est également montré efficace en PDT induisant 50% de mort cellulaire à 5 μM (incubation de 24 heures, $\lambda_{irr} = 652$ nm, 20 J.cm⁻²). Des études de colocalisation de ce complexe par imagerie confocale ont également démontré sa présence dans le cytoplasme.

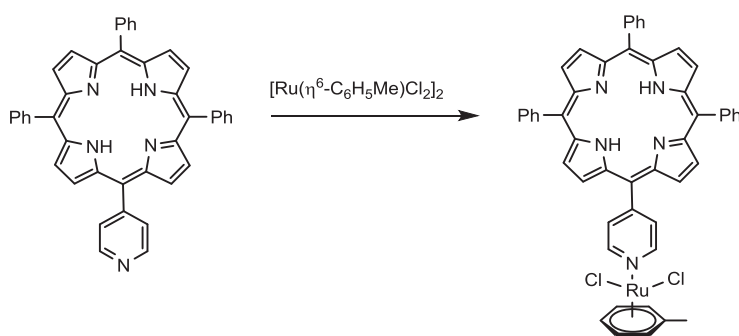


Schéma 1. 12 Synthèse d'un complexe de ruthénium à la périphérie d'une porphyrine par Therrien *et al.*^[24]

En continuant dans la même optique, Therrien *et al.* ont synthétisé un composé comportant quatre complexes arène-ruthénium sur la même porphyrine à l'aide d'une *meso*-tétra-(4'-pyridyl)porphyrine (Figure 1.12, gauche).^[25] Ce passage d'un à quatre complexes de Ru(II) a permis d'augmenter la cytotoxicité dans le noir et la phototoxicité vis-à-vis des cellules cancéreuses. Ce comportement est attribué aux meilleures internalisation et solubilité amenées par les complexes.

de Ru(II). En utilisant la même *meso*-tétra(4'-pyridyl)porphyrine, Spingler *et al.* ont synthétisé une porphyrine possédant quatre complexes de Pt(II) de géométrie carré-plan *trans*.^[26] Cette porphyrine tétracationique s'est montrée très efficace en tests *PDT in vitro* sur différentes lignées cellulaires. Elle a notamment été testée sur la lignée cellulaire CP70 résistante au *cis* platine avec un IC_{50} (avec irradiation) de 19 nM, ce qui en fait le PS combinant chimio- et photothérapie le plus efficace connu à ce jour (Figure 1.12 droite).

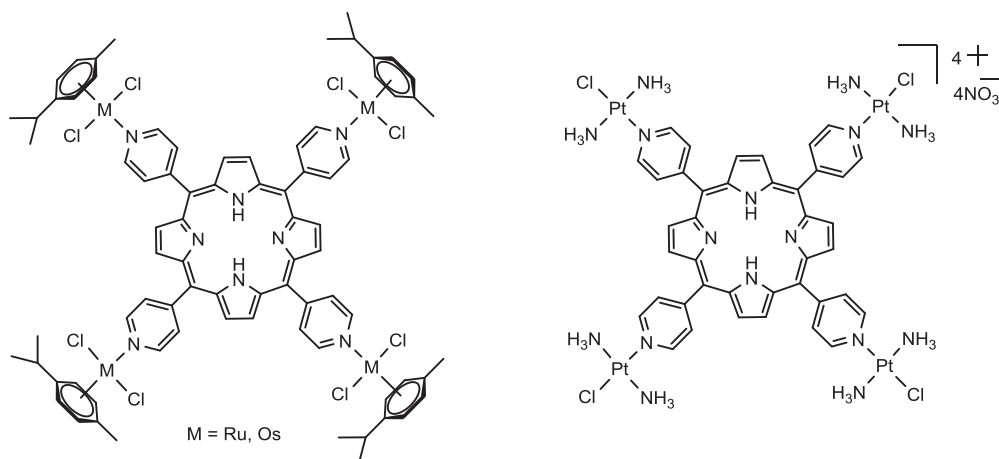


Figure 1. 12 Autres exemples de porphyrines utilisant le ligand pyridine en position *meso* par Therrien *et al.* ^[25] et Spingler *et al.*^[26]

II.1.3 Ligands externes de type phosphine

Plus récemment, Bodio *et al.* ont tiré avantage de la fonctionnalisation d'une 5-(4'-aminophényl)-10,15,20-tris(*p*-sulfonatophényl)porphyrine par un ligand phosphine pour former un complexe d'Au(I) linéaire à la périphérie de cette dernière (Schéma 1.13).^[27] Ce complexe a été utilisé en tant qu'agent théranostic, la partie complexe d'Au(I) jouant le rôle de métallo-drogue et la porphyrine celui de fluorophore permettant la colocalisation cellulaire.

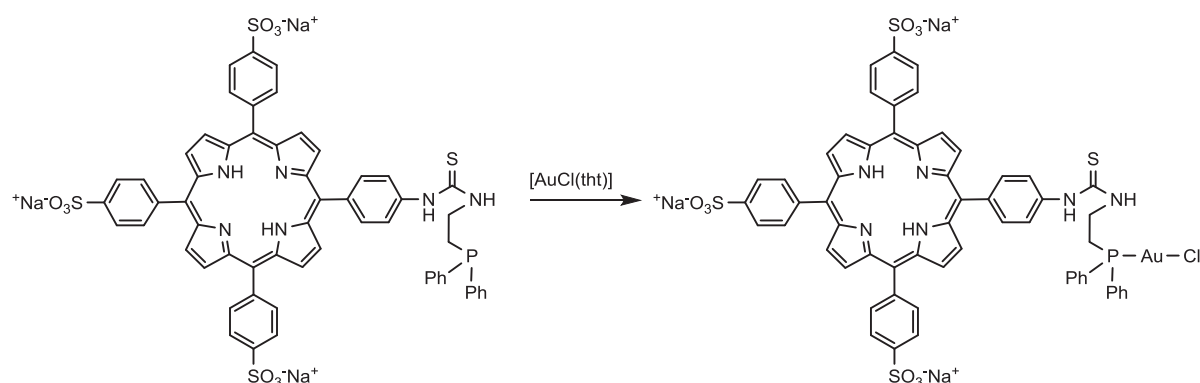


Schéma 1. 13 Synthèse d'un complexe d'Au(I) à la périphérie d'une porphyrine par Bodio *et al.*^[27]

Comme nous venons de le voir, plusieurs types de ligands ont été utilisés pour lier des complexes métalliques à la périphérie des porphyrines en vue d'applications biomédicales, comme le ligand phosphine présenté ci-dessus. Il est intéressant de noter que les ligands de types carbène *N*-hétérocyclique, souvent considérés comme des analogues carbonés de phosphines, n'ont pas été utilisés dans ce but.

III Les carbènes *N*-hétérocycliques

III.1 Qu'est-ce qu'un carbène ? Structure, diversité et propriétés des carbènes

Les carbènes sont des espèces organiques neutres composées d'un carbone divalent hybridé sp^2 possédant six électrons de valence: deux électrons dans chaque liaison avec des atomes voisins, et deux électrons non-liants, comme le montre la forme de Lewis historique la plus simple dans la Figure 1.13 à gauche. Leur hypothétique existence a été formulée il y a plus de 150 ans avec les travaux de Geuther et Hermann.^[28] Les carbènes peuvent exister sous deux formes différentes suivant les orbitales dans lesquelles se trouvent les électrons non-liants : la forme singulet et la forme triplet (Figure 1.13, droite). Dans la forme singulet, les deux électrons sont appariés dans une des orbitales hybrides sp^2 . Dans la forme triplet, les deux électrons sont non-appariés, et sont respectivement dans l'une des orbitales hybrides sp^2 et dans l'orbitale vacante p_z . L'appariement ou non des électrons influence l'angle de liaison du carbène. Les carbènes singulets possèdent des angles de liaisons RCR plus petits ($100-110^\circ$) que les carbènes triplets ($130-150^\circ$). Ceci s'explique par une répulsion électronique plus grande entre les électrons appariés de l'orbitale sp^2 et les électrons des liaisons C-R dans les carbènes singulets. Dans le cas du carbène triplet, le seul électron dans l'orbitale sp^2 engendre une répulsion électronique moindre et donc, des angles de liaisons RCR plus élevés.^[29]

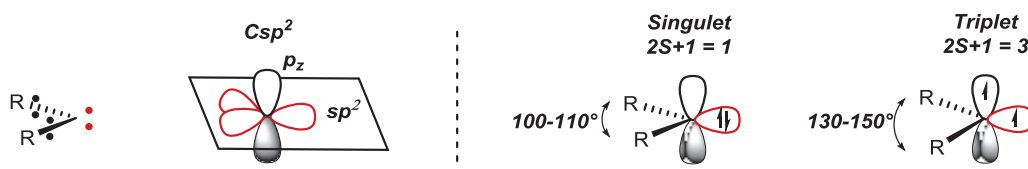


Figure 1.13 Gauche : Représentation classique du carbène et de son état d'hybridation sp^2 . Droite : représentations des états triplet et singulet des carbènes.

III.2 Propriétés des carbènes *N*-hétérocycliques

Il existe deux types de carbènes : les carbènes de Fischer^[30] et les carbènes de Schrock^[31] (Tableau 1.1). Ils possèdent chacun une configuration électronique ainsi qu'une réactivité qui leur est propre. Les carbènes de Fischer sont des carbènes singulets et sont de très bons ligands donneurs σ . Ils forment des complexes stables avec des métaux riches en électrons et à bas degré d'oxydation. Les carbènes de Fischer sont considérés comme des carbènes électrophiles et sont principalement utilisés dans des complexes métalliques comme catalyseurs pour des réactions de carbonylation. Les carbènes de Schrock sont des carbènes triplets et sont de moins bons ligands donneurs σ que leurs homologues de Fischer puisqu'ils

n'ont qu'un seul électron dans l'orbitale hybride sp^2 . Cependant, ils possèdent une forte propension à la rétrodonation π et forment des complexes avec des métaux déficitaires en électrons et à hauts degrés d'oxydation. Ils sont considérés comme des carbènes nucléophiles et sont essentiellement utilisés comme catalyseurs dans les réactions de métathèse d'oléfines.

Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs) sont des carbènes dont au moins un des atomes voisins du carbone divalent est un atome d'azote. Electroniquement, ils sont considérés comme des carbènes de Fischer (singulet) et ont été découverts pour la première fois dans les années 60 par Wanzlick.^[32] Trente ans plus tard, Arduengo isole le premier NHC libre.^[33] La présence des doublets non-liants du (ou des) atome(s) d'azote voisin(s) du carbène stabilise(nt) l'orbitale p_z vacante par donation π . Leur présence force également les deux électrons du carbène à s'apparier dans l'orbitale sp^2 , ce qui confère un fort pouvoir donneur σ . Cette donation π des atomes d'azote voisins tend également à inhiber les processus de rétrodonation π du métal vers le NHC. Malgré l'absence de cette dernière, la liaison NHC-M est forte (~11 à 39 kcal/mol contre ~10 kcal/mol pour une phosphine, valeurs expérimentales obtenues avec $M = Ru$).^[34] Ainsi, une fois coordonnés à un métal, les NHCs sont très peu réactifs et sont considérés comme des ligands ancillaires fortement liés au métal. C'est pourquoi ils sont très utilisés dans le domaine de la catalyse.

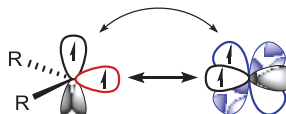
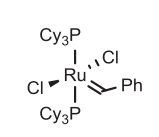
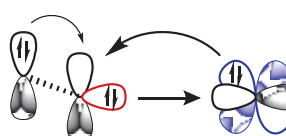
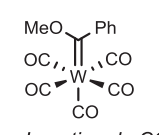
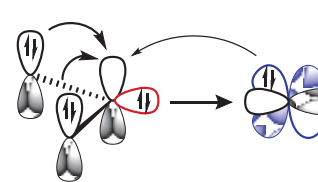
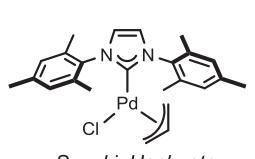
Type de carbènes	Etat	Caractéristiques	Force	Exemple
 Schrock	Triplet	σ donneur π rétrodonation	+ ++	 Métathèse d'oléfines
 Fischer	Singulet	σ donneur π rétrodonation	++ +	 Insertion de CO
 NHC	Singulet	σ donneur π rétrodonation	+++ -	 Suzuki, Heck, etc

Tableau 1. 1 Les différentes caractéristiques des carbènes et leurs principales applications commerciales.

Les ligands NHCs sont également très utilisés en catalyse car leurs propriétés stériques et électroniques sont facilement modulables. La modulation des propriétés stériques des NHCs peut se faire par fonctionnalisation symétrique ou asymétrique des atomes d'azote voisin du carbène.^[35] Une pression stérique symétrique permet d'éviter les phénomènes de dimérisation (réactions parasites) des NHCs, connus sous le nom d'équilibre de Wanzlick. Une pression stérique asymétrique est très utilisée en catalyse asymétrique pour l'induction de chiralité.^[32a, 36] La modulation des propriétés électroniques des NHCs peut se faire par

fonctionnalisation de leur squelette organique. Ainsi, il est possible de diminuer ou d'augmenter le pouvoir donneur du carbène en introduisant respectivement des groupements attracteurs ou donneurs (par effets mésomères ou inductifs). Une méthode simple pour mesurer le pouvoir donneur σ d'un NHC consiste à synthétiser des complexes de Rh(I) de type $[(\text{NHC})\text{RhCl}(\text{CO})_2]$ et de mesurer la fréquence de vibration des ligands CO (ν_{CO}) par spectroscopie infrarouge.^[37] La moyenne des deux fréquences de vibrations ($\nu_{\text{CO}}(\text{moyen})$) des ligands CO est généralement prise comme valeur référence pour comparer le pouvoir donneur des NHCs entre eux. Plus $\nu_{\text{CO}}(\text{moyen})$ est faible, plus le pouvoir donneur σ du NHC est grand, et inversement. Quelques exemples de $\nu_{\text{CO}}(\text{moyen})$ d'un panel de NHCs sont représentés dans la Figure 1.14. En observant cette échelle des $\nu_{\text{CO}}(\text{moyen})$, on peut remarquer que, la nature des substituants présents sur les atomes d'azote 1 et 3, ainsi que la nature des groupements sur les atomes de carbone 4 et 5 influencent le pouvoir donneur σ des NHCs. Ainsi, par exemple, l'introduction de groupements électro-attracteurs diminue grandement le pouvoir donneur σ des NHCs. La nature de l'hétérocycle constituant le NHC modifie également leur pouvoir donneur σ .

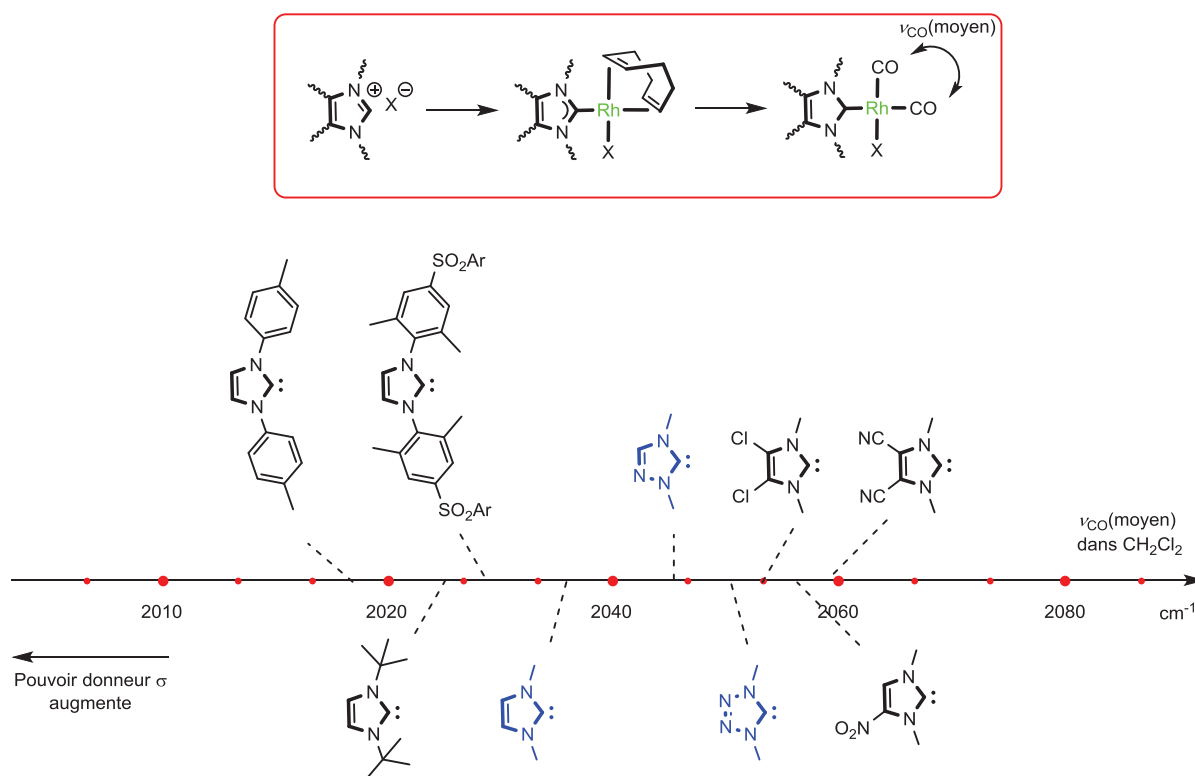


Figure 1. 14 Estimation du pouvoir donneur σ des NHCs par mesure de la fréquence moyenne de vibration des ligands CO.

Il n'y a pas qu'en catalyse que les ligands NHC trouvent des applications.^[38] Ainsi, certains complexes de NHC comme des complexes d'Au(I) trouvent des applications en chimie des matériaux comme capteurs luminescents à l'état solide ou en solution grâce aux interactions aurophiles Au---Au qui s'établissent entre les complexes.^[39] Plus récemment, des complexes carbéniques d'Ag(I) ou d'Au(I) ont été respectivement utilisés comme métallodrogues possédant des propriétés antibactériennes et anticancéreuses.

Ces métallodrogues tirent avantage du fort pouvoir donneur σ des NHCs qui augmente leur stabilité en milieux biologiques, et donc leur biodisponibilité.

IV Systèmes hybrides « porphyrines – carbènes N-hétérocycliques »

L'association de la chimie des porphyrines à celle des ligands NHCs reste rare dans la littérature, avec moins d'une dizaine d'exemples connus à ce jour. Ces travaux ont abouti à la synthèse de composés intéressants présentés ci-dessous, principalement pour des applications en catalyse.

IV.1 Coordination des ligands carbènes N-hétérocycliques sur le métal central

Une des façons de lier un NHC à une porphyrine consiste à coordiner le métal central de la porphyrine par un NHC libre préalablement synthétisé ou généré *in situ*.^[40] Cette stratégie a notamment été adoptée par Chi-Ming Che *et al.* pour la synthèse d'une porphyrine dont l'atome de Ru(II) central adopte une géométrie bipyramidale à base carrée après coordination de deux ligands NHC générés *in situ* (Figure 1.15). Ce complexe de porphyrine [Ru–porphyrine(NHC)₂] a été utilisé comme catalyseur dans des réactions de cyclopropanation d'alcènes (cycle catalytique. Schéma 1.19, droite). Ce complexe s'est montré très efficace avec des rendements réactionnels supérieurs à 90% pour des charges en catalyseurs très faibles de l'ordre de 0,004% molaire. Les auteurs attribuent cette efficacité au pouvoir donneur σ du NHC coordonné au Ru(II) qui stabilise le carbène de Fischer intermédiairement formé (encadré rouge dans le cycle catalytique) après insertion du composé diazo. D'autres complexes de ce type ont été synthétisés par Albrecht *et al.* (Figure 1.15, bas) pour la catalyse d'oxydation d'alcools secondaires.^[40c]

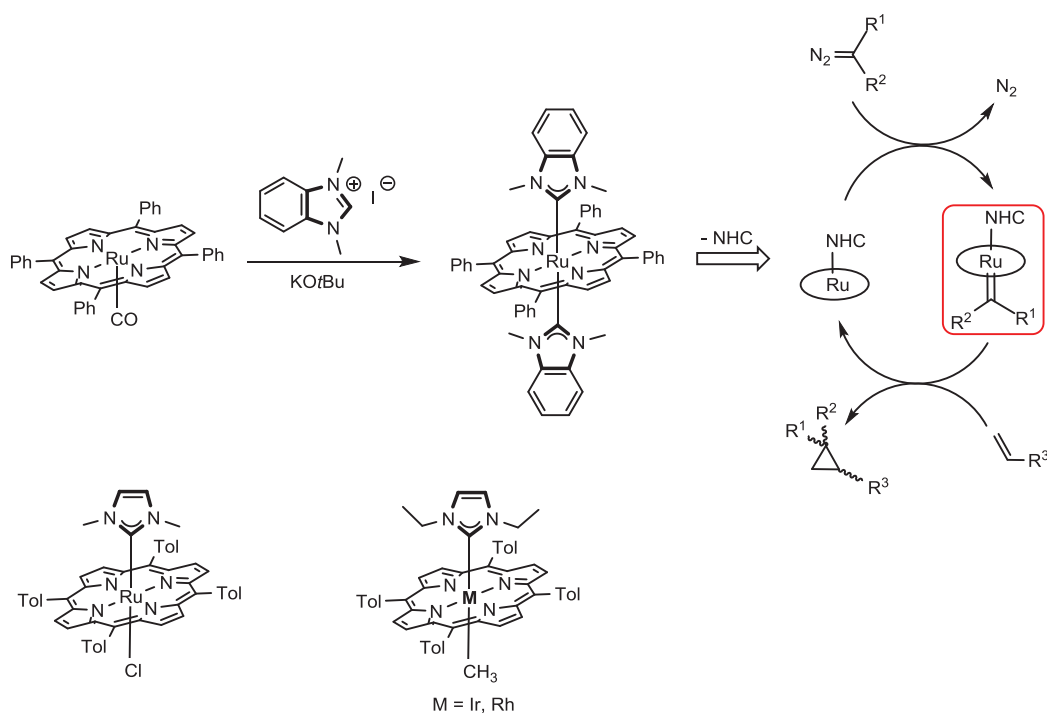


Figure 1. 15 Exemples de NHCs coordonnés au métal interne de la porphyrine par Chi-Ming Che *et al.*^[40c]

IV.2 Carbènes *N*-hétérocycliques en positions *meso*

En 2009, Zhang *et al.* ont reporté la synthèse d'une porphyrine base libre comportant quatre sels d'imidazolium sur les groupements aryles en position *meso* (Figure 1.16).^[41] Les auteurs ont utilisé cette porphyrine comme précurseur de ligands NHCs générés *in situ* pour complexer du Pd et pour catalyser des réactions de couplage de Suzuki. Les auteurs ont montré que l'activité catalytique est dépendante d'un effet coopératif entre la porphyrine et les NHC sans donner d'avantage de détails par rapport au phénomène observé.

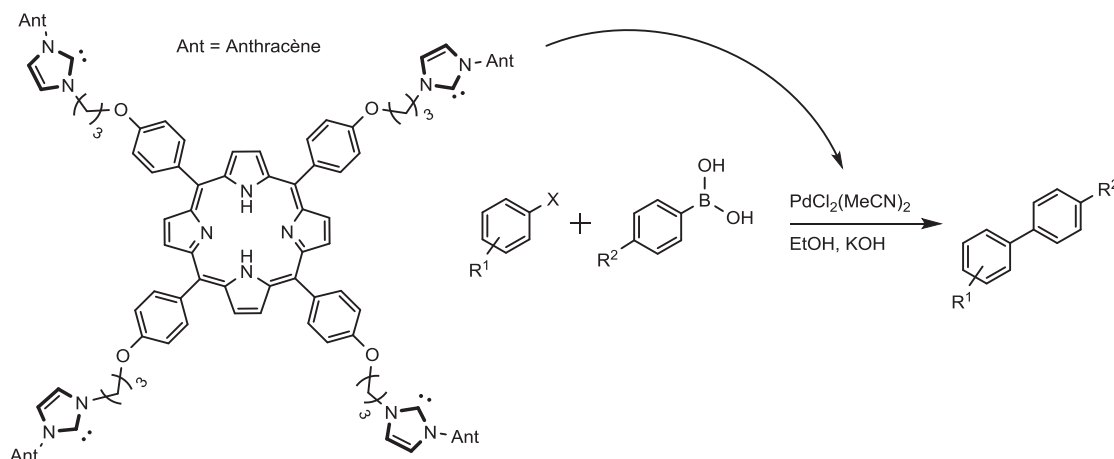


Figure 1. 16 NHC liés à une porphyrine par liaisons covalentes en position *meso* par Zhang *et al.*^[41]

Ruppert *et al.* ont introduit un cycle imidazole par couplage de Ullmann directement sur la position *meso* non fonctionnalisée d'une *meso*-triarylporphyrine.^[42] Le sel d'imidazolium correspondant, précurseur direct du NHC, a été obtenu après alkylation du cycle imidazole à l'aide d'iodobutane. La complexation du NHC généré *in situ* avec un demi-équivalent de Pd(OAc)₂ a permis la synthèse d'un complexe bis-(NHC) de porphyrine de géométrie *trans*, dans laquelle les deux porphyrines sont orientées de façon *anti* (Figure 1.17). Le cycle imidazole a également pu être remplacé par d'autres hétérocycles azotés comme le benzimidazole ou encore le triazole pour aboutir aux complexes carbéniques correspondants.^[43] L'analyse électrochimique de ces complexes révèle un dédoublement de la première vague d'oxydation ce qui en général témoigne de la présence d'une communication électronique entre les deux porphyrines. Cependant, l'analyse par spectroscopie d'absorption UV-Visible ne présente aucun changement des spectres électroniques en passant du monomère au dimère, suggérant l'absence de communication électronique. Des analyses spectroscopiques plus poussées associées à des calculs DFT sont en cours pour déterminer le mode de communication électronique entre les porphyrines.

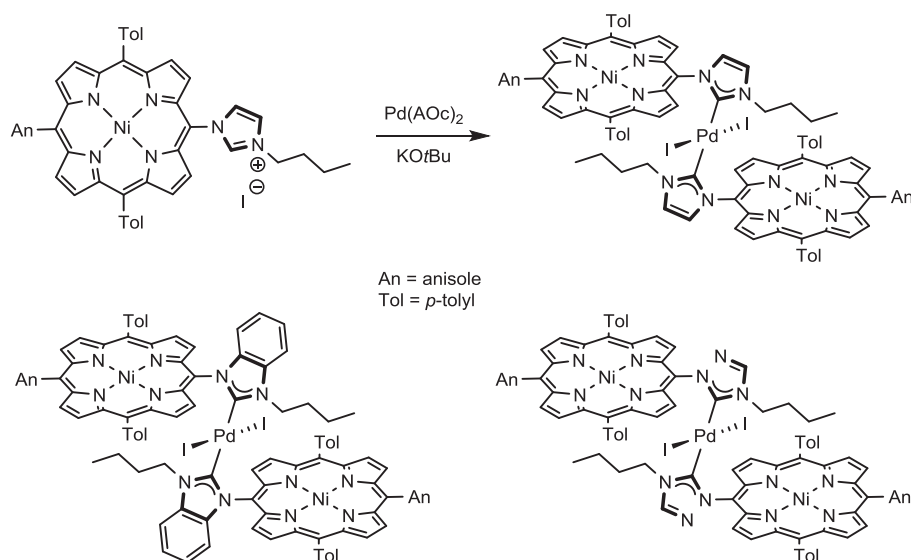


Figure 1. 17 Synthèse de dimères de porphyrines reliées entre elles par un pont $\text{PdI}_2(\text{NHC})_2$ par Ruppert *et al.* [42][43]

IV.3 Carbènes *N*-hétérocycliques au cœur du macrocycle porphyrinique

D'autres groupes se sont intéressés à l'intégration d'un NHC dans la structure du macrocycle porphyrinique. Ainsi, en 2005, Furuta *et al.* ont synthétisé le premier carbène littéralement « emprisonné » dans le macrocycle de la porphyrine (Figure 1.18, gauche).^[44] Cependant, aucun complexe métallique n'a pu être obtenu, les auteurs invoquant une trop grande rigidité du squelette de la porphyrine. Pour pallier ce problème, en 2010, les mêmes auteurs ont tiré avantage de la plus grande flexibilité des porphyrines dites « *N*-confuses » (porphyrines dans lesquelles un pyrrole est relié aux positions *meso* par les position α - β , et non α - α) pour créer une cavité plus propice à la coordination d'un métal.^[45] La complexation de Re(I) par le NHC formé à l'intérieur du macrocycle à partir d'une porphyrine *N*-méthyl-*N*-confuse a permis la synthèse du complexe correspondant (Figure 1.18, droite).^[46] Cette stratégie, bien qu'élégante, est synthétiquement très contraignante et ne permet pas la coordination de complexes à la périphérie de la porphyrine.

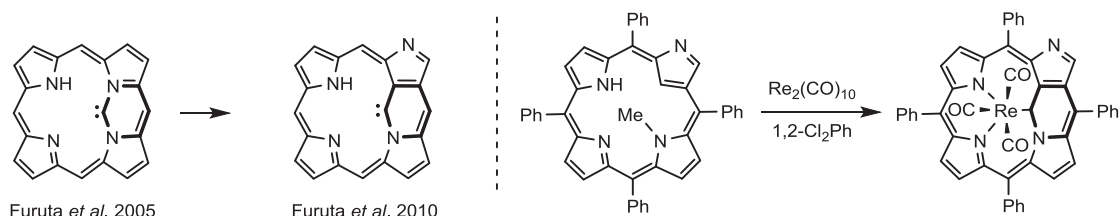


Figure 1. 18 Synthèse d'un NHC emprisonné dans la porphyrine par Furuta *et al.* [44, 46]

IV.4 Carbènes *N*-hétérocycliques fusionnés aux positions β -pyrroliques

La synthèse de porphyrines dont deux positions β -pyrroliques adjacentes sont fusionnées à un cycle imidazolium a été reporté pour la première fois par Richeter *et al.* en 2007 (Schéma 1.14).^[47] La complexation du NHC généré *in situ* à l'aide de KO^tBu par du Pd(II) a permis la synthèse d'un dimère de porphyrines reliés par un pont PdI₂. La structure obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal révèle la géométrie de type carré plan *trans* du complexe. Aucune communication électronique entre les deux porphyrines n'a été observée pour ce type de dimère à l'état fondamental. Plus tard, la modulation du métal interne des porphyrines dans ce dimère, notamment avec l'obtention d'une dyade avec une porphyrine de Zn(II) et une porphyrine base libre, a permis d'étudier la vitesse du transfert d'énergie entre ces deux chromophores *via* le pont métallique PdI₂.^[48]

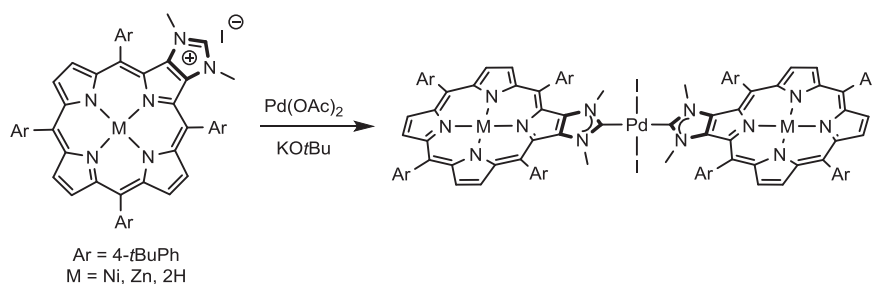


Schéma 1. 14 Synthèse d'un dimère de porphyrines reliées par un pont PdI₂ par Richeter *et al.*^[47]

Richeter *et al.* ont également utilisé le système porphyrine–NHC comme catalyseur pour la réaction de polymérisation par ouverture de cycle de L-lactide.^[49] Le NHC, généré *in situ* par la base, joue alors le rôle de catalyseur nucléophile. L'influence de la nature du métal interne sur la vitesse de polymérisation a clairement été mise en évidence, avec l'ordre de réactivité croissant suivant : Mn < Ni < 2H < Zn (Figure 1.19, à droite).

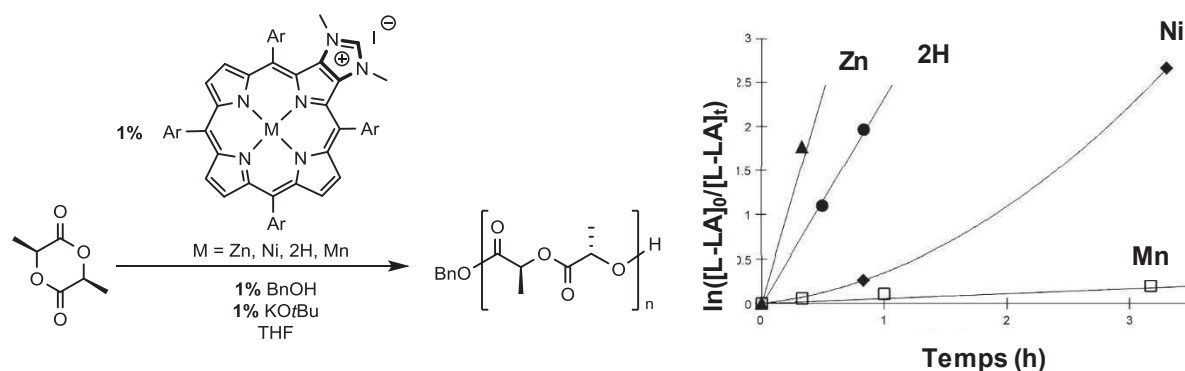


Figure 1. 19 Utilisation des NHC fusionnés à des porphyrines pour organocatalyser la polymérisation de L-lactide par Richeter *et al.*^[49]

Cette réactivité a été imputée aux différents pouvoirs donateurs σ du NHC en fonction du métal interne de la porphyrine. En effet, la détermination des pouvoirs donateurs σ des NHC montre que les ligands porphyrine-NHC les plus efficaces en polymérisation de L-lactide sont ceux qui ont un plus grand pouvoir donneur σ , à savoir les NHC fusionnés aux porphyrines de Zn(II) et base libre. Ce travail constitue la première évidence que le métal interne de la porphyrine peut moduler le pouvoir donneur σ du NHC conjugué à la porphyrine.

V Conclusion

Comme nous venons de le voir, la synthèse de systèmes hybrides porphyrines–NHC ne représente pas uniquement un « *challenge* » synthétique. En effet, la nature de la porphyrine peut modifier les propriétés du NHC périphérique quand ce dernier est conjugué au macrocycle. Le changement de la nature du métal des complexes mono-(NHC) périphériques à la porphyrine pourrait permettre l'accès à de nouvelles fonctionnalités et/ou applications. Ainsi, dans les chapitres qui vont suivre, nous verrons comment ces composés peuvent être utilisés :

- Pour élaborer des modèles donneur-accepteur en vue d'étudier les processus de transfert d'énergie entre deux porphyrines *via* un cation métallique assembleur tel que l'Au(I).
- Pour des applications biomédicales en thérapie photodynamique (PDT).
- Pour la synthèse de polymères organométalliques en vue d'applications en photocatalyse.

CHAPITRE 2

CHAPITRE 2 PORPHYRINES CONJUGUÉES À UN LIGAND CARBÈNE *N*-HÉTÉROCYCLIQUE : SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE COMPLEXES D'OR(I)

I Les complexes de carbènes *N*-hétérocycliques d'Au(I)

Plusieurs méthodes ont été développées pour synthétiser les complexes mono-(NHC) d'Au(I) de type [(NHC)AuCl]. Toutes ces méthodes reposent sur la formation préalable du carbène qui se lie au métal dans un second temps.

I.1 Synthèse des complexes d'Au(I) mono-(NHC) par complexation du NHC libre

La première méthode de synthèse historique d'un complexe [(NHC)AuCl] passe par la synthèse du NHC libre. Ce dernier est ensuite mis en réaction avec un précurseur de sel d'Au(I). Nolan *et al.* montrèrent que, bien qu'elle soit réalisable, cette voie de synthèse conduit à de faibles rendements et nécessite de travailler sous atmosphère strictement inerte compte tenu de la forte réactivité du NHC libre (Schéma 2.1).^[50] Le NHC libre est obtenu par déprotonation d'un sel de chlorure d'imidazolium à l'aide d'une base forte (*n*-BuLi) puis isolé. Il réagit ensuite avec le chlorure d'Au(I) pour former le complexe désiré [(NHC)AuCl] avec de faibles rendements, généralement inférieurs à 20%.

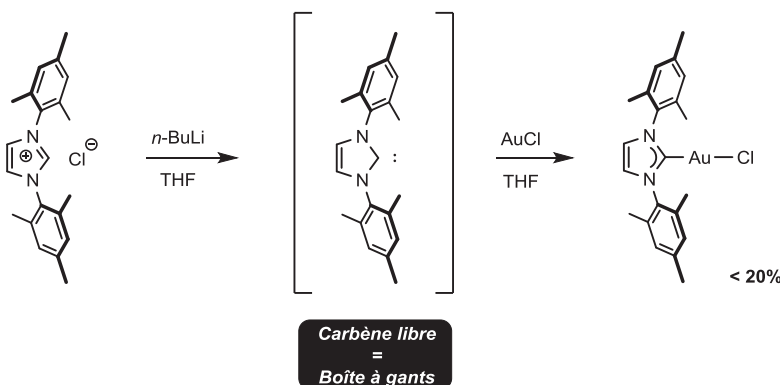


Schéma 2. 1 Synthèse d'un complexe [(NHC)AuCl] à partir du carbène libre.^[50]

I.2 Synthèse des complexes d'Au(I) mono-(NHC) par complexation du NHC généré *in situ*

Cette deuxième méthode par réaction de transmétallation est certainement la plus utilisée à ce jour. Elle se déroule en deux étapes successives : (i) la formation du carbène d'Ag(I) par réaction de Ag₂O sur un sel d'halogénure d'imidazolium (le complexe d'Ag(I) obtenu n'est pas isolé), (ii) la réaction de transmétallation à l'aide de [AuCl(SMe₂)] (Schéma 2.2).^[51] Le complexe [(NHC)AuCl] est obtenu avec de bons rendements, généralement supérieurs à 50%. Cette méthode douce permet de s'affranchir des contraintes de la méthode précédente comme le travail sous atmosphère inerte et les faibles rendements. En revanche, les temps de réactions sont plus longs et l'utilisation d'Ag₂O nécessite de travailler à l'abri de la lumière. Ces contraintes liées à cette deuxième voie de synthèse, peuvent être surmontées par d'autres

méthodes plus directes, basées sur la complexation du NHC généré *in situ*, et faisant l'objet du paragraphe suivant.

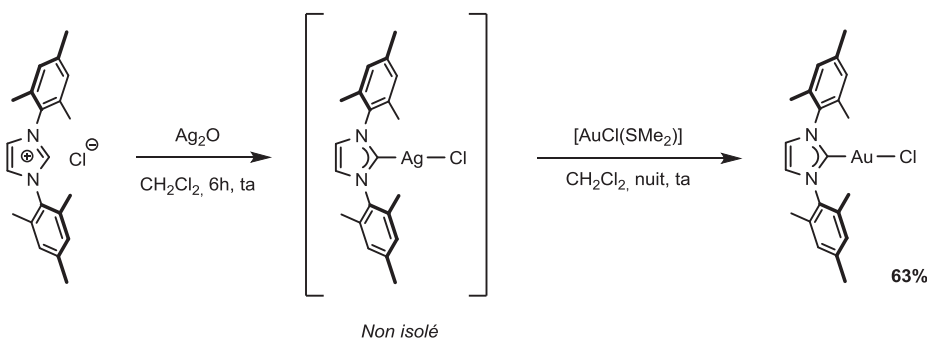


Schéma 2. 2 Synthèse d'un complexe [(NHC)AuCl] par réaction de transmétallation.^[51]

I.3 Synthèse des complexes d'Au(I) mono-(NHC) par complexation de l'Ag(I) suivie d'une réaction de transmétallation

Cette partie expose les trois dernières voies de synthèse les plus efficaces pour obtenir des complexes [(NHC)AuCl] par complexation du NHC généré *in situ*. Les deux premières, simultanément reportées par les groupes de Gimeno et Nolan sont quasi-similaires. Gimeno *et al.* ont montré que la réaction entre un sel de chlorure d'imidazolium et le complexe [AuCl(tht)] (tht = tétrahydrothiophène) conduit à un sel d'imidazolium intermédiaire ayant le complexe [AuCl₂]⁻ pour anion (Schéma 2.3).^[52] La déprotonation de ce sel d'imidazolium intermédiaire à l'aide de K₂CO₃ permet l'obtention du complexe [(NHC)AuCl] avec un excellent rendement de 91%. Les auteurs ont également montré que cette méthode donnait d'excellents résultats indépendamment de la nature des substituants présents sur les atomes d'azote.

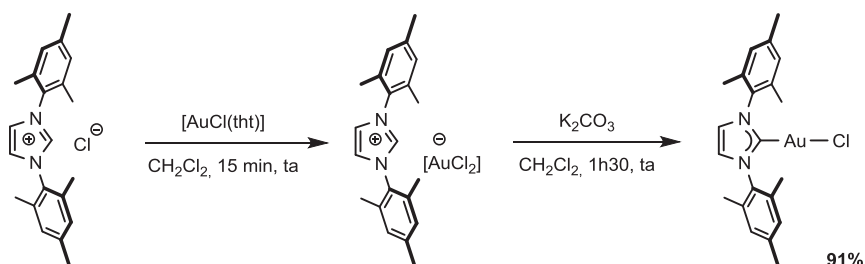


Schéma 2. 3 Synthèse d'un complexe [(NHC)AuCl] par génération du NHC généré *in situ* décrit par Gimeno *et al.*^[52]

D'une façon très similaire, Nolan *et al.* ont reporté la même année une voie de synthèse presque identique, dans laquelle seule la source d'Au(I) et le solvant de réaction sont différents (Schéma 2.4).^[53] La première étape et la deuxième sont identiques : (i) la formation du sel d'imidazolium ayant le complexe [AuCl₂]⁻ comme anion, et (ii) la déprotonation du sel d'imidazolium pour former le complexe [(NHC)AuX] correspondant. Nolan *et al.* ont également obtenu d'excellents rendements pour des temps de réactions inférieurs à 2 heures à une température de 60°C. Le passage par le sel d'imidazolium intermédiaire a été démontré de

façon non ambiguë grâce à une structure obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal. Les auteurs ont également montré l'importance de la nature du contre-ion porté par le sel d'imidazolium de départ. En effet, ce contre-ion de départ ($X = \text{Cl}, \text{Br}$ ou I) sera, et de façon sélective, le ligand anionique du complexe final $[(\text{NHC})\text{AuX}]$. Ces deux méthodes permettent un accès rapide aux complexes $[(\text{NHC})\text{AuX}]$ avec de très bons rendements allant de 86 à 97%.

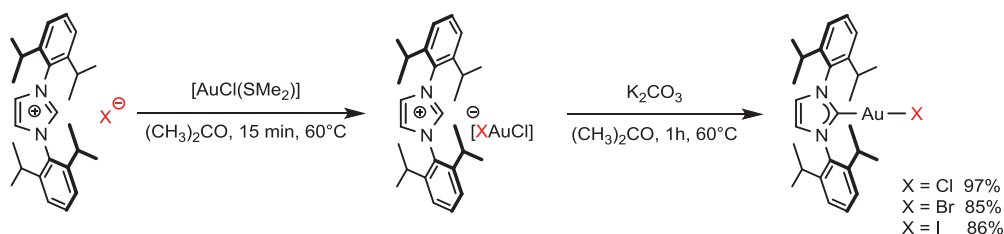


Schéma 2. 4 Synthèse d'un complexe mono-(NHC) d'Au(I) $[(\text{NHC})\text{AuX}]$ ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) par génération du NHC *in situ* décrit par Nolan *et al.*^[53]

Encore plus récemment, Gimeno *et al.* ont mis au point une voie de synthèse plus rapide et efficace pour obtenir des complexes du type $[(\text{NHC})\text{AuCl}]$. Cette dernière procédure « *one pot* » met en jeu tous les acteurs en même temps (Schéma 2.5).^[54] Ainsi, le sel d'imidazolium est déprotoné à l'aide de l'acétylacétonate de tétra-*n*-butylammonium. Le NHC généré *in situ* déplace alors immédiatement le ligand tht du complexe $[\text{AuCl}(\text{tht})]$. Cette méthode éprouvée donne d'excellents rendements (>90%) pour différentes structures de sels d'imidazolium symétriques et asymétriques.

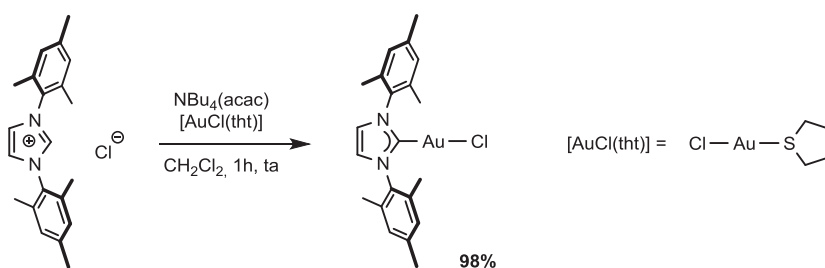


Schéma 2. 5 Synthèse améliorée d'un complexe mono-(NHC) d'Au(I) $[(\text{NHC})\text{AuCl}]$ par génération du NHC *in situ* décrite par Gimeno *et al.*^[54]

Ces complexes $[(\text{NHC})\text{AuCl}]$ sont principalement utilisés en catalyse homogène et plus récemment comme métallodrogues.^[55] Le ligand chlorure peut également être facilement déplacé par un autre ligand NHC pour obtenir des complexes cationiques bis(carbéniques) $[(\text{NHC})\text{Au}(\text{NHC})]^+$. Ce point fait l'objet du paragraphe suivant.

I.4 Synthèse des complexes bis-(NHC) d'Au(I) de type [(NHC)Au(NHC)]⁺

Le ligand chlorure des complexes [(NHC)AuCl] peut facilement être remplacé par un autre ligand de type NHC pour des applications biomédicales ou pour obtenir des matériaux luminescents.^[55-56] Le second ligand NHC peut être identique ou différent. S'il est identique, le complexe sera qualifié d'homoleptique. S'il est différent, il sera qualifié d'hétéroleptique. Le NHC étant un ligand neutre, le complexe résultant sera donc cationique [(NHC)Au(NHC)]⁺. L'une des voies de synthèses les plus récentes pour former des complexes d'Au(I) homoleptiques est basée sur une réaction de transmétallation. Cortes-Llamas *et al.* ont fait réagir un sel de tétrafluoroborate d'imidazolium avec de l'Au(0), du sulfate de cuivre en quantité stoechiométrique et de l'ammoniaque comme base (Schéma 2.6).^[57] Les auteurs ont montré dans un premier temps la formation d'un complexe homoleptique de type [(NHC)Cu(NHC)]⁺. Dans un second temps, une étape de transmétallation à l'aide d'Au(0) a permis d'obtenir le complexe homoleptique correspondant [(NHC)Au(NHC)]⁺ avec un rendement de 80%.

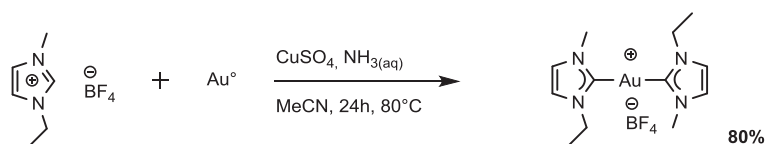


Schéma 2. 6 Synthèse d'un complexe bis-(NHC) d'Au(I) homoleptique décrit par Cortes-Llamas *et al.*^[57]

Malgré son efficacité, la voie de synthèse précédente passant par le complexe intermédiaire de Cu(I) homoleptique ne permet pas la formation de complexes hétéroleptiques.^[57] Une voie de synthèse plus modulable a été envisagée pour contourner ce problème. Un exemple de ce type de synthèse a été réalisé au laboratoire par Richeter *et al.* (Schéma 2.7).^[58] Elle consiste à faire réagir un sel de tétrafluoroborate d'imidazolium avec un complexe [(NHC)AuCl] (synthétisé en amont par les méthodes vues précédemment) en présence d'une base faible dans l'acétone. Le carbonate de potassium (K₂CO₃) déprotone le sel d'imidazolium et le NHC généré *in situ* déplace alors le ligand chlorure avec de bons rendements de l'ordre de 60%.

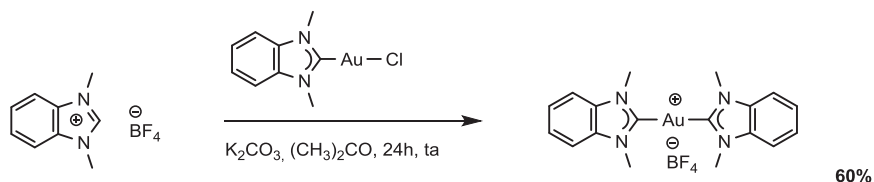


Schéma 2. 7 Synthèse d'un complexe bis-(NHC) d'Au(I) homoleptique décrit par Richeter *et al.*^[58]

Cette méthode, contrairement à la précédente permet de former des complexes hétéroleptiques en modifiant la nature des sels d'imidazolium (ou des complexes). Vinh Huynh *et al.* décrivent notamment la synthèse d'un complexe hétéroleptique bis-(NHC) d'Au(I) en utilisant les mêmes conditions (Schéma 2.8).^[59] Un sel d'imidazolium réagit ainsi

avec un complexe d'Au(I) possédant un NHC de nature différente pour obtenir un complexe hétéroleptique avec un excellent rendement de 76%. Cependant, les auteurs mirent en évidence un phénomène d'échange de ligands en observant également la formation des deux complexes homoleptiques correspondants. En effet, les deux NHCs de natures différentes ne possèdent pas le même pouvoir donneur σ . Cette différence induit un déséquilibre des forces de liaisons Au–C_{carbène} dans le complexe hétéroleptique qui est un produit cinétique. Les complexes homoleptiques quant à eux, possèdent des forces de liaisons Au–C_{carbène} identiques et donc, thermodynamiquement plus stables. Si la différence de pouvoir donneur σ entre les deux ligands NHCs est trop grande, l'obtention des complexes hétéroleptiques est impossible.^[59]

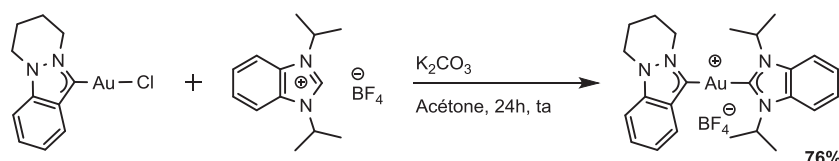


Schéma 2. 8 Synthèse d'un complexe bis-(NHC) d'Au(I) hétéroleptique décrit par Vinh Huynh *et al.*^[59]

II Analogie avec les carbènes *N*-hétérocycliques conjugués aux porphyrines : les objectifs du chapitre

Toutes ces méthodes de synthèses présentées ci-dessus sont des sources d'inspiration pour la synthèse des composés développés dans ce Chapitre. L'objectif principal de ce chapitre est de synthétiser des complexes mono- et bis-(NHC) d'Au(I) dont le NHC sera fusionné à des porphyrines (Schéma 2.9). Les sels d'imidazolium conjugués à des porphyrines sont les précurseurs des ligands NHC correspondants.

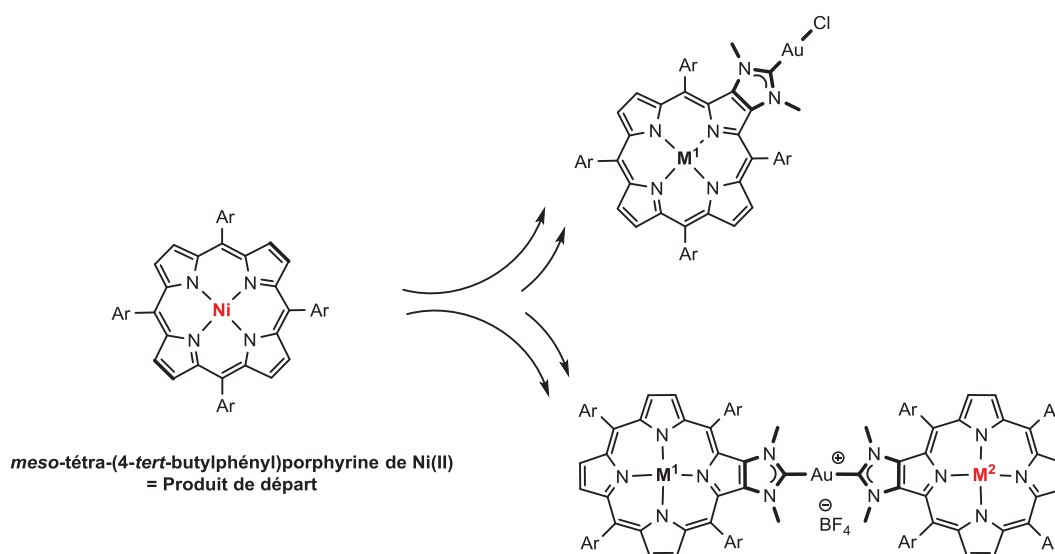


Schéma 2. 9 Objectifs du Chapitre 2.

III Synthèse des sels d'imidazolium conjugués aux porphyrines

L'objectif principal de cette partie est de décrire la synthèse des sels d'imidazolium fusionnés à des porphyrines. Pour cela, nous nous basons sur une voie de synthèse précédemment développée au Laboratoire par Richeter *et al.*^[60] Elle s'appuie sur la fonctionnalisation de la *meso*-tétra(4-*tert*-butylphényl)porphyrine de Ni(II).

III.1 Synthèse de la *meso*-tétra(4-*tert*-butylphényl)porphyrine de nickel(II)

La *meso*-tétra(4-*tert*-butylphényl)porphyrine base libre **1-Fb** a été synthétisée suivant la méthode d'Adler et Longo, en faisant réagir de façon stoechiométrique du pyrrole et le 4-*tert*-butylbenzaldéhyde au reflux de l'acide propionique. Elle a été obtenue avec un rendement de 21% (Schéma 2.10). Pour des raisons de solubilité en milieu organique, les groupements 4-*tert*-butylphényls ont été choisis. La porphyrine de Ni(II) **1-Ni** a ensuite été obtenue par métallation de la porphyrine base libre **1-Fb** à l'aide d'acétylacétonate de Ni(II) dans le toluène à reflux. La métallation par le Ni(II) est nécessaire pour protéger les atomes d'azote internes de la porphyrine des futures conditions réactionnelles de synthèse. La présence de Ni(II) dans la porphyrine peut être confirmée par spectroscopie RMN ¹H. Le signal des NH internes de la porphyrine base libre **1-Fb** à $\delta = -2,71$ ppm n'est plus présent dans le spectre de la porphyrine de Ni(II) **1-Ni**, attestant la présence du Ni(II) dans le macrocycle. La porphyrine **1-Ni** peut être synthétisée facilement à l'échelle de plusieurs grammes. Ceci en fait un candidat idéal en tant que produit de départ pour des synthèses comportant plusieurs étapes, comme celles permettant d'aboutir à la porphyrine fusionnée à un cycle imidazole.

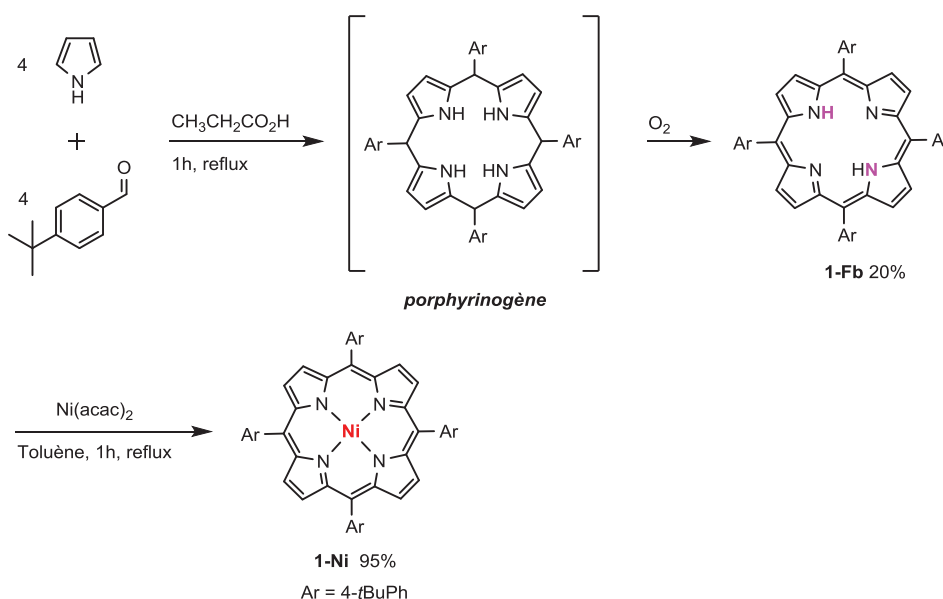


Schéma 2. 10 Synthèse de la *meso*-tétra(4-*tert*-butylphényl)porphyrine **1-Ni**.

III.2 Synthèse du cycle imidazole conjugué à la porphyrine

La première réaction de fonctionnalisation de la porphyrine **1-Ni** est une réaction de nitration (Schéma 2.11). Il s'agit d'une substitution électrophile aromatique à l'aide de LiNO_3 dans un mélange acide acétique/anhydride acétique (1:1) dans le chloroforme à 45°C. Cette méthode douce permet d'obtenir la β -nitroporphyrine **2-Ni** avec un très bon rendement de 85%. Le groupement nitro électroattracteur par effet $-M$ diminue la densité électronique du carbone de la position β' -pyrrolique voisine (point rouge) le rendant électrophile (accepteur de Michael). Cette position a alors été fonctionnalisée régiosélectivement par une réaction d'addition nucléophile du 4-amino-4*H*-1,2,4-triazole en milieu basique au reflux du toluène pour donner la β' -amino- β -nitroporphyrine **3-Ni**. Par la suite, le groupement nitro a été réduit en groupement amino à l'aide de NaBH_4 et de Pd/C dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1). La diamine correspondante obtenue est sensible à la lumière et n'a pas été isolée. Elle a été directement engagée dans le processus de cyclisation acido-catalysée (HCl(aq)) à l'aide de HC(OMe)_3 dans le toluène à 90°C. La porphyrine **4-Ni** fusionnée à un cycle imidazole a donc été obtenue en quatre étapes avec un rendement global de 46% à partir de la porphyrine **1-Ni**.

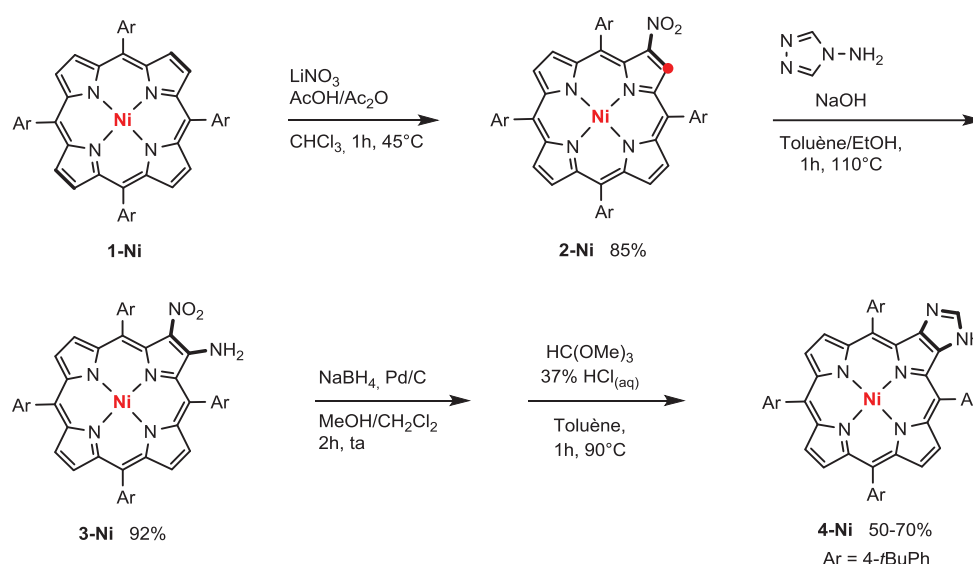


Schéma 2. 11 Synthèse de **4-Ni** possédant un cycle imidazole fusionné à la porphyrine.

III.3 Synthèse des sels d'imidazolium par alkylation du cycle imidazole conjugué à la porphyrine

La dernière étape consiste à alkyler en milieu basique les deux atomes d'azote du cycle imidazole pour former les sels d'imidazolium correspondants. Le sel d'iodure d'imidazolium **Ni-I**, a donc été obtenu par alkylation de **4-Ni** avec un excès d'iodométhane en milieu basique (K_2CO_3) dans le DMF (Schéma 2.12). Le K_2CO_3 permet de piéger l'acide iodhydrique formé en cours de réaction. Sans base, c'est le deuxième atome d'azote du cycle imidazole qui jouerait ce rôle, ce qui donnerait lieu à la formation du produit monoalkylé. A ce stade de la synthèse, la nature du métal interne de la porphyrine peut être modulée en utilisant une

stratégie de démétallation/remétallation de la porphyrine **4-Ni**. Le traitement de **4-Ni** en milieu fortement acide ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{TFA}$, 1:4) permet de démétaller la porphyrine. La neutralisation du milieu à l'aide de K_2CO_3 permet d'obtenir la porphyrine base libre correspondante. Du fait de sa sensibilité à l'air et à la lumière,^[61] ce produit a été directement alkylé pour obtenir la porphyrine base libre conjuguée au cycle imidazolium **Fb-I** avec un rendement de 80%. Après démétallation de **4-Ni**, la métallation par du Zn(II) s'effectue à l'aide de $\text{Zn(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (8:2) à 45°C. Cette métallation est quantitative et permet d'effectuer la réaction d'alkylation sans purification intermédiaire, en utilisant les conditions réactionnelles précédentes. Le sel d'imidazolium **Zn-I** a ainsi été obtenu avec un rendement de 80%.

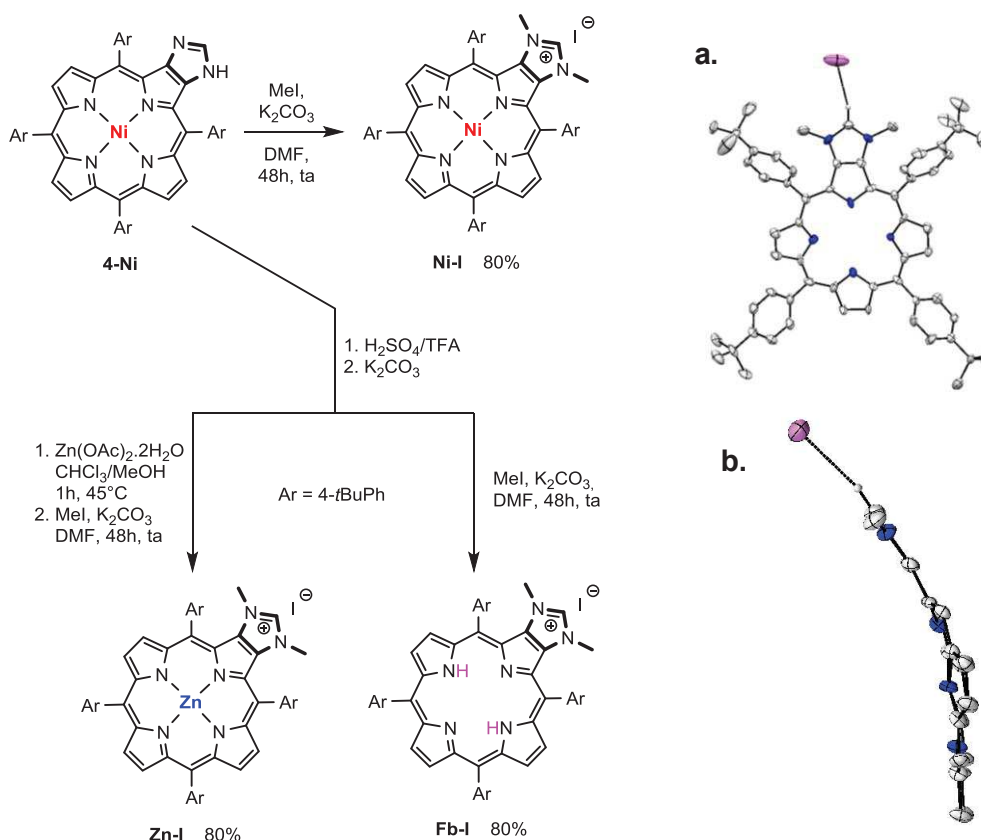


Schéma 2. 12 Gauche : synthèse de **Ni-I**, **Zn-I** et **Fb-I**. Droite : structure radiocristallographique du complexe **Fb-I**. a. vue du dessus, hydrogènes omis (hormis H imidazolium) pour plus de clarté. b. vue transversale, hydrogènes et aryles *meso* omis pour plus de clarté.

Une analyse par spectrométrie de masse basse résolution du composé **Fb-I** permet d'identifier le pic moléculaire du produit à un rapport $m/z = 907,4$ Da (SM-ESI⁺ : calc. pour $\text{C}_{63}\text{H}_{67}\text{N}_6$: 907,5422 Da $[\text{M}]^{++}$), ainsi que la présence de l'anion I^- à un rapport $m/z = 126,9$ Da (SM-ESI⁻). Des monocristaux de la porphyrine **Fb-I** ont été obtenus par diffusion lente de *n*-pentane dans une solution de **Fb-I** dans du CH_2Cl_2 . Une analyse par diffraction des rayons-X sur monocristal a permis d'élucider sa structure (Schéma 2.12 droite). La vue représentée dans le Schéma 2.12.a permet de confirmer la présence du cycle imidazolium fusionné à la porphyrine ainsi que la présence de l'anion I^- . Ce dernier interagit

avec l'atome d'hydrogène du cycle imidazolium par l'établissement d'une liaison hydrogène $d_{H-I} = 2,84 \text{ \AA}$. Une vue de profil représentée dans le Schéma 2.12.b montre la déformation de la porphyrine imposée par les contraintes du bicyclic à cinq chaînons entre un cycle pyrrolique et le cycle imidazolium. En effet, ces deux derniers sont quasi coplanaires avec un angle mesuré de $10,3^\circ$ entre les deux plans moyens calculés de chaque cycle. Le spectre RMN ^1H du composé **Fb-I** présente les signaux caractéristiques confirmant l'alkylation. Le premier signal à $\delta = 3,27 \text{ ppm}$ correspond aux groupements méthyle de l'imidazolium. Le deuxième signal caractéristique à $\delta = 10,77 \text{ ppm}$ correspond au proton du cycle imidazolium (Figure 2.1).

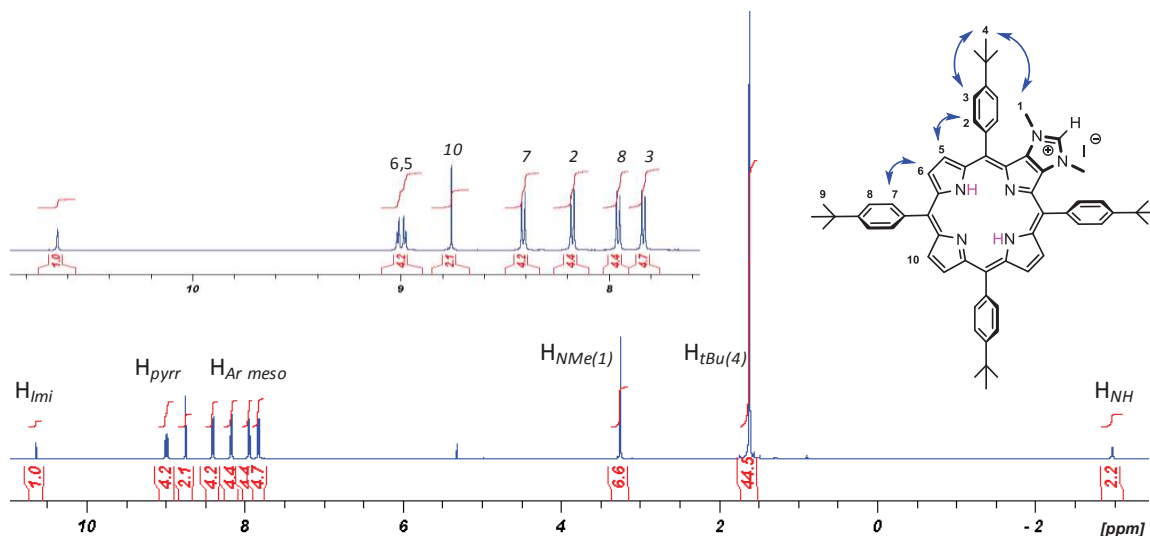


Figure 2. 1 Spectre RMN ^1H de **Fb-I** dans le CD_2Cl_2 à 298 K (300 MHz). En bleu, interactions dans l'espace visibles par ROESY.

Les potentiels redox des composés **4-Ni** (cycle imidazole) et **Ni-I** (cycle imidazolium) obtenus par voltampérométrie cyclique sont présentés dans le Tableau 2.1. De façon générale, les deux composés présentent deux vagues de réduction et deux vagues d'oxydation mono-électroniques réversibles centrées sur la porphyrine.^[62] Le sel d'imidazolium **Ni-I** se réduit à des potentiels moins négatifs que **4-Ni**. Il est donc plus facile à réduire (140 mV en moyenne par réduction). Ceci est dû à la charge positive du cycle imidazolium qui lui donne un caractère d'accepteur d'électrons plus marqué. Ce caractère d'accepteur d'électrons se traduit par un effet inverse en oxydation. Cette charge positive tend à rendre les sels d'imidazolium **Ni-I** plus difficilement oxydables (+200 mV pour l'oxyder par rapport à **4-Ni**). Les deux potentiels d'oxydation mono-électroniques du sel d'imidazolium sont superposés en une seule vague d'oxydation à deux électrons.

Composés	2 nd red. $E_{1/2} (\Delta E_p)$	1 st red. $E_{1/2} (\Delta E_p)$	1 st ox. $E_{1/2} (\Delta E_p)$	2 nd ox. $E_{1/2} (\Delta E_p)$	HOMO-LUMO gap b
4-Ni	-2,27 (80)	-1,73 (90)	+0,44 (100)	+0,65 (100)	2,170
Ni-I	-2,18 (80)	-1,54 (60) ^c	+0,64 (70)	+0,64 (70) ^c	2,180

Tableau 2. 1 Les potentiels sont donnés en Volts par rapport au couple Fc/Fc^+ utilisé comme référence interne. Les ΔE sont donnés en mV. Vitesse de scans : 0,1 V/s. Sel de fond : 0,1 M de TBAPF₆. Pour le sel d'imidazolium **4-Ni**, deux vagues d'oxydation irréversibles à +0 et +0.30 V sont visibles et attribuées à une oxydation des iodures correspondant à $3\text{I}^- \rightarrow \text{I}_3^- + 2\text{e}^-$ et $\text{I}_3^- \rightarrow 3/2 \text{I}_2 + \text{e}^-$.^[60]

III.4 Réactions d'échanges d'anions sur les sels d'iodure d'imidazolium

L'iodométhane a été utilisé comme agent alkylant pour synthétiser les sels d'imidazolium **M-I**. C'est donc logiquement l'anion I^- qui joue le rôle de contre-ion dans ces derniers. Pour des raisons pratiques, notamment pour la synthèse des $[(NHC)Au(NHC)]^+$, il est parfois nécessaire de changer la nature de ce contre-ion. En effet, l'anion I^- , très coordonnant, peut aboutir à des réactions parasites (formation du complexe $[(NHC)AuI]$ en lieu et place du complexe $[(NHC)Au(NHC)]^+$). Ainsi, l'anion I^- peut être échangé par un contre-ion moins coordonnant comme l'anion tétrafluoroborate (BF_4^-). Tous les sels d'iodure d'imidazolium obtenus **M-I** ont donc été soumis à une réaction d'échange d'anions. Cette réaction consiste à faire réagir les sels **M-I** avec $AgBF_4$ dans l'acétone et à l'abri de la lumière (Schéma 2.13). Les halogénures possèdent une forte affinité pour les ions $Ag(I)$, la force motrice de cette réaction réside dans la précipitation d' AgI dans le milieu réactionnel. L'anion BF_4^- prend donc la place de contre-ion du sel d'imidazolium. Cette métathèse anionique a permis d'obtenir les composés **M-BF₄** avec d'excellents rendements allant de 90 à 94 %. La spectrométrie de masse ESI-TOF⁻ a permis de confirmer la présence de l'anion BF_4^- à un rapport $m/z = 86,6$ Da. La spectroscopie RMN ^{19}F permet également de confirmer la présence de l'anion BF_4^- avec deux signaux caractéristiques à $\delta = -154,16$ et $-154,22$ ppm pour **Fb-BF₄**, par exemple. Ces signaux correspondent respectivement aux signaux des ^{19}F liés aux deux isotopes du ^{10}B et ^{11}B et se situent dans la même gamme de déplacements chimiques que ceux reportés dans la littérature.^[63]

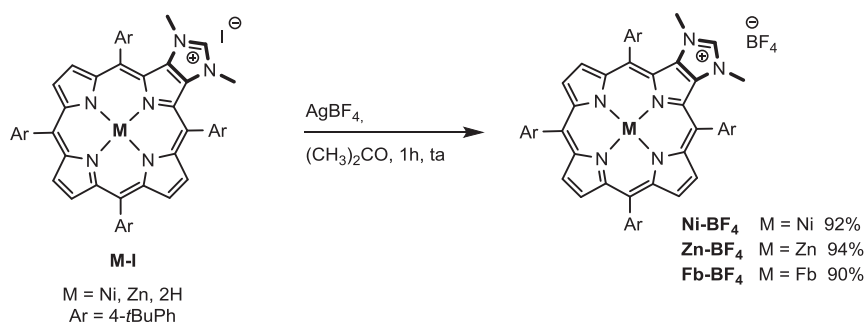


Schéma 2. 13 Échange d'anions permettant la synthèse des composés **Ni-BF₄**, **Zn-BF₄** et **Fb-BF₄**.

La Figure 2.2 montre la superposition des spectres RMN 1H du composé **Fb-I** (spectre rouge) et **Fb-BF₄** (spectre bleu). Du fait de l'absence de liaison hydrogène avec l'anion BF_4^- , le proton de la fonction imidazolium est moins déblindé. Il résonne à champ plus fort, son signal passant de $\delta = 10,77$ à $\delta = 9,26$ ppm.

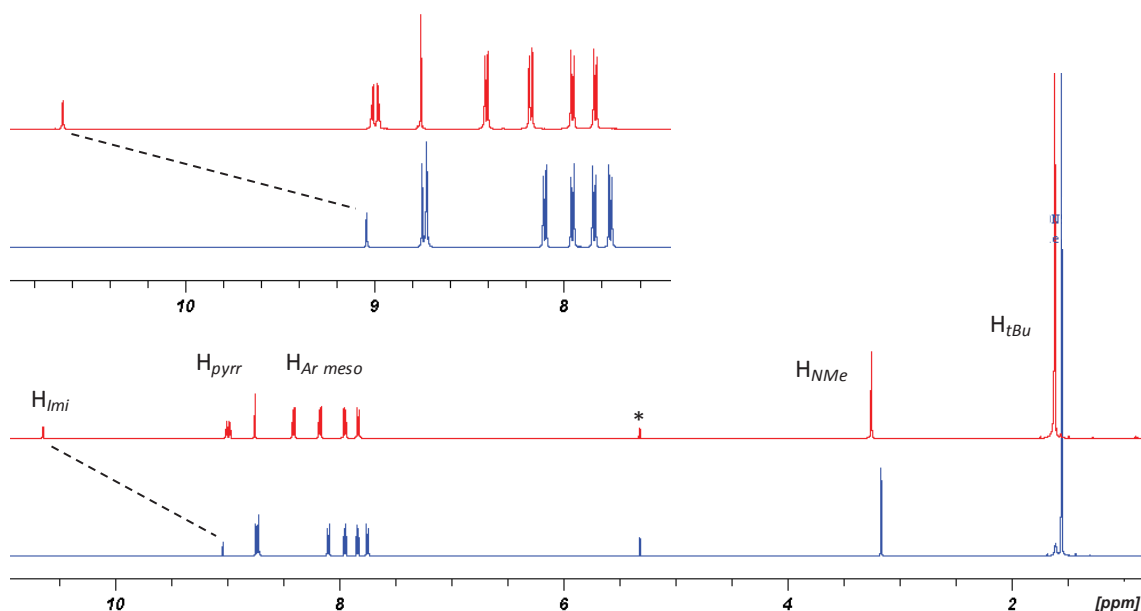


Figure 2. 2 Superposition des spectres RMN 1H de **Fb-I** (rouge) et **Fb-BF₄** (bleu) dans le CD_2Cl_2 à 298 K (300 MHz).

Ces sels d'imidazolium conjugués à des porphyrines ont été utilisés comme précurseurs de ligands NHCs pour la synthèse de complexes d'Au(I). Ces études sont présentées dans le paragraphe suivant.

IV Synthèse des complexes d'Au(I) mono- et bis-(NHC) conjugués à des porphyrines de type [MAuCl] et [MAuM]X

IV.1 Synthèse des complexes d'Au(I) mono-(NHC) de type [MAuCl]

IV.1.1 Synthèse des complexes d'Au(I) mono-(NHC) de type [MAuCl] par réaction de transmétallation

L'une des voies de synthèse les plus répandues pour synthétiser les complexes [(NHC)AuCl] est celle dite de la transmétallation. Pour rappel, cette voie de synthèse consiste à former un complexe d'Ag(I) intermédiaire de type [(NHC)AgX] à partir d'un sel d'halogénure d'imidazolium suivie d'une étape de transmétallation avec un précurseur d'Au(I).

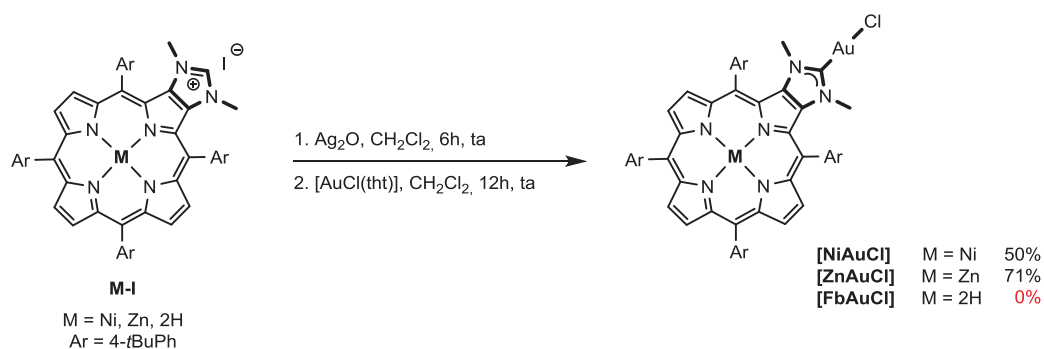


Schéma 2. 14 Synthèse des complexes mono-(NHC) d'Au(I) [MAuCl].

Cette méthode simple à mettre en œuvre a été retenue pour les premiers essais de synthèse des complexes **[MAuCl]** (Schéma 2.14). Les complexes d'Ag(I) intermédiaires ont été formés par réaction des sels **M-I** avec un équivalent d'Ag₂O dans le CH₂Cl₂ à température ambiante. Les réactions généralement reportées dans la littérature n'utilisent qu'un demi-équivalent d'Ag₂O.^[52] Cependant, des tests préliminaires nous ont permis d'obtenir de meilleurs rendements en portant la quantité d'Ag₂O à un équivalent. Après 6 heures de réaction, l'ajout de [AuCl(tht)] a permis d'effectuer l'étape de transmétallation pour obtenir les complexes **[MAuCl]** correspondants avec des rendements satisfaisants : 50% pour **[NiAuCl]**, et 71% pour **[ZnAuCl]**. Ces complexes métalliques sont très stables et peuvent être purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice (SiO₂).

Le spectre RMN ¹H du complexe **[NiAuCl]**, (Figure 2.3.a) superposé à celui du précurseur, l'imidazolium **Ni-I**, montre clairement la formation du complexe. En effet, le signal correspondant au proton du cycle imidazolium à $\delta = 10,77$ ppm n'est plus présent dans le spectre de **[NiAuCl]**. L'autre partie du spectre reste quasiment inchangée, si ce n'est un léger blindage du signal correspondant aux groupement méthyles portés par les atomes d'azote du cycle imidazolium passant de $\delta = 3,30$ à $\delta = 3,15$ ppm. Ceci indique un changement dans leur environnement chimique proche. Lorsque l'on superpose les spectres RMN ¹³C{¹H} de l'imidazolium **Ni-I** (Figure 2.3.b) et du complexe **[NiAuCl]** (spectre bleu), on remarque également l'apparition d'un signal caractéristique à $\delta = 182,3$ ppm correspondant au NHC. Cette valeur est proche de celles reportées dans la littérature pour de tels complexes ($\delta_{(ppm)} \sim 170\text{--}210$ ppm).^[17a, 52-53, 64]

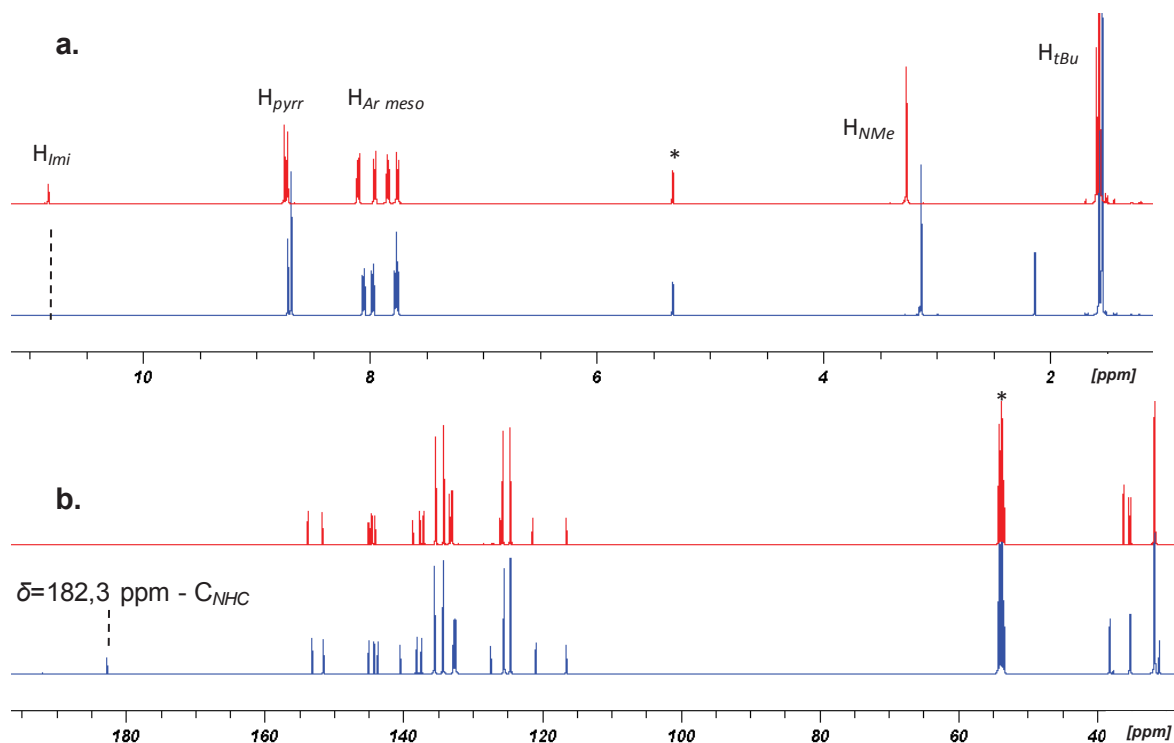


Figure 2.3 a. Superposition des spectres RMN ¹H de **Ni-I** (rouge) et **[NiAuCl]** (bleu) dans le CD₂Cl₂, 298 K (300 MHz), b. Superposition des spectres RMN ¹³C{¹H}^[17a] de **Ni-I** (rouge) et **[NiAuCl]** (bleu) dans le CD₂Cl₂, 298 K (300 MHz).

Enfin, des monocristaux du complexe **[ZnAuCl]** ont été obtenus par diffusion lente de *n*-hexane dans une solution de **[ZnAuCl]** dans du CHCl_3 contenant de la pyridine. Une analyse par diffraction des rayons X sur monocristal a permis d'élucider sa structure (Figure 2.4.a). Une molécule de pyridine est coordonnée au Zn(II) ; ce dernier adoptant alors une géométrie de type pyramide à base carrée. La distance $\text{Zn-N}_{(\text{pyridine})} \sim 2,18 \text{ \AA}$ est légèrement plus grande que celles des quatre liaisons identiques $\text{Zn-N}_{(\text{porphyrine})} \sim 2,08 \text{ \AA}$. Comme attendu, l'Au(I) adopte une géométrie quasi linéaire avec un angle C–Au–Cl de $177,4^\circ$. Les longueurs liaisons C–Au et Au–Cl de $\sim 2,02 \text{ \AA}$ et $\sim 2,29 \text{ \AA}$ sont en accord avec celles retrouvées dans la littérature pour de tels complexes.^[50, 65] Comme le montre la vue (b), il n'y a pas d'interactions Au---Au (d^{10} – d^{10}) entre deux complexes voisins au sein du réseau cristallin. Cependant, l'orientation cofaciale des deux cycles imidazoles distants de $\sim 3,83 \text{ \AA}$ révèle qu'ils interagissent *via* des interactions de type π -stacking. Finalement, en regardant l'empilement cristallin de la vue (c), les deux pyridines cofaciales distantes de $\sim 3,59 \text{ \AA}$ interagissent également *via* des interactions de type π -stacking.

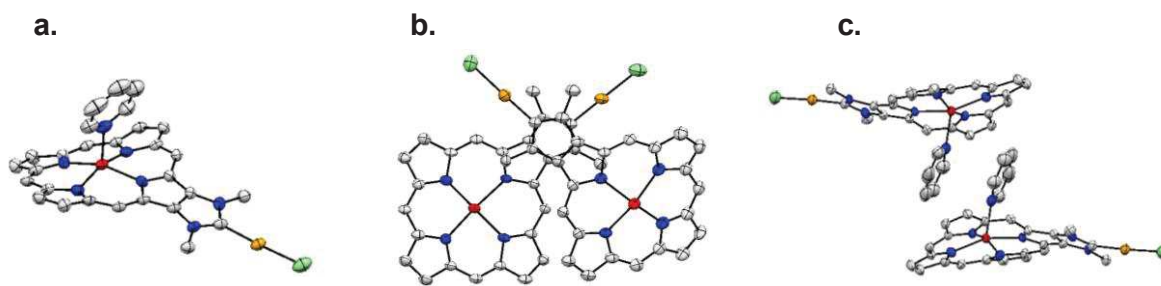


Figure 2. 4 Représentation de la structure RX de **[ZnAuCl]** a. vue du dessus, atomes d'hydrogène et groupements aryles *meso* omis pour plus de clarté, b.et c. vue de l'empilement cristallin, atomes d'hydrogène et groupements aryles *meso* omis pour plus de clarté.

La synthèse des complexes **[NiAuCl]** et **[ZnAuCl]** fonctionne donc très bien en utilisant des sels d'iodure d'imidazolium **M-I** conjugués à des métalloporphyrines. En revanche, cette voie de synthèse s'est avérée totalement inefficace pour synthétiser le complexe **[FbAuCl]** en utilisant le sel d'iodure d'imidazolium base libre correspondant **Fb-I**. Ceci peut être dû à la forte propension des porphyrines bases libres à piéger des métaux de transition à l'intérieur de leur cavité centrale.^[66] La porphyrine base libre pourrait alors complexer l'Ag(I) en son sein, le rendant indisponible pour la formation du complexe $[(\text{NHC})\text{AgI}]$ intermédiaire. Une autre stratégie de synthèse a donc été adoptée.

IV.1.2 Synthèse du complexe **[FbAuCl]** par démétallation de **[ZnAuCl]**

Précédemment, la synthèse des sels d'imidazolium **M-I** ($\text{M} = \text{Zn}, 2\text{H}$) passait par une étape de démétallation de la porphyrine de Ni(II) **4-Ni**. Pour enlever le Ni(II) à l'intérieur de la cavité, un milieu fortement acide ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{TFA}$, 1:4) a été employé. Cependant, certaines métalloporphyrines comme les porphyrines de Mg(II) ou de Zn(II) peuvent être facilement démétallées à l'aide de solutions acides peu concentrées.^[67] Ainsi, la démétallation du

complexe **[ZnAuCl]**, a permis l'accès au complexe base libre correspondant **[FbAuCl]** avec un excellent rendement de 87% et sans dégradation du complexe d'Au(I) périphérique (Figure 2.5). La réaction se déroule en deux temps. Le premier temps est consacré à la démétallation du complexe **[ZnAuCl]** en milieu acide à l'aide d'une solution de TFA dans CHCl_3 . Dans un second temps, le milieu réactionnel est neutralisé à l'aide de K_2CO_3 . Plusieurs essais préliminaires ont montré que le solvant le plus approprié pour effectuer cette réaction est l'acétone, qui permet à la fois la solubilisation de **[ZnAuCl]** et d'une partie du K_2CO_3 nécessaire à la neutralisation du milieu. En effet, lors de la neutralisation, K_2CO_3 doit être ajouté sous sa forme solide et non sous la forme d'une solution aqueuse saturée pour éviter l'hydrolyse la liaison C–Au.

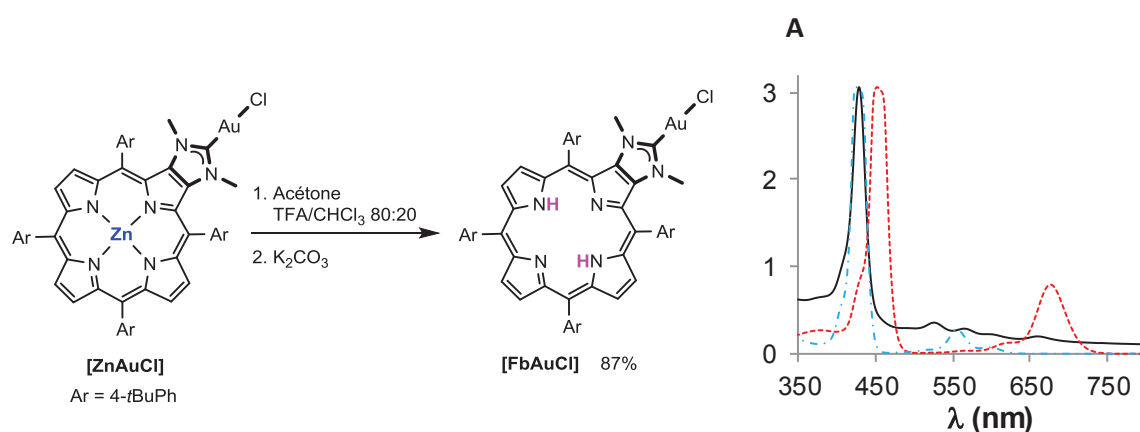


Figure 2. 5 Synthèse du complexe **[FbAuCl]** par démétallation de **[ZnAuCl]** et suivi de l'avancement de la réaction par spectroscopie d'absorption UV-visible (absorbances normalisées) bleu : **[ZnAuCl]**, rouge : porphyrine intermédiaire protonée, noir : **[FbAuCl]**.

Le suivi de cette réaction peut être effectué grâce au changement de couleur du milieu réactionnel. Ainsi, lors de l'ajout de la solution acide, le milieu passe de violet-rose à vert, couleur caractéristique des porphyrines protonées. Après neutralisation, le milieu redevient violet. Il est également possible de suivre la réaction de démétallation par spectroscopie d'absorption UV-Visible (Figure 2.5). En bleu (tiret), on peut observer le spectre d'absorption UV-visible du complexe **[ZnAuCl]**. Après ajout d'une quantité suffisante d'acide, la porphyrine se protone, entraînant un déplacement bathochrome de la bande de Soret d'environ 50 nm, ainsi que l'apparition d'une bande d'absorption Q intense à $\lambda_{\text{abs}} = 700$ nm. Cette évolution spectrale est caractéristique d'une porphyrine protonée.^[68] Après neutralisation, la bande d'absorption à $\lambda_{\text{abs}} = 700$ nm disparaît et un déplacement hypsochrome de la bande de Soret est observé. L'apparition de quatre bandes Q confirme la présence finale d'une porphyrine base libre.

La spectroscopie RMN et la spectrométrie de masse ont également montré que l'intégrité du complexe d'Au(I) n'a pas été altérée. La spectroscopie RMN ^1H confirme la présence des NH internes à $\delta = -2,97$ ppm (Figure 2.6). De même, la spectroscopie RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ confirme la présence du signal correspondant au carbène à $\delta = 181,9$ ppm.^[17a] Enfin, la spectrométrie de masse haute résolution MALDI-TOF⁺ montre le pic moléculaire du

complexe à un rapport $m/z = 1139,4768$ Da (calc. pour $C_{63}H_{67}AuClN_6$ 1139,4781 $[M+H]^+$) confirmant que le complexe périphérique $[(NHC)AuCl]$ n'a pas été dégradé au cours de l'étape de démétallation.

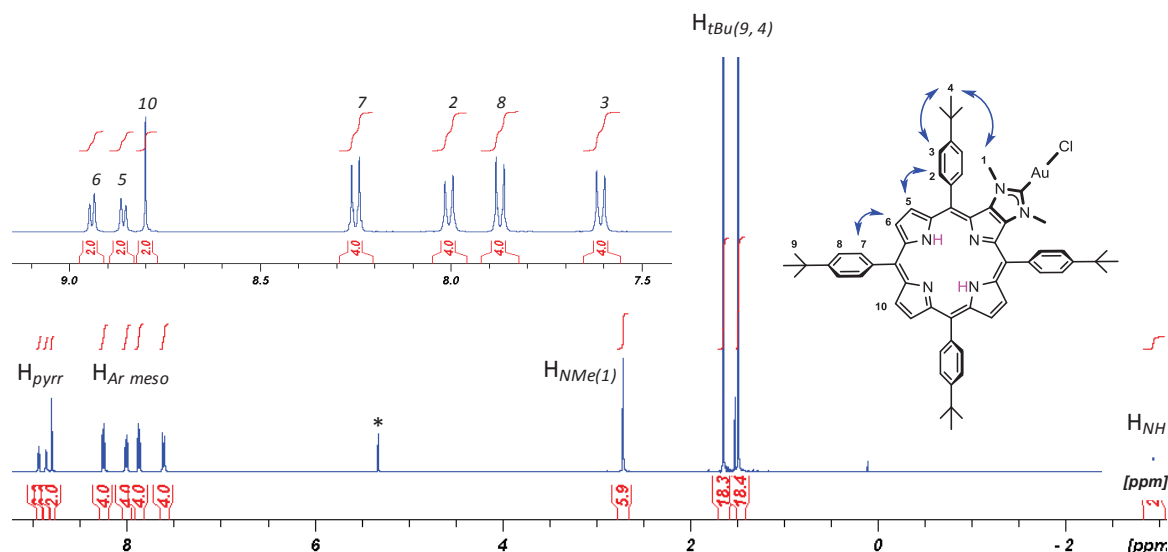


Figure 2. 6 Spectre RMN 1H du complexe **[FbAuCl]** dans le CD_2Cl_2 à 298 K (300 MHz). Bleu : interactions dans l'espace visible par ROESY

IV.1.3 Synthèse des complexes d'Au(I) mono-(NHC) de type **[MAuCl]** par complexation du NHC généré *in situ*

La méthode de synthèse vue précédemment permet d'obtenir les complexes **[MAuCl]** désirés sauf dans le cas où la porphyrine est base libre. Dans ce cas, le complexe d'Au(I) correspondant a été obtenu par démétallation du complexe de la porphyrine de Zn(II) correspondante. La question que l'on peut se poser est la suivante : existe-t-il une autre méthode satisfaisante pour synthétiser les complexes **[MAuCl]** sans passer par un complexe d'Ag(I) intermédiaire ? La méthode de synthèse par complexation du NHC généré *in situ* pourrait dans ce cas être une solution. La synthèse des complexes $[(NHC)AuCl]$ par piégeage du NHC généré *in situ* est une méthode efficace. Cette méthode a été choisie comme seconde voie de synthèse des complexes **[MAuCl]**. Les voies de synthèses « *one-pot* » décrites dans la littérature passent généralement par la déprotonation du sel d'imidazolium à l'aide d'une base (K_2CO_3) en présence d' $[AuCl(tht)]$. Les solvants de cette réaction sont généralement l'acétone ou le CH_2Cl_2 .^[52-53] Plusieurs essais de solvants (CH_2Cl_2 , acétone), associés à une modification de la nature de la base (K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $AcONa$...) n'ont pas permis la mise en évidence des complexes désirés. Les voies de synthèses décrites par Gimeno *et al.* et Nolan *et al.* en 2013 se sont également avérées infructueuses (I.3 p 28). L'utilisation d'une base forte telle que $KOtBu$ dans le THF a d'abord été testée. Pour s'assurer de la compatibilité de cette méthode avec les NH internes des porphyrines base libre, le premier test a été effectué avec le sel d'iodure d'imidazolium **Fb-I** (Schéma 2.15). Grâce à cette méthode, le complexe **[FbAuI]** a été obtenu avec un bon rendement de 68%. L'analyse par spectrométrie de masse MALDI-TOF⁺ montre un pic à $m/z = 1231,4$ Da correspondant au pic moléculaire du complexe $[(NHC)AuI]$.

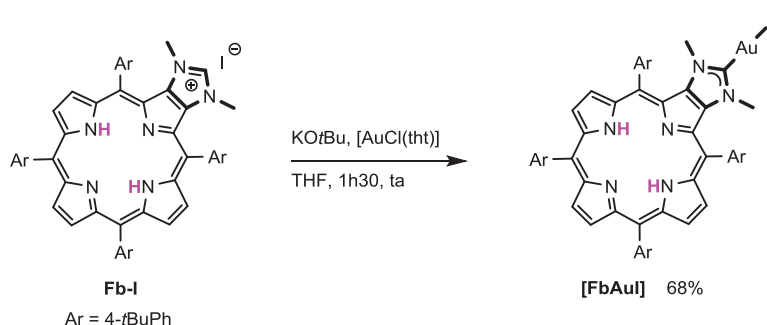


Schéma 2. 15 Synthèse du complexe **[FbAuI]** par génération du NHC *in situ*.

Ces conditions réactionnelles étant compatibles avec l'utilisation de porphyrines bases libres, le sel d'imidazolium **Fb-BF₄** a été alors utilisé comme précurseur du ligand NHC afin de s'affranchir de l'anion I⁻ et d'éviter la formation du complexe **[FbAuI]** à la place du complexe **[FbAuCl]**. Des conditions réactionnelles légèrement modifiées (température de 35°C au lieu de température ambiante) ont été utilisées et ont permis d'obtenir le complexe **[FbAuCl]** avec un rendement faible de 34% (Schéma 2.16). Le complexe **[NiAuCl]** a également été synthétisé avec un rendement du même ordre de grandeur (38%), prouvant ainsi la faible influence du métal interne sur le rendement réactionnel dans ces conditions. Les sels d'imidazolium n'ayant pas réagi ont pu être récupéré lors du traitement.

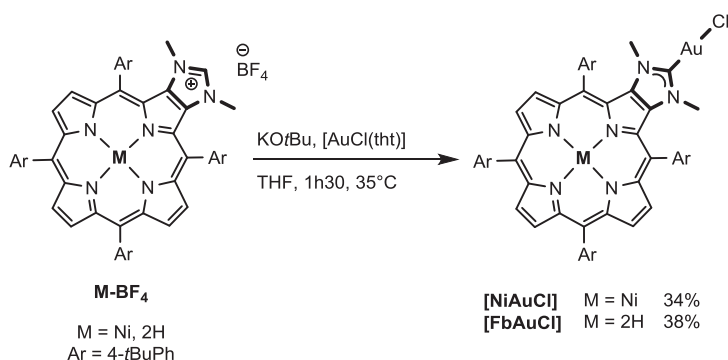


Schéma 2. 16 Synthèse des complexes **[MAuCl]** par génération du NHC *in situ*.

IV.1.4 Modulation de la réactivité du NHC périphérique par déprotonation des NH internes de **Fb-BF₄**

De façon générale, les rendements réactionnels obtenus en utilisant les sels de tétrafluoroborate d'imidazolium sont plus faibles que ceux obtenus avec les sels d'iodure d'imidazolium. Ceci peut s'expliquer par une acidité plus faible du proton imidazolium. En effet, dans les sels de tétrafluoroborate d'imidazolium, ce dernier n'est pas engagé dans une liaison hydrogène avec l'anion BF₄⁻, comme c'est le cas dans les sels d'iodure d'imidazolium. De plus, l'analyse par CCM de cette réaction révèle la présence du sel d'imidazolium de départ non consommé **M-BF₄** (M = Ni, 2H). Une augmentation du temps de réaction à 6 heures n'a pas permis d'augmenter les rendements de synthèse par consommation des sels

d'imidazolium restants. C'est pourquoi, afin de consommer la totalité de ces derniers, la quantité de base a été augmentée à 3 équivalents (Schéma 2.17).

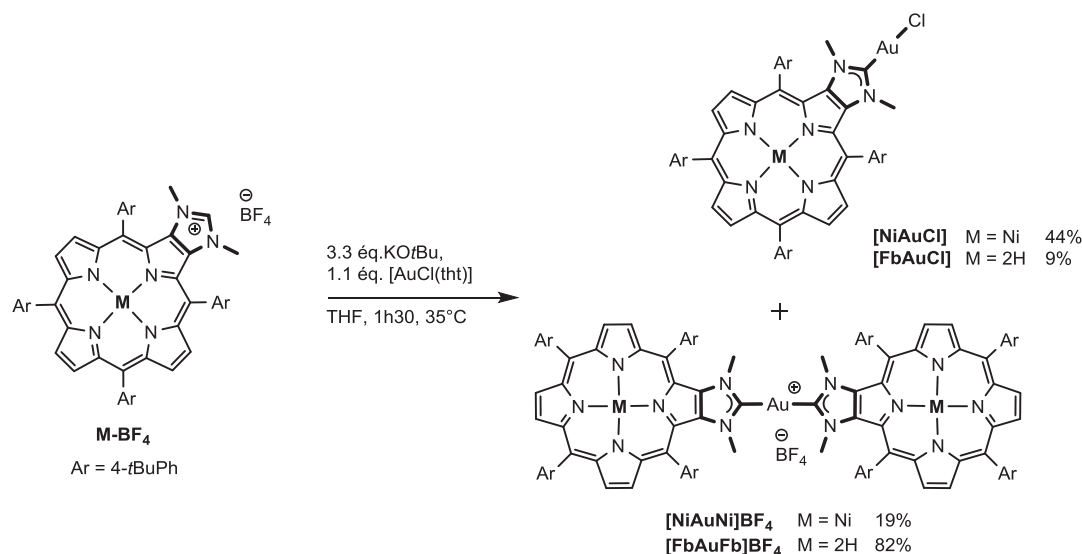


Schéma 2. 17 Synthèse des complexes **[MAuCl]** par génération du NHC *in situ* à l'aide d'un excès de base.

Dans le cas de la porphyrine de Ni(II), cette augmentation de la quantité de base a permis d'obtenir le complexe **[NiAuCl]** avec un meilleur rendement (44% contre 34% précédemment). Néanmoins, lors de cette réaction, un produit beaucoup plus polaire s'est également formé avec un rendement de 19%. L'analyse par spectrométrie de masse MALDI-TOF⁺ montre un signal à un rapport $m/z = 2121,9$ Da correspondant au complexe homoleptique **[NiAuNi]BF₄**. Dans le cas de la porphyrine base libre, les résultats sont très différents. L'augmentation de la quantité de base a permis d'isoler le complexe **[FbAuCl]**, mais avec une chute importante du rendement de 38% à 9%. De plus, ces conditions réactionnelles ont favorisé la formation du complexe homoleptique **[FbAuFb]BF₄** obtenu avec un excellent rendement de 82%. Or, lorsqu'on observe le milieu réactionnel, ce dernier devient immédiatement vert après l'ajout des 3 équivalents de base. Cette couleur verte est due à la déprotonation des NH internes de la porphyrine base libre par les 2 équivalents de base supplémentaires utilisés. Cette déprotonation pourrait enrichir la densité électronique du carbène, renforçant ainsi son pouvoir donneur σ . En s'appuyant sur les conclusions de Vinh Huynh *et al.*, l'effet « *trans* » du ligand serait donc plus fort.^[59] Le produit thermodynamiquement plus stable serait alors le complexe **[FbAuFb]BF₄**, possédant deux liaisons Au-C_{carbène} de forces identiques.

Cette hypothèse du renforcement du pouvoir donneur σ en milieu basique peut également être appuyée par des travaux récents réalisés au laboratoire. En effet, il a été précédemment démontré par Richeter *et al.* que la protonation des atomes d'azote de la porphyrine base libre provoquait un appauvrissement en densité électronique du carbène périphérique.^[68] Afin de mesurer le pouvoir donneur σ d'un NHC, le complexe de Rh(I) de type **[(NHC)RhCl(CO)₂]** **5-Fb** a été synthétisé afin de mesurer la fréquence de vibration moyenne

des ligands CO ($\nu_{\text{CO(moyen)}}$), par spectroscopie infrarouge. Plus $\nu_{\text{CO(moyen)}}$ est faible, plus le pouvoir donneur σ du NHC est grand. Ainsi, lorsque la porphyrine est protonée dans le complexe **6-Fb**, $\nu_{\text{CO(moyen)}}$ est plus élevée de 8 cm^{-1} en moyenne par rapport au complexe incorporant la porphyrine base **5-Fb** (Figure 2.7). La protonation des atomes d'azote internes de la porphyrine et l'apparition de charges positives sur le ligand porphyrine-NHC engendre donc un appauvrissement électronique du carbone périphérique. Malheureusement, il n'a pas été possible de réaliser une étude similaire en milieu basique car les complexes de Rh(I) **7-Fb** se sont décomposés rendant impossible la mesure du $\nu_{\text{CO(moyen)}}$. Néanmoins, on peut raisonnablement supposer que le pouvoir donneur σ des carbènes fusionnés à des porphyrines bases libres dépend de leur état de protonation/déprotonation. La protonation diminuerait le pouvoir donneur σ contrairement à la déprotonation qui tendrait à l'augmenter. En l'absence de preuves spectroscopiques, des études théoriques seront menées prochainement.

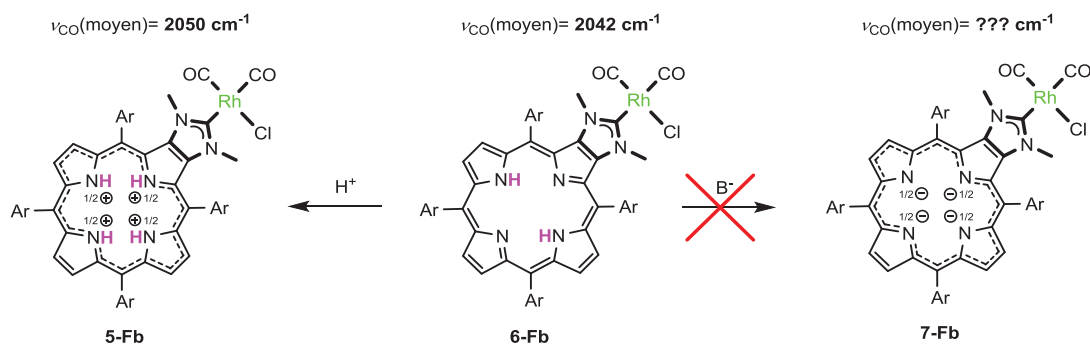
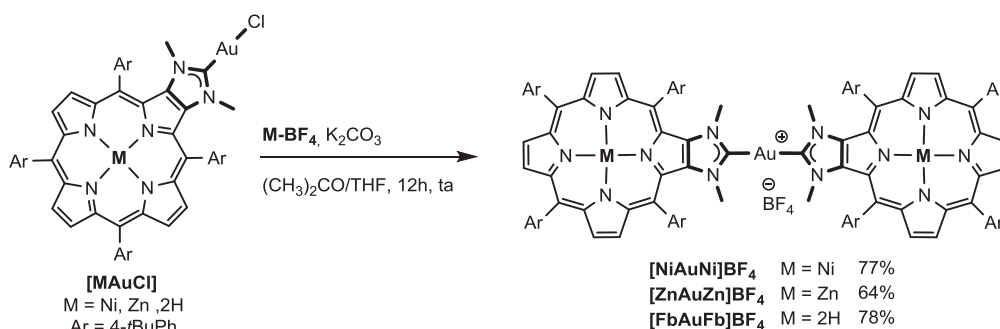


Figure 2. 7 Les différentes fréquences de vibration de la liaison CO en fonction de l'état de protonation/déprotonation de la porphyrine base libre.

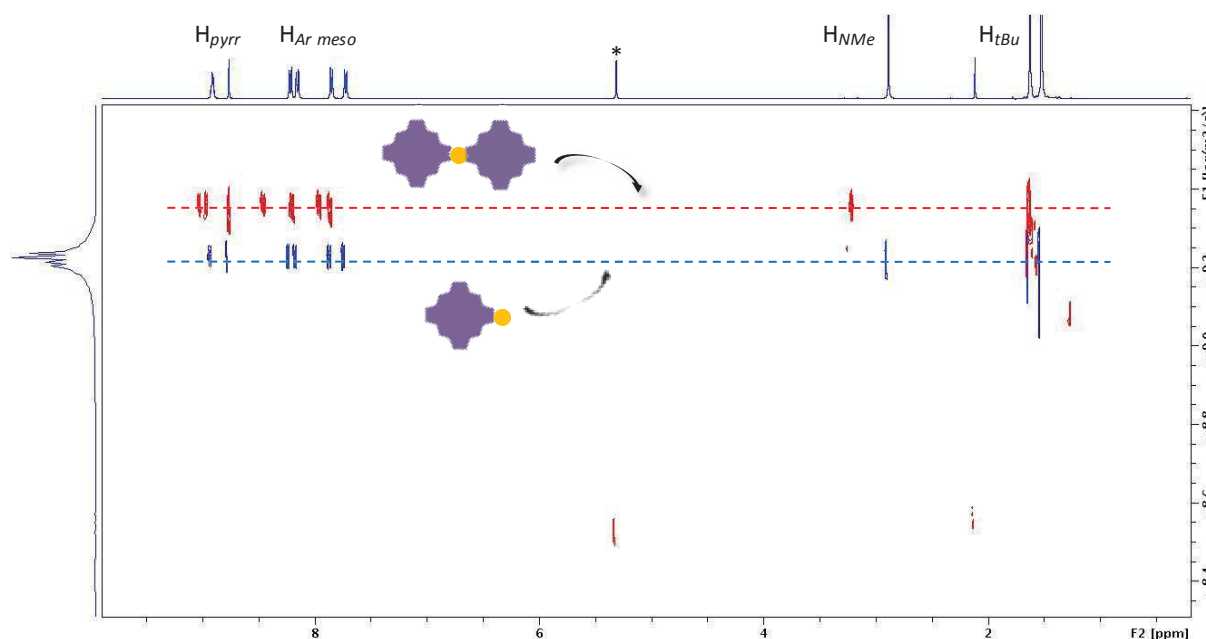
IV.1 Synthèse des complexes d'Au(I) bis-(NHC) de type $[\text{MAuM}]\text{BF}_4$

IV.1.1 Synthèse des complexes homoleptiques de type $[\text{MAuM}]\text{BF}_4$

La synthèse des complexes homoleptiques d'Au(I) $[\text{MAuM}]\text{BF}_4$ a été réalisée suivant les conditions réactionnelles utilisées par Richeter *et al.* et Vinh Huynh *et al.*^[58-59] (I.4 pp 30-31). Les complexes homoleptiques $[\text{MAuM}]\text{BF}_4$ ont été obtenus avec de très bons rendements allant de 64 à 78% par déprotonation des sels d'imidazolium **M-BF₄** correspondants avec K_2CO_3 en présence d'un équivalent de complexe $[\text{MAuCl}]$ (Schéma 2.18). L'analyse par spectrométrie de masse de ces complexes montre clairement les pics moléculaires des espèces cationiques attendues.

Schéma 2. 18 Synthèse des complexes homoleptiques **[MAuM]BF₄**.

Les spectres RMN ^1H des composés synthétisés **[MAuM]BF₄** sont quasiment superposables à ceux des complexes **[MAuCl]** correspondants. Cependant, les signaux correspondant aux groupements méthyles sont plus déblindés : ces derniers passant de $\delta = 2,71$ à $\delta = 3,21$ ppm pour le complexe **[FbAuFb]BF₄** à titre d'exemple. Cela confirme un changement dans leur environnement chimique proche par rapport au complexe **[MAuCl]**. Par spectroscopie RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ un déblindage du signal correspondant au carbone est observé, ce dernier passant de $\delta = 181,9$ ppm dans le spectre de **[FbAuCl]** à $\delta = 194,5$ ppm pour le complexe **[FbAuFb]BF₄**. Ce déblindage des signaux du NHC en passant d'un complexe **[MAuCl]** à un complexe **[MAuM]BF₄** est caractéristique de ce type de complexes.^[58-59] Enfin, une analyse par spectroscopie RMN ^{19}F montre bien les deux signaux associés à la présence du contre ion BF_4^- à $\delta = -153,33$ (s, $^{10}\text{BF}_4$) et $-153,58$ (s, $^{11}\text{BF}_4$) ppm pour le complexe **[FbAuFb]BF₄**. En complément de ces différentes données obtenues par spectroscopie RMN, les complexes **[MAuCl]** et **[MAuM]BF₄** d'Au(I) ont également été analysés par spectroscopie RMN 2D ^1H DOSY (Figure 2.8)

Figure 2. 8 Superposition des spectres RMN 2D ^1H DOSY des complexes **[FbAuCl]** et **[FbAuFb]BF₄** dans le CD_2Cl_2 à 298 K (400 MHz).

L'expérience DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy) permet de mesurer le coefficient de diffusion d'une espèce moléculaire en solution dans un solvant donné à une température donnée. La Figure 2.8 présente la superposition des spectres RMN ^1H DOSY des complexes **[FbAuCl]** et **[FbAuFb]BF₄**. Ces expériences présentent généralement le logarithme du coefficient de diffusion $\log(D)$ (F1) en fonction du déplacement chimique du spectre RMN ^1H en ppm (F2). Deux séries de signaux différents sont visibles (rouge et bleu) correspondant aux signaux des protons. Les protons appartenant à une même molécule diffusent en même temps, et se retrouvent donc alignés sur un axe horizontal, auquel correspond une certaine valeur du $\log(D)$ (D = coefficient de diffusion en m^2/s). Les signaux rouges, correspondant à un $\log(D) = -9,37$, soit un coefficient de diffusion $D_{(\text{CD}_2\text{Cl}_2, 298\text{K})} = 4,25 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$. Les signaux bleus correspondent eux à un $\log(D) = -9,23$ soit un coefficient de diffusion de $D_{(\text{CD}_2\text{Cl}_2, 298\text{K})} = 5,85 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$. Or, dans un solvant donné à une température donnée, le coefficient de diffusion évolue de façon inversement proportionnelle par rapport au rayon hydrodynamique d'une molécule. Celle ayant le $\log(D)$ le plus petit diffuse le plus rapidement, et correspond à la molécule de plus petite taille : ici le complexe **[FbAuCl]**. Le complexe **[FbAuFb]BF₄** (signaux rouges) comportant deux porphyrines diffuse plus lentement. Cette analyse montre la différence de coefficients de diffusion, et donc, de taille entre les deux produits. Cette propriété sera utilisée dans le chapitre suivant pour caractériser des espèces comportant plus de deux porphyrines.

IV.1.2 Synthèse des complexes hétéroleptiques de type **[M¹AuM²]BF₄**

En utilisant les mêmes conditions réactionnelles que celles décrites précédemment, les complexes hétéroleptiques **[NiAuFb]BF₄** et **[ZnAuFb]BF₄** ont été obtenus avec de bons rendements respectifs de 75 et 53% (Schéma 2.19).

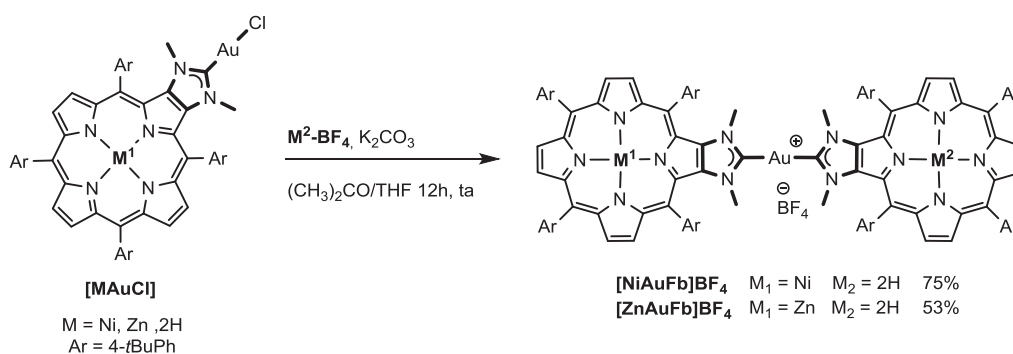


Schéma 2. 19 Synthèse des complexes hétéroleptiques **[M¹AuM²]BF₄**.

Les spectres RMN ^1H de ces complexes **[M¹AuM²]BF₄** montrent bien la présence de deux porphyrines différentes. A titre d'exemple, le spectre du complexe **[NiAuFb]BF₄** est représenté dans la Figure 2.8. Les signaux des NH internes de la porphyrine base libre sont visibles à $\delta = -2,97$ ppm, ainsi que deux signaux pour les groupements méthyles à $\delta = 3,18$ et $3,19$ ppm appartenant respectivement aux porphyrines base libre et de Ni(II). La région des

protons aromatiques montre également une multiplicité des signaux révélatrice de la présence de deux porphyrines différentes. L'analyse par spectroscopie RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ du complexe **[NiAuFb]BF₄**, révèle la présence de deux NHC différents à $\delta = 194,7$ ($M = 2\text{H}$) et $194,2$ ($M = \text{Ni}$) ppm confirmant la nature hétéroleptique du complexe. La nature hétéroleptique du complexe **[NiAuFb]BF₄** a également été confirmée par spectrométrie de masse haute résolution MALDI-TOF⁺ avec un rapport $m/z = 2067,96569$ Da (pour m/z calc. $\text{C}_{126}\text{H}_{130}\text{AuN}_{12}\text{Ni}$ 2067,95884 Da $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$). Il est à noter que nous n'avons pas observé de phénomène d'échange de ligands aboutissant à la formation d'un mélange de complexes homo- et hétéroleptiques, comme l'avait observé Vinh Huynh *et al.* Ceci peut s'expliquer par des pouvoirs donneurs σ quasi identiques des deux carbènes, formant donc deux liaisons $\text{Au}-\text{C}_{\text{carbène}}$ de même force ce qui est thermodynamiquement favorable.^[59] Ce faible écart de pouvoir donneur σ peut aussi être confirmé à l'aide des données RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ précédentes (seulement 0,5 ppm de différence entre les deux signaux des carbènes), ce qui les rend quasi équivalents.^[64]

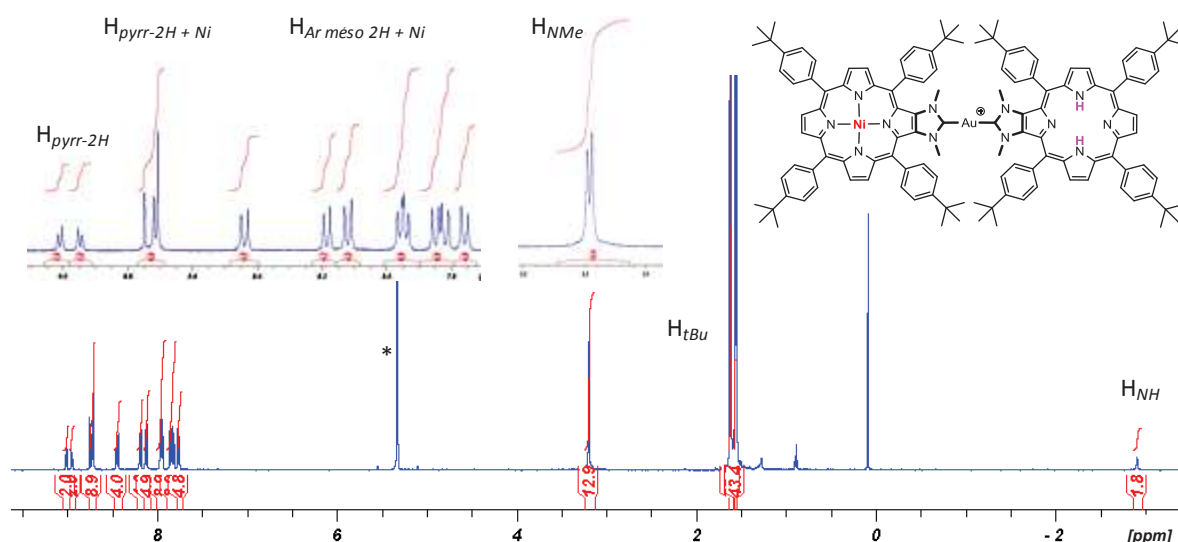


Figure 2. 9 Spectre RMN ^1H du complexe **[NiAuFb]BF₄** dans le CD_2Cl_2 à 298 K (300 MHz).

V Étude des propriétés des complexes d'Au(I) mono- et bis-(NHC) de type **[MAuCl]** et **[MAuM]BF₄**

V.1 Étude par spectroscopie d'absorption UV-visible

Les spectres d'absorption UV-visible du complexe **[FbAuCl]** (Figure 2.10.a) et du complexe homoleptique **[FbAuFb]BF₄** sont quasiment superposables car leurs bandes de Soret et leurs bandes Q sont positionnées quasiment aux mêmes longueurs d'onde. En revanche, **[FbAuFb]BF₄** possède des bandes d'absorption deux fois plus intenses que **[FbAuCl]**. Ceci tend à montrer qu'il n'existe pas ou seulement très peu d'interactions électroniques à l'état fondamental entre les porphyrines au sein des complexes de type **[MAuM]BF₄** via le cation métallique assembleur. De même, le spectre d'absorption UV-visible du complexe hétéroleptique **[NiAuFb]BF₄** (Figure 2.10.b) correspond globalement à la

superposition des spectres d'absorption UV-visible des deux complexes **[NiAuCl]** et **[FbAuCl]**, respectivement en bleu et en violet. Ceci démontre également l'absence de communication électronique entre les deux porphyrines au sein d'un dimère. Ces dimères se comportent donc comme la somme des deux monomères correspondants.

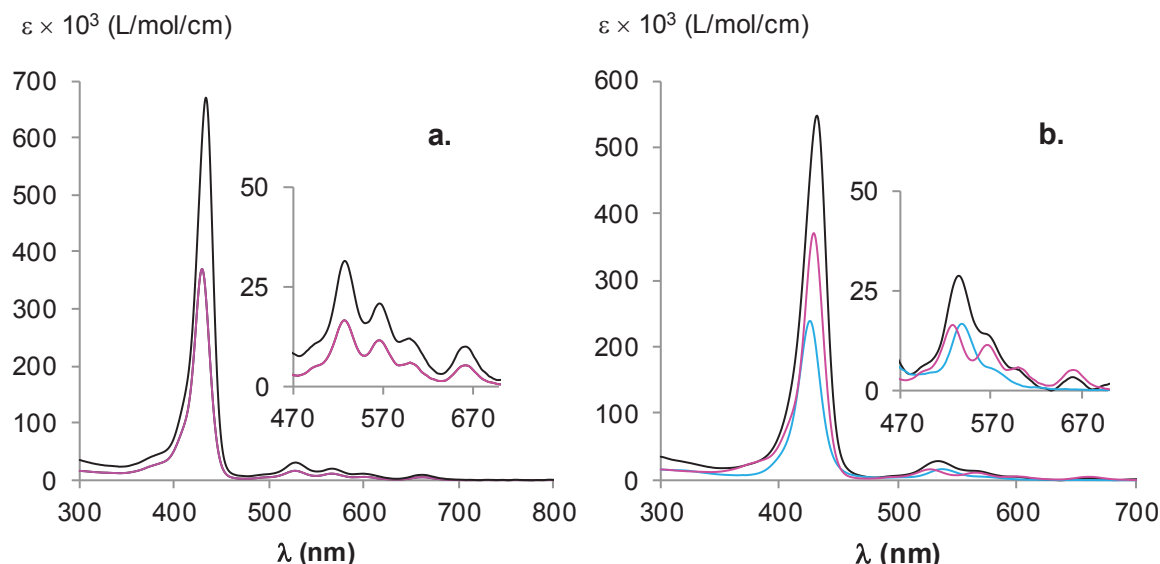


Figure 2. 10 a: Superposition des spectres d'absorption UV-visible des complexes **[FbAuCl]** (violet) et **[FbAuFb]BF₄** (noir). b: Superposition des spectres d'absorption UV-visible des complexes **[NiAuCl]** (bleu), **[FbAuCl]** (violet) et **[NiAuFb]BF₄** (noir).

V.2 Étude des propriétés électrochimiques par voltampérométrie cyclique

Les propriétés électrochimiques des complexes **[MAuCl]**, **[MAuM]BF₄** et **[M¹AuM²]BF₄** ont été étudiées par voltampérométrie cyclique et des exemples de voltamogrammes sont représentés dans la Figure 2.11. Le Tableau 2.2 regroupe les potentiels redox extraits des voltamogrammes cycliques. Ces études ont été réalisées en collaboration avec le Dr. Charles H. Devillers de l'Université de Bourgogne Franche-Comté (UBFC).

Le voltamogramme cyclique du complexe **[FbAuCl]** (Figure 2.11.a) présente deux vagues d'oxydation réversibles mono-électroniques centrées sur le cycle porphyrinique à $E_{1/2} = +0,925$ et $+1,130$ V. Ces deux oxydations mènent successivement à la formation du radical cation (**Fb^{•+}**) et du dication (**Fb²⁺**) correspondants. Deux vagues de réduction réversibles mono-électroniques centrées sur la porphyrine sont également observables à $E_{1/2} = -1,180$ et $-1,410$ V et forment successivement le radical anion (**Fb^{•-}**) et le dianion (**Fb²⁻**) correspondant. Ces données sont en accord avec celles que l'on peut trouver dans la littérature pour une porphyrine base libre.^[2, 62, 69] D'après les données obtenues, il semble que le complexe périphérique **[(NHC)AuCl]** ne soit pas électrochimiquement actif dans la gamme de potentiels de $-2,0$ à $+2,2$ V. Le voltamogramme du complexe homoleptique **[FbAuFb]BF₄** est pratiquement identique et superposable au voltamogramme du complexe **[FbAuCl]**, avec de faibles différences des potentiels redox (maximum ± 30 mV) entre le monomère et le dimère. Ce comportement électrochimique très similaire (deux vagues d'oxydation et deux vagues de

réduction réversibles comptant chacune pour deux électrons) démontre également qu'il n'y a que peu ou pas d'interactions électroniques entre les porphyrines *via* le cation métallique assembleur. De même, le voltamogramme du complexe hétéroleptique **[NiAuFb]BF₄** (5 Ox/5 Red) correspond globalement à la superposition des voltamogrammes des complexes **[NiAuCl]** (3 Ox/3 Red) et **[FbAuCl]** (2 Ox/2 Red) (Figure 2.11. b).

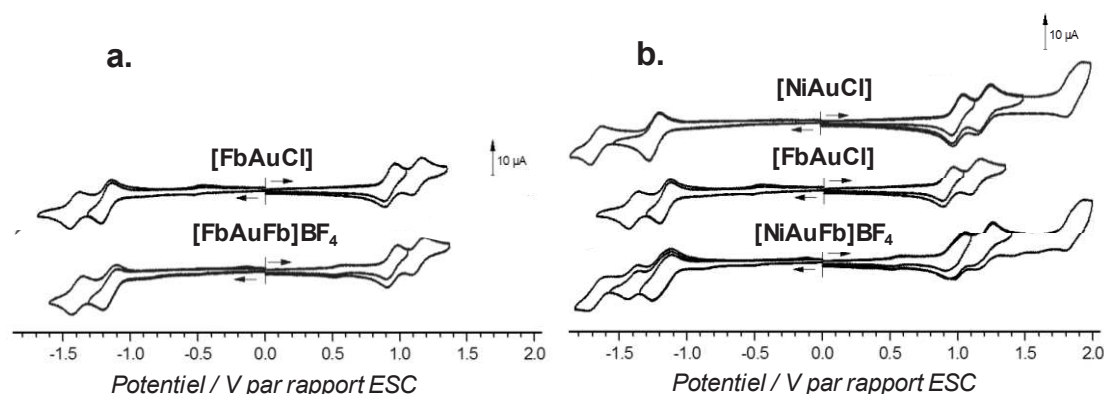


Figure 2. 11 a. Superposition des voltamogrammes des complexes **[FbAuCl]** et **[FbAuFb]BF₄** b. Superposition des voltamogrammes des complexes **[NiAuCl]**, **[FbAuCl]** et **[NiAuFb]BF₄**.

Composés	2 nd red. $E_{1/2}$ (ΔE_p)	1 st red. $E_{1/2}$ (ΔE_p)	1 st ox. $E_{1/2}$ (ΔE_p)	2 nd ox. $E_{1/2}$ (ΔE_p)	HOMO- LUMO gap _b
[FbAuCl]	-1,410 (70)	-1,18 (80)	+0,925 (80)	+1,13 (70)	2,105
[NiAuCl]	-1,660 (85)	-1,23 (80)	+1,015 (80)	+1,215 (90)	2,240
[FbAuFb]BF₄	-1,395 (80)	-1,15 (105)	+0,945 (80)	+1,14 (90)	2,094
[NiAuFb]BF₄	-1,400 (80)	-1,11/-1.255	+1,06/0.915	+1,26/1.11	~ 2,11

Tableau 2. 2 Les potentiels sont donnés en Volts par rapport à ECS (Electrode au Calomel Saturée) utilisée comme référence interne. Les ΔE sont donnés en mV. Vitesse de scans : 0,1 V/s. Sel de fond : 0,1 M de TBAPF₆. Pour **[NiAuCl]** une troisième vague d'oxydation à +1,94 V est visible et est attribuée à l'oxydation Ni(II) > Ni(III). Le même phénomène est visible pour **[NiAuFb]BF₄** à +1,85 V.

V.3 Étude par calculs DFT (Density Functional Theory)

Afin de rationaliser l'absence de communication électronique entre les porphyrines *via* le cation métallique assembleur au sein des complexes **[MAuM]BF₄**, des calculs DFT des orbitales moléculaires des complexes **[FbAuCl]** et **[FbAuFb]BF₄** ont été réalisés en collaboration avec le Pr. Pierre D. Harvey de l'Université de Sherbrooke (Canada). Les représentations des orbitales frontières des complexes sont illustrées dans la Figure 2.12 (a et b). Les orbitales HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) sont principalement localisées au niveau des systèmes π des porphyrines. Aucune contribution orbitale du NHC et de l'Au(I) au niveau des orbitales frontières n'est observée. Il n'y a donc pas recouvrement orbitalaire entre les deux porphyrines *via* le cation assembleur Au(I), et donc, aucune communication électronique entre les deux

chromophores. Ces données appuient les résultats expérimentaux obtenus par spectroscopie d'absorption UV-visible et par électrochimie.

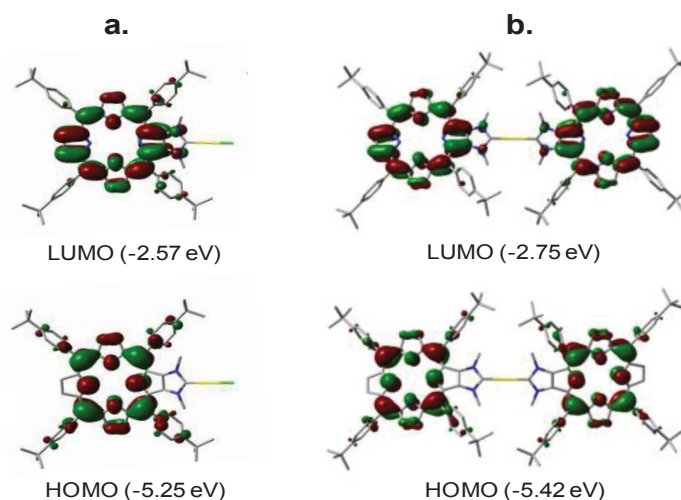


Figure 2. 12 Représentation des orbitales moléculaires frontières et de leur énergie correspondante pour a. [FbAuCl] et b. [FbAuFb]⁺.

VI Propriétés photophysiques des complexes [MAuCl] et [MAuM]BF₄

VI.1 Transfert d'énergie entre deux chromophores

De nombreux dimères de porphyrines où ces dernières sont liées de manières covalentes ou non covalentes sont reportées dans la littérature.^[6a, 48, 70] La synthèse de dimères comportant un donneur (en général, une porphyrine de Zn(II)) et un accepteur (en général, une porphyrine base libre) suscite un grand intérêt d'un point de vue fondamental car ils peuvent être étudiés en tant que composés modèles pour comprendre les processus de transferts d'énergie à l'état excité entre deux chromophores. La compréhension de ces mécanismes et des lois les régissant est également importante d'un point de vue applicatif pour la synthèse de matériaux photoactifs et de systèmes photosynthétiques artificiels. Généralement, deux mécanismes de transferts d'énergie sont admis entre deux chromophores à l'état singulet: le mécanisme de Dexter et le mécanisme de Förster. La vitesse globale de transfert d'énergie résulte souvent de la somme pondérée de ces deux mécanismes.

VI.1.1 Transfert d'énergie de type Dexter

Dans un système donneur-accepteur (D–A), le mécanisme de transfert d'énergie de type Dexter fait intervenir un double échange d'électrons simultanés entre le donneur à l'état excité singulet et l'accepteur se trouvant à l'état fondamental (Figure 2.13).^[71] Ce mécanisme s'effectue essentiellement au travers des liaisons. En conséquence, il est fortement dépendant du recouvrement orbitalaire entre le donneur et l'accepteur. Ce mécanisme a lieu pour des distance $d_{\text{donneur-accepteur}} \leq 10 \text{ \AA}$. Il est généralement rapide, de l'ordre de la femtoseconde (fs) et est calculé selon l'Equation (1).

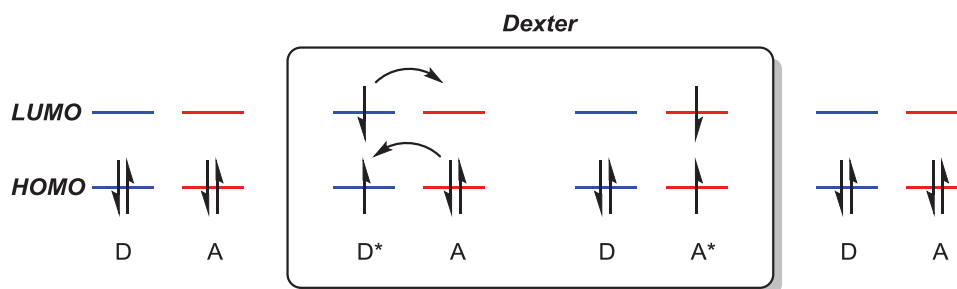


Figure 2. 13 Représentation schématique du transfert d'énergie de type Dexter entre deux chromophores (D = donneur, A = accepteur).

$$k_{ET(Dexter)} = KJ \cdot e^{\frac{-2R_{(D-A)}}{L}} \quad (1)$$

K = constante expérimentale
 J = Intégrale normalisée de recouvrement entre D et A
 $R_{(D-A)}$ = Distance D-A
 L = Somme des rayons de Van der Waals

VI.1.2 Transfert d'énergie de type Förster

Le mécanisme de transfert d'énergie de type Förster (ou FRET, Fluorescence Resonance Energy Transfert) est un mécanisme radiatif.^[72] Le donneur à l'état excité singulet, se désexcite de façon radiative par émission d'un photon. Ce même photon émis par le donneur est absorbé par l'accepteur le faisant passer à l'état excité singulet (Figure 2.14). Ce mécanisme ne nécessite pas de recouvrement orbitalaire entre le donneur et l'accepteur et peut se faire « à travers l'espace », ce qui permet d'avoir des distances entre donneur et accepteur plus longues ($d_{\text{donneur-accepteur}} \sim 10\text{-}100 \text{ \AA}$). L'accepteur excité avec un photon émis par le donneur rend ce mécanisme fortement dépendant de l'intégrale de recouvrement « J » entre le spectre de fluorescence du donneur et le spectre d'absorption de l'accepteur. Il est généralement plus lent, de l'ordre de la picoseconde (ps), et est calculé selon l'équation (2).

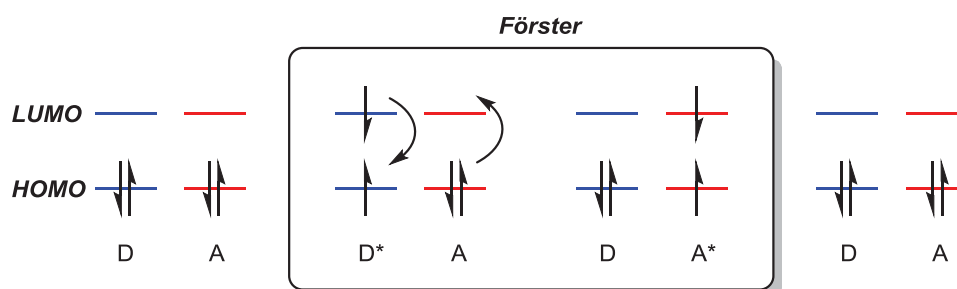


Figure 2. 14 Représentation schématique du transfert d'énergie de type Förster entre deux chromophores.

$$k_{(ET \text{ Förster})} = \frac{9000 \cdot \ln(10)}{128\pi^5 n^4 N \tau_D} * \frac{J \phi_D K^2}{R_{(D-A)}^6} \quad (2)$$

K^2 = Facteur d'orientation entre D et A
 ϕ_D = Rendement de Fluorescence de D
 τ_D = Durées de vie de fluorescence de D
 J = Intégrale normalisée de recouvrement entre D et A
 n = Indice de réfraction du solvant
 $\frac{9000 \cdot \ln(10)}{128\pi^5 n^4 N \tau_D}$ = Constante

VI.2 Étude de la vitesse de transfert d'énergie dans le complexe $[\text{ZnAuFb}]\text{BF}_4$

Le mécanisme de transfert d'énergie entre deux chromophores peut être étudié grâce à des mesures photophysiques. Ces travaux ont été effectués en collaboration avec le groupe du Pr. Pierre D. Harvey de l'Université de Sherbrooke (Canada). Les mesures ont été réalisées sur la dyade $[\text{ZnAuFb}]\text{BF}_4$ comportant une porphyrine de Zn(II) (jouant le rôle du donneur), et une porphyrine base libre (jouant le rôle d'accepteur). Il est donc possible d'étudier la vitesse du transfert d'énergie dans le dimère d'Au(I) hétéroleptique $[\text{ZnAuFb}]\text{BF}_4$ (Figure 2.15) et de la comparer avec d'autres systèmes reportés dans la littérature.

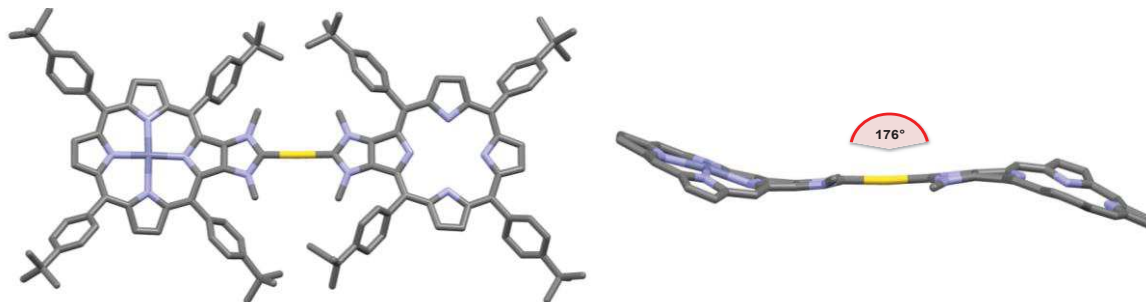


Figure 2. 15 Structure radiocristallographique du complexe hétéroleptique $[\text{ZnAuFb}]\text{BF}_4$ comme système Donneur-Accepteur.

VI.2.1 Les données photophysiques du complexe $[\text{ZnAuFb}]\text{BF}_4$

La Figure 2.16 montre les spectres d'absorption (noir), d'excitation (bleu) et de fluorescence (rouge) des complexes $[\text{FbAuFb}]\text{BF}_4$, $[\text{ZnAuZn}]\text{BF}_4$ et $[\text{ZnAuFb}]\text{BF}_4$ à 298 K (gauche) et 77 K (droite). Le complexe $[\text{FbAuFb}]\text{BF}_4$ (a) émet à $\lambda_{\text{em}}(298 \text{ K}) = 676 \text{ nm}$, tandis que le complexe $[\text{ZnAuZn}]\text{BF}_4$ (b) émet à $\lambda_{\text{em}}(298 \text{ K}) = 635 \text{ nm}$. Il y a donc un recouvrement spectral entre la bande d'émission de la porphyrine de Zn(II) et une bande d'absorption Q de la porphyrine base libre; la porphyrine de Zn(II) jouant donc le rôle du donneur. L'ensemble des durées de vies de fluorescence des sels d'imidazolium et des complexes d'Au(I) sont regroupés dans le Tableau 2.3. Les durées de vie de fluorescence des composés incorporant des porphyrines bases libres (4,08-5,85 ns) et des porphyrines de Zn(II) (0,47-0,57 ns) sont courts mais restent dans l'ordre de grandeur des durées de vie de fluorescence des porphyrines bases libres (10,6 ns pour **H₂TPP**) et des porphyrines de zinc (2,0 ns, **ZnTPP**).^[73] Les durées de vie de fluorescence ainsi que les rendements quantiques de fluorescence diminuent en passant des sels d'imidazolium aux complexes d'Au(I) correspondants. Ainsi, la durée de vie de fluorescence diminue de $\tau_{\text{F}} = 5,85$ à 4,08 ns en passant de l'imidazolium **Fb-I** au complexe d'Au(I) **[FbAuCl]**. Le rendement quantique de fluorescence chute également de $\phi_{\text{F}} = 22 \%$ à 3,8 %. Ceci est dû à la présence du complexe d'Au(I), responsable d'un effet « *d'atome lourd* » qui sera plus amplement détaillé dans le Chapitre 2. Cet effet dépeuple l'état excité singulet au profit de l'état triplet par croisement intersystème (NB : à l'état triplet, la molécule se désexcite de manière non radiative ou par phosphorescence, ce qui explique que des bandes d'émission (P) soient observées au-delà de 800 nm à 77K, voir Figure 2.16.b).^[2]

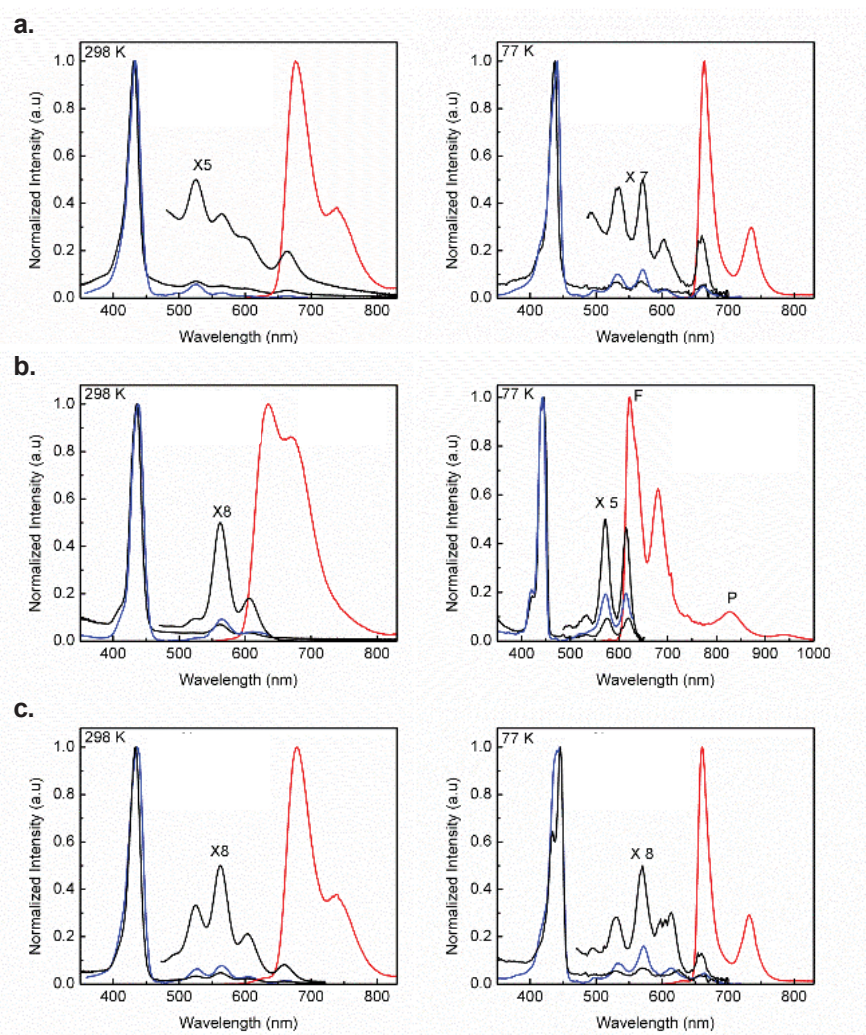


Figure 2. 16 Spectres d'émission de fluorescence à 298 K (gauche) et à 77 K (droite) des complexes : a. $[\text{FbAuFb}]\text{BF}_4$, b. $[\text{ZnAuZn}]\text{BF}_4$ et c. $[\text{ZnAuFb}]\text{BF}_4$. noir : absorption, bleu : excitation et rouge : émission.

Composés	$\phi_F(\%)$	298 K		77 K	
		$\lambda_{em} \text{ (nm)}$	$\tau_F \text{ (ns)}$	$\lambda_{em} \text{ (nm)}$	$\tau_F \text{ (ns)}$
FbI	22	[672]	$5,85 \pm 0,10$	[665]	$6,02 \pm 0,10$
[FbAuCl]	3,8	[665]	$4,08 \pm 0,03$	[665]	$4,96 \pm 0,03$
[FbAuFb]BF₄	1,9	[676]	$4,20 \pm 0,03$	[664]	$4,92 \pm 0,02$
ZnI	1,5	[637]	$0,57 \pm 0,10$	[633]	$0,88 \pm 0,10$
[ZnAuCl]	0,92	[630]	$0,41 \pm 0,02$	[630]	$0,31 \pm 0,02$
[ZnAuZn]BF₄	0,94	[635]	$0,47 \pm 0,01$	[622]	$0,36 \pm 0,02$
[ZnAuFb]BF₄	1,9	[676]	$0,12 \pm 0,02$	[676]	$0,18 \pm 0,01$

Tableau 2. 3 Données photophysiques obtenues pour les complexes d'Au(I). Longueur d'onde d'émission (λ_{em}), rendement quantique de fluorescence (ϕ_F) et durée de vie de fluorescence (τ_F) à 298 K et 77 K.

VI.2.2 Calcul de la vitesse du transfert d'énergie dans le complexe **[ZnAuFb]BF₄**

Après excitation du complexe **[ZnAuFb]BF₄** à λ_{ex} (298 K) = 430 nm, une émission de fluorescence est détectée à λ_{em} (298 K) = 676 nm. Cette longueur d'onde correspond à la longueur d'onde d'émission de la porphyrine base libre. Cette émission de la porphyrine base libre et sa faible durée de vie suggèrent la présence d'un transfert d'énergie de la porphyrine de Zn(II) vers la porphyrine base libre. Généralement, le transfert d'énergie « *total* » résulte de la somme des deux mécanismes, Dexter et Förster comme nous l'avons vu précédemment (Equation (3)).^[6a]

$$k_{ET}^{Total} = K_{ET}^{Dexter} + k_{ET}^{Förster} \quad (3)$$

Cependant, il a été démontré précédemment par analyse des spectres d'absorption UV-visible et par électrochimie qu'il n'y avait aucune communication électronique entre les deux porphyrines. De plus, la modélisation par calculs DFT a montré l'absence de recouvrement orbitalaire entre les deux porphyrines au sein de la dyade **[ZnAuFb]BF₄**. Ceci tend donc à éliminer la composante de transfert d'énergie par un mécanisme de type Dexter au profit d'un mécanisme de type Förster.^[48] Les mesures des durées de vie de fluorescence permettent de calculer la vitesse du transfert d'énergie selon l'Equation (4) (Tableau 2.3, valeurs en rouge). L'efficacité du transfert d'énergie peut être donnée par l'Equation (5) ci-dessous.

$$Efficacité = \left(\frac{\left(\left(\frac{1}{\tau_{f(D-A)}} \right) - \left(\frac{1}{\tau_{f(D-D)}} \right) \right)}{\left(\frac{1}{\tau_{f(D-A)}} \right)} \right) \quad (5)$$

$\tau_{f(D-A)}$ = Durée de vie de fluorescence de D en présence de A.

$\tau_{f(D-D)}$ = Durée de vie de fluorescence de D en l'absence de A.

Les valeurs des vitesses de transfert d'énergie au sein de la dyade **[ZnAuFb]BF₄** à 298 K et 77 K sont :

$$k_{ET}(S1, 298 K) = \left(\left(\frac{1}{0,12 \cdot 10^{-9}} \right) - \left(\frac{1}{0,47 \cdot 10^{-9}} \right) \right) = 6,36 \cdot 10^9 s^{-1} \text{ soit } \mathbf{157 ps} \text{ (efficacité 75\%)}$$

$$k_{ET}(S1, 77 K) = \left(\left(\frac{1}{0,18 \cdot 10^{-9}} \right) - \left(\frac{1}{0,36 \cdot 10^{-9}} \right) \right) = 2,71 \cdot 10^9 s^{-1} \text{ soit } \mathbf{368 ps} \text{ (efficacité 49\%)}$$

Le mécanisme de Förster dépend fortement de l'intégrale de recouvrement « *J* » entre la bande d'émission du donneur et la bande d'absorption de l'accepteur. Les spectres de la Figure 2.15 montrent des bandes d'absorption et d'émission plus fines à 77 K qu'à 298 K, ce qui en conséquence, diminue l'intégrale de recouvrement « *J* ». Ainsi, le transfert d'énergie à 77 K est moins efficace et plus lent qu'à 298 K.^[6a]

VI.2.3 Comparaison de la vitesse du transfert d'énergie dans le complexe $[\text{ZnAuFb}]\text{BF}_4$ à d'autres systèmes de la littérature

La Figure 2.17 présente un panel représentatif de systèmes donneur-accepteur issus de la littérature, associés à leur vitesse de transfert d'énergie à 298 K. Un système parmi les plus rapides étudiés à ce jour est celui de la paire spéciale du photosystème II, pour lequel la vitesse de transfert d'énergie est de l'ordre de 100 fs. Le complexe $[\text{ZnAuFb}]\text{BF}_4$ fait partie de la famille des dyades où le donneur et l'accepteur sont assemblés par des cations métalliques. Pour ce composé, la vitesse de transfert d'énergie à 298 K est de 157 ps, ce qui le place dans le même ordre de grandeur que la dyade précédemment reportée par Richeter *et al.* (160 ps) dans laquelle les chromophores sont reliés entre eux *via* un pont PdI_2 et où le transfert d'énergie opère également par un mécanisme de type Förster. Ceci tend à montrer la faible influence du cation métallique assembleur et des ligands spectateurs présents sur ce dernier sur la vitesse du transfert d'énergie.

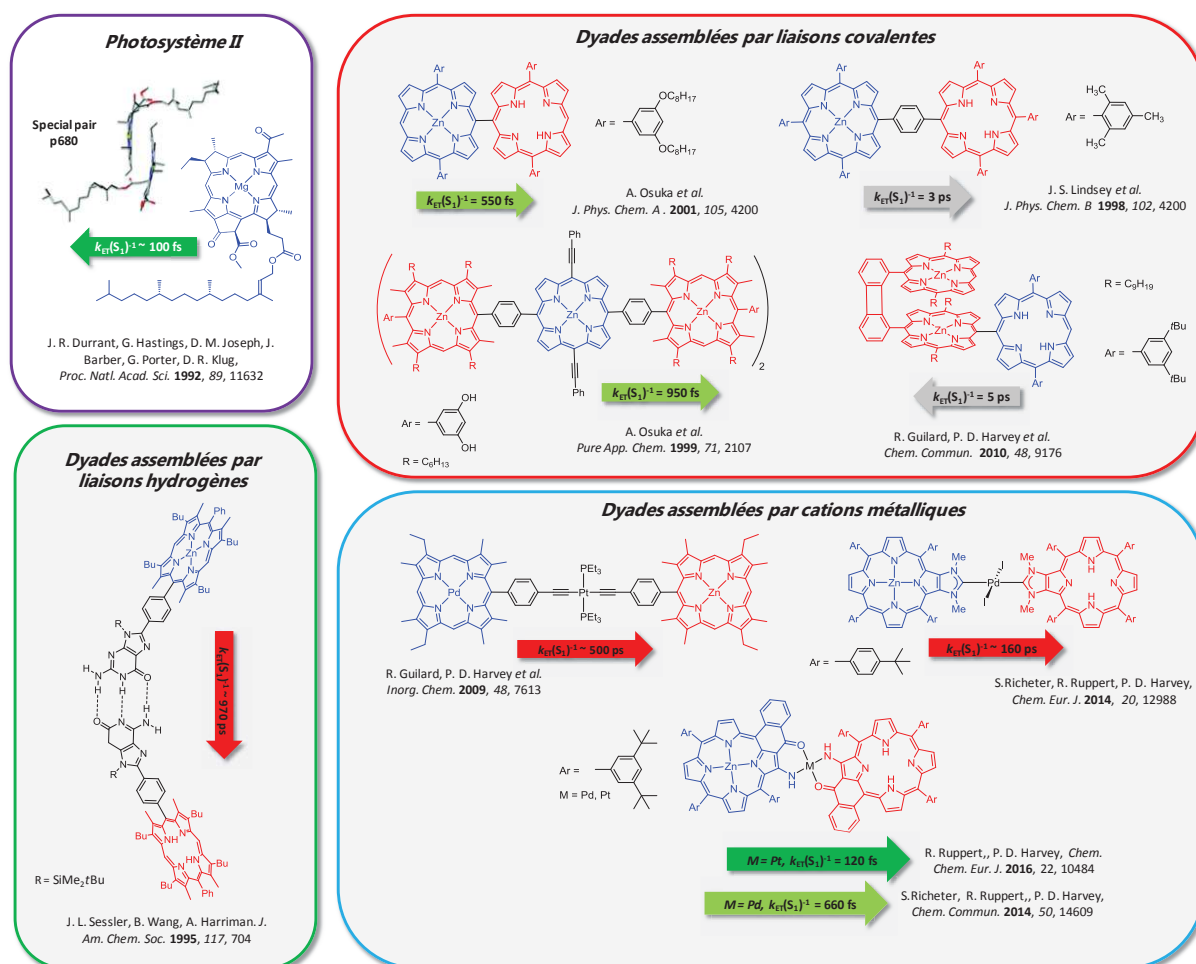


Figure 2. 17 Représentation de certains dimères de porphyrines de type donneur-accepteur et des vitesses de transfert d'énergie associées.

Cependant, ces résultats contrastent avec les systèmes précédemment reportés par Ruppert *et al.* dans lesquelles la nature du cation influence la vitesse de transfert d'énergie entre les deux chromophores passant de 660 fs avec le Pd à 120 fs avec le Pt (meilleur recouvrement orbitalaire pour ce dernier). Ces vitesses impressionnantes, presque 1000 fois plus rapides que celles des systèmes porphyrine-NHC peuvent s'expliquer par la présence de forts recouvrements orbitaux entre les deux porphyrines, permettant à un mécanisme de type Dexter (très rapide) d'opérer. Il semble donc que la vitesse de transfert d'énergie entre deux chromophores soit fortement dépendante de (i) la nature des ligands assembleurs sur la porphyrine et de la manière dont ils sont liés aux porphyrines, (ii) de l'existence de recouvrements orbitaux entre le donneur et l'accepteur, et (iii) de la nature du cation assembleur.

VII Conclusion

Les travaux décrits au début du Chapitre 2 ont permis d'accéder efficacement à des complexes d'Au(I) mono-(NHC) conjugués à plusieurs porphyrines de Ni(II), Zn(II) ou encore bases libres. Ces composés ont ensuite servi de précurseurs pour la synthèse de complexes bis-(NHC) homo- ou hétéroleptiques dans lesquels les porphyrines sont reliées entre elles par un atome d'Au(I). Cette étude a notamment révélé la possibilité de moduler la réactivité du NHC périphérique par déprotonation des NH internes de la porphyrine base libre. Les études par spectroscopie d'absorption UV-visible, par électrochimie, ou encore par calculs DFT ont clairement montré l'absence de communication électronique entre les deux porphyrines d'un dimère à l'état fondamental *via* le cation métallique assembleur Au(I). L'un de ces dimères, le complexe **[ZnAuFb]BF₄** a été utilisé pour étudier la vitesse du transfert d'énergie entre une porphyrine de Zn(II) (donneur) et une porphyrine base libre (accepteur). Il a été montré que le transfert d'énergie se fait uniquement par un mécanisme de type Förster en raison de l'absence de recouvrement orbitalaire entre le donneur et l'accepteur. Afin d'utiliser les complexes mono-(NHC) pour d'autres applications, le ligand chlorure de ces complexes peut être déplacé par d'autres ligands de type acétylures ou thiolates. Ces composés, fonctionnalisés par des biomolécules pourraient permettre d'utiliser les complexes mono-(NHC) d'Au(I) pour des applications biomédicales. La synthèse et l'évaluation des propriétés photodynamiques de ces complexes sur des cultures cellulaires font l'objet du Chapitre 3.

CHAPITRE 3

CHAPITRE 3 ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS PHOTODYNAMIQUES DES PORPHYRINES CONJUGUÉES A DES COMPLEXES DE CARBÈNES N-HÉTÉROCYCLIQUES D'OR(I)

I Introduction sur la thérapie photodynamique

I.1 Le principe de la thérapie photodynamique

Parmi les thérapies existantes pour traiter le cancer comme la chimiothérapie, la radiothérapie ou encore la chirurgie, la thérapie photodynamique (PDT – Photodynamic Therapy) apparait comme une méthode alternative prometteuse.^[2] Aujourd'hui, elle est utilisée pour traiter différents types de cancers comme les cancers du sein, de la prostate ou de la peau.^[74] La PDT se fonde sur l'utilisation d'un photosensibilisateur (PS), un composé photo-activable capable de générer des espèces réactives d'oxygène (ROS – Reactive Oxygen Species). Parmi ces ROS, l'espèce prédominante est l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) qui est responsable de la destruction des cellules tumorales par oxydation des biomolécules environnantes telles que les acides aminés, l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou encore, les lipides des membranes cellulaires.^[7] En conséquence, une réponse cytotoxique est observée dans les tissus irradiés contenant le PS qui peut aboutir à une nécrose et, idéalement, à une disparition de la tumeur (Figure 3.1).

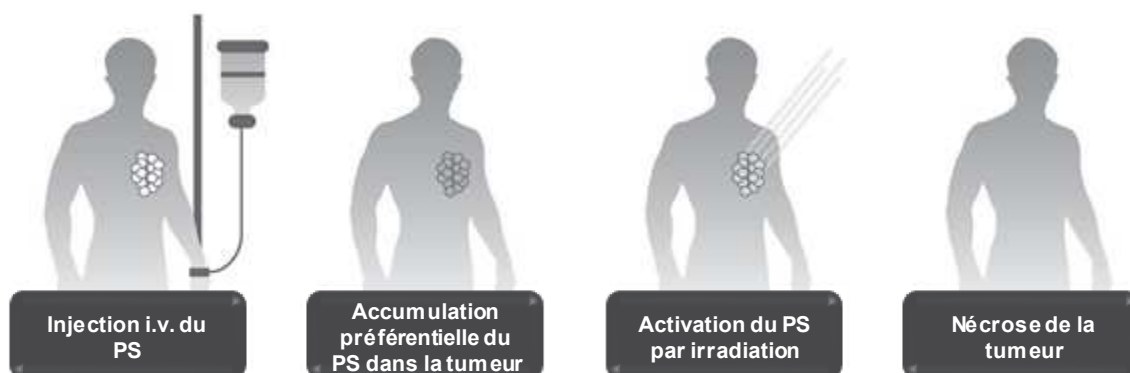


Figure 3. 1 Cycle clinique en quatre étapes d'un traitement d'une tumeur cancéreuse par thérapie photodynamique. Image issue de L'institut National du Cancer (<http://www.e-cancer.fr/>)

I.2 Propriétés et caractéristiques des photosensibilisateurs utilisés en thérapie photodynamique

La plupart des PS utilisés en PDT sont des composés macrocycliques comme les porphyrines (Photofrin®), les phthalocyanines (CGP55847®), les chlorines (PURPURINIMIDE 277®) ou encore, les bactériochlorines (TOOKAD®) (Figure 3.2). L'une de leurs caractéristiques principales est d'absorber la lumière dans le domaine du spectre UV-visible compris entre 600 et 800 nm appelé aussi fenêtre thérapeutique. En effet, la lumière rouge est une lumière peu énergétique, permettant d'éviter les mutations génétiques, et capable de pénétrer plus profondément dans les tissus (jusqu'à 3 mm).^[7] De manière générale, un bon PS possède les caractéristiques suivantes :

- Une absorption de la lumière dans la fenêtre thérapeutique ($\lambda > 600$ nm)
- Un bon rendement en $^1\text{O}_2$
- Une bonne solubilité en milieu biologique
- Une accumulation préférentielle dans les tissus tumoraux
- Une faible toxicité dans l'obscurité
- Une clairance rapide

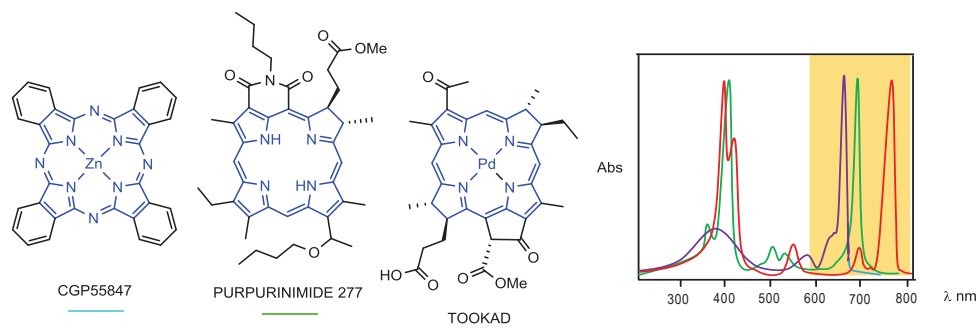


Figure 3. 2 Représentation de photosensibilisateurs commerciaux ou en phase clinique et de leurs spectres d'absorption UV-visible dans CHCl_3 .

I.3 Les processus photochimiques associés à la PDT

Le principe de fonctionnement de la PDT peut être décrit grâce au diagramme de Jablonski illustré dans la Figure 3.3. Après excitation du PS par irradiation lumineuse à une longueur d'onde adéquate, le PS passe de l'état fondamental (S_0) à l'état excité singulet (S_1). Il peut alors revenir à l'état fondamental par désexcitation non radiative ou par émission d'un photon : c'est la fluorescence. Dans certains cas, le PS peut passer de l'état excité singulet (S_1) à un état excité triplet (T_1) plus stable par croisement intersystème (Figure 3.3).

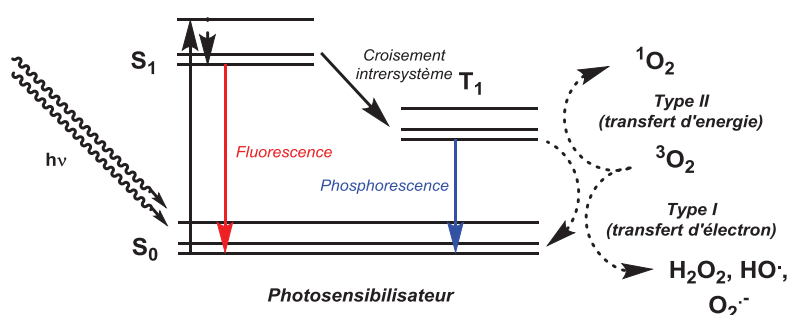


Figure 3. 3 Diagramme de Jablonski et réaction de type I et II rencontrées en PDT après activation du PS.

A partir de l'état excité triplet (T_1), le PS peut revenir à l'état fondamental par désexcitation non radiative ou par émission d'un photon : c'est la phosphorescence. En présence de dioxygène à l'état triplet ($^3\text{O}_2$), le PS* (S_1) peut réagir avec ce dernier selon deux processus de type I et II. Les réactions de type I impliquent des réactions de transfert d'électrons aboutissant à la formation de ROS (peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle, anion

superoxyde) qui sont de puissants oxydants des biomolécules environnantes et qui peuvent mener à la mort cellulaire. Les réactions de type II impliquent un transfert d'énergie du PS^* (S_1) vers 3O_2 qui devient alors de l'oxygène singulet (1O_2). Les ROS et l' 1O_2 sont de puissants oxydants des biomolécules environnantes qui peuvent aboutir à la mort de la cellule.^[7, 75] Les réactions de type I et II peuvent se produire simultanément. Cependant, les réactions photo-oxydatives de type II faisant intervenir l' 1O_2 sont prédominantes en PDT.^[7] Les phénomènes apoptotiques post-irradiation sont donc majoritairement liés à des réactions d'oxydation de biomolécules environnantes telles que les phospholipides membranaires, les acides aminés et/ou l'ADN.

II Étude de la génération d'oxygène singulet par le complexe d'Au(I) mono-(NHC) de type [MAuCl]

II.1 Effet d'atome lourd

Comme illustré dans le diagramme de Jablonski de la Figure 3.3, plus l'état triplet du PS est peuplé, plus il sera en mesure de générer de l' 1O_2 . Il est donc essentiel pour le PS de pouvoir passer de l'état excité singulet S_1 à l'état triplet T_1 par croisement intersystème. Cette transition, normalement interdite, peut devenir légèrement permise par couplage spin-orbite dont l'efficacité dépend de la présence d'atomes lourds dans la molécule. En effet, le couplage spin-orbite est grossièrement proportionnel à Z^4 , Z étant la charge du noyau. Les données photophysiques présentées dans le Chapitre 2 pour **Fb-I** et **[FbAuCl]** sont en accord avec un effet d'atome lourd. En effet, en passant de **Fb-I** à **[FbAuCl]**, il est possible d'observer une diminution du rendement quantique de fluorescence ($\Phi_F = 0,22$ et $0,038$) et de la durée de vie de fluorescence ($\tau_F(298\text{ K}) = 5,85 \pm 0,1\text{ ns}$ ($\lambda_{em} = 672\text{ nm}$) et $4,08 \pm 0,1\text{ ns}$ ($\lambda_{em} = 679\text{ nm}$)). Cet effet d'atome lourd observé sur **[FbAuCl]** a également été démontré par deux autres expériences présentées dans les deux paragraphes suivants et visant à déterminer la production d' 1O_2 .

II.2 Test d'oxydation du 1,3-diphénylisobenzofurane (DPBF)

En vue d'utiliser les composés précédents pour des applications en PDT, nous avons d'abord évalué leur aptitude à générer de l' 1O_2 sous irradiation et comparé leurs propriétés à celle d'un PS de référence tel que la 5,10,15,20-*meso*-tétraphénylporphyrine (**H₂TPP**, rendement quantique de production d' 1O_2 $\Phi_\Delta = 68\%$ dans le toluène).^[76] Le 1,3-diphénylisobenzofurane (DPBF, $\lambda_{max} = 415\text{ nm}$) a été utilisé comme piègeur d' 1O_2 . Le DPBF et l' 1O_2 réagissent ensemble selon une réaction de cycloaddition [4+2] de type Diels-Alder aboutissant à la formation d'un produit incolore, l'*o*-dibenzoylbenzène. Ainsi, la formation d' 1O_2 peut être indirectement évaluée en mesurant la diminution de l'absorbance du DPBF à $\lambda_{max} = 415\text{ nm}$ par spectroscopie d'absorption UV-visible. Dans la Figure 3.4 sont représentés les tracés de $\ln(A_0/A) = f(t)$ pour chaque PS, ainsi que le PS de référence **H₂TPP**. Toutes ces représentations graphiques sont linéaires, et donc en accord avec le fait que ce sont des réactions d'ordre 1. Ainsi, **Fb-I** et **[FbAuCl]** sont capables de générer de l' 1O_2 et d'oxyder le DPBF lorsqu'ils sont irradiés avec de la lumière visible ($\lambda_{exc} > 510\text{ nm}$, filtre = solution aqueuse

de $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). Les composés **H₂TPP** et **H₂TPP*t*Bu** produisent de l' $^1\text{O}_2$ dans les mêmes proportions. **Fb-I** apparaît comme étant un PS légèrement moins efficace que **H₂TPP** car son efficacité de production d' $^1\text{O}_2$ est environ de 85% de celle de **H₂TPP**. Le complexe d'Au(I) [**FbAuCl**] apparaît comme le PS le plus efficace comparé à **H₂TPP** et **Fb-I**. Ce résultat est en accord avec un effet d'atome lourd engendré par la présence du complexe d'Au(I) périphérique.

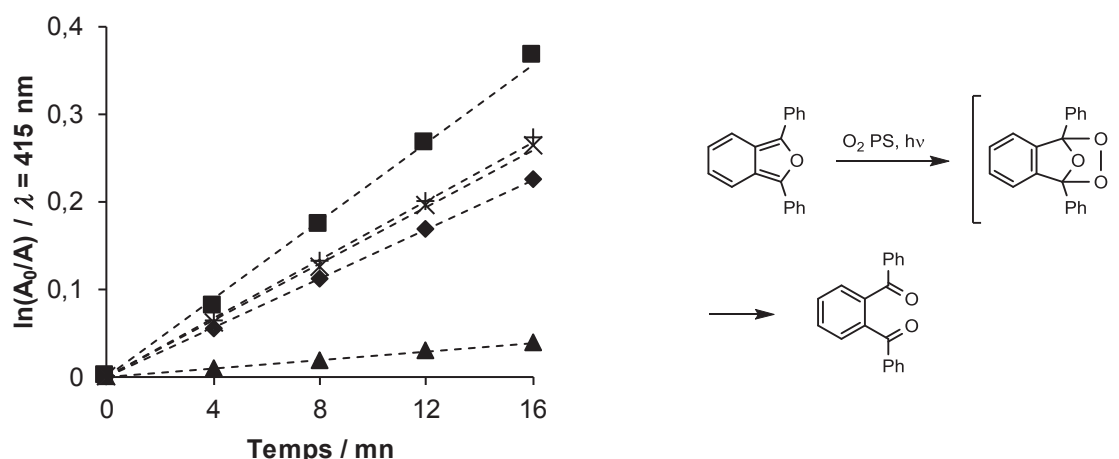


Figure 3. 4 Gauche : Résultats du test de photo-oxydation du DPBF dans le toluène. $\blacktriangle$: sans PS $\blacklozenge$: **Fb-I**, $\times$: **H₂TPP*t*Bu**, $+$: **H₂TPP** $\blacksquare$: [**FbAuCl**], (concentrations finales en PS et en DPBF de 1 et de 100 μM). Droite : Réaction de photo-oxydation du DPBF en présence d' $^1\text{O}_2$.

II.3 Test d'oxydation du cholestérol

Un autre moyen simple pour mesurer la génération d' $^1\text{O}_2$, et donc l'efficacité d'un PS, est d'effectuer le test d'oxydation du cholestérol. Ce dernier est décrit dans la Figure 3.5. Le cholestérol est mis en présence d'une quantité catalytique de PS (rapport molaire $n(\text{Cholestérol})/n(\text{PS}) = 200$) et le milieu est irradié ($\lambda > 510 \text{ nm}$) pendant 2h30. La comparaison des spectres RMN ^1H et l'intégration des signaux correspondants au cholestérol oxydé par rapport au cholestérol non oxydé permet de déduire le nombre de cycles catalytiques (TON – Turn Over Number). Ce TON ($n(\text{Cholestérol oxydé})/n(\text{PS})$) permet de quantifier et comparer la capacité des PS à générer de l' $^1\text{O}_2$. Plus ce dernier est élevé, plus le PS est efficace. Le tableau de la Figure 3.5 regroupe les différents TON obtenus par le test d'oxydation du cholestérol. **H₂TPP*t*Bu** a un TON de 11. On remarque que l'imidazolium **Fb-BF₄** et le complexe d'Au(I) [**FbAuCl**] possèdent des TON plus élevés que **H₂TPP*t*Bu**. Le TON plus élevé du complexe d'Au(I) [**FbAuCl**] peut être attribué à l'effet d'atome lourd précédemment décrit. Le TON du dimère [**FbAuFb**]**BF₄** est plus faible (TON = 10), mais cette valeur est à nuancer compte tenu de la faible solubilité de ce dernier dans le solvant utilisé (benzène- d_6). Comme attendu, les PS comportant des porphyrines de Ni(II) sont incapables de générer de l' $^1\text{O}_2$.

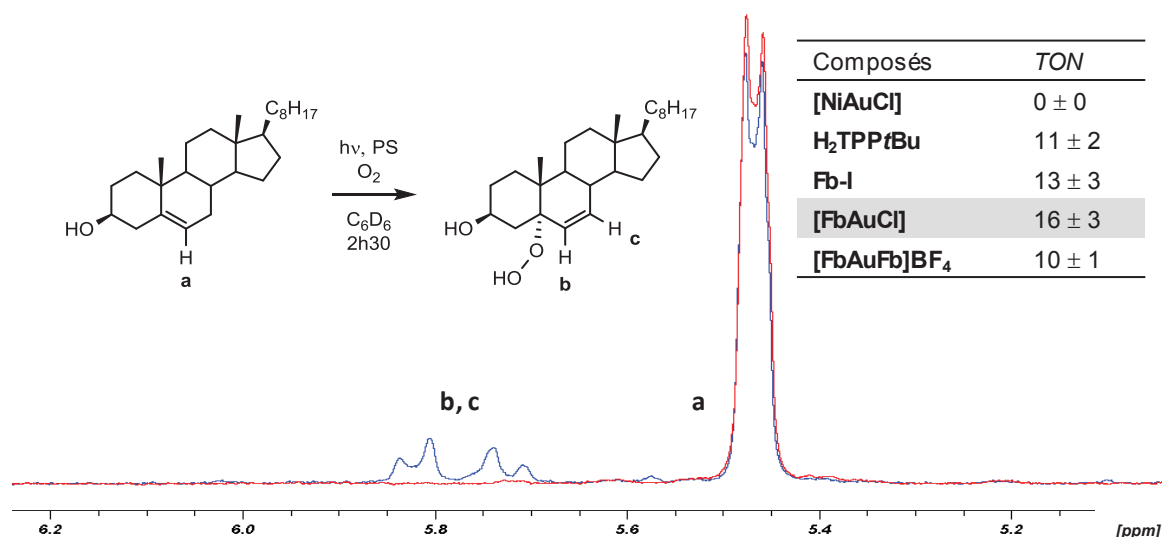


Figure 3. 5 Superposition des spectres RMN ¹H du cholestérol (rouge) et du cholestérol oxydé (bleu) et réaction d'oxydation du cholestérol. Droite : tableau regroupant les TON des différents composés.

Les deux tests de génération d'¹O₂ montrent tous deux la même tendance du complexe **[FbAuCl]** à être un meilleur PS que les autres composés, et ce grâce à l'effet d'atome lourd engendré par le complexe d'Au(I) périphérique. Ceci montre l'aptitude de ce dernier à être utilisé comme PS pour des applications en PDT.

III Synthèse de porphyrines glycosylées de type [MAuXcarbohyrate]

III.1 Introduction sur la vectorisation des photosensibilisateurs et objectifs du chapitre

L'un des défis qui s'ouvre à la PDT aujourd'hui, et peut-être le plus important, est celui du ciblage ou de la vectorisation des PS dans les tumeurs. Ce ciblage est nécessaire pour plusieurs raisons :

- Il facilite le traitement pour le patient qui peut s'exposer à la lumière sans risque.
- Il permet le traitement d'une zone ciblée, et évite ainsi les effets secondaires.
- Il permet une meilleure efficacité du traitement.

Cette vectorisation des PS au niveau des tumeurs peut se faire de différentes manières : (i) par encapsulation des PS dans des matrices (liposomes, nanoparticules, ...) en tirant avantage de l'effet EPR (EPR – Enhanced Permeability and Retention effect) et (ii) par fonctionnalisation des PS avec des molécules spécifiquement reconnues par les cellules cancéreuses comme des carbohydrates, par exemple (Figure 3.6). C'est cette dernière approche qui a été retenue dans le cadre de ce travail. Cette stratégie permet d'augmenter la solubilité des PS en milieu biologique et tire avantage du métabolisme particulier des cellules cancéreuses, connu également comme étant « *l'effet Warburg* ». Cet effet au niveau des

cellules cancéreuses est dû au fait que ces dernières ont une vitesse de glycolyse environ 200 fois plus élevées que les cellules normales du tissu d'origine (non cancéreuses). En conséquence, les cellules cancéreuses possèdent des besoins plus grands en énergie et, surexpriment des récepteurs aux carbohydrates à leurs surfaces, comme les récepteurs au mannose, au glucose, ou encore au galactose.^[77]

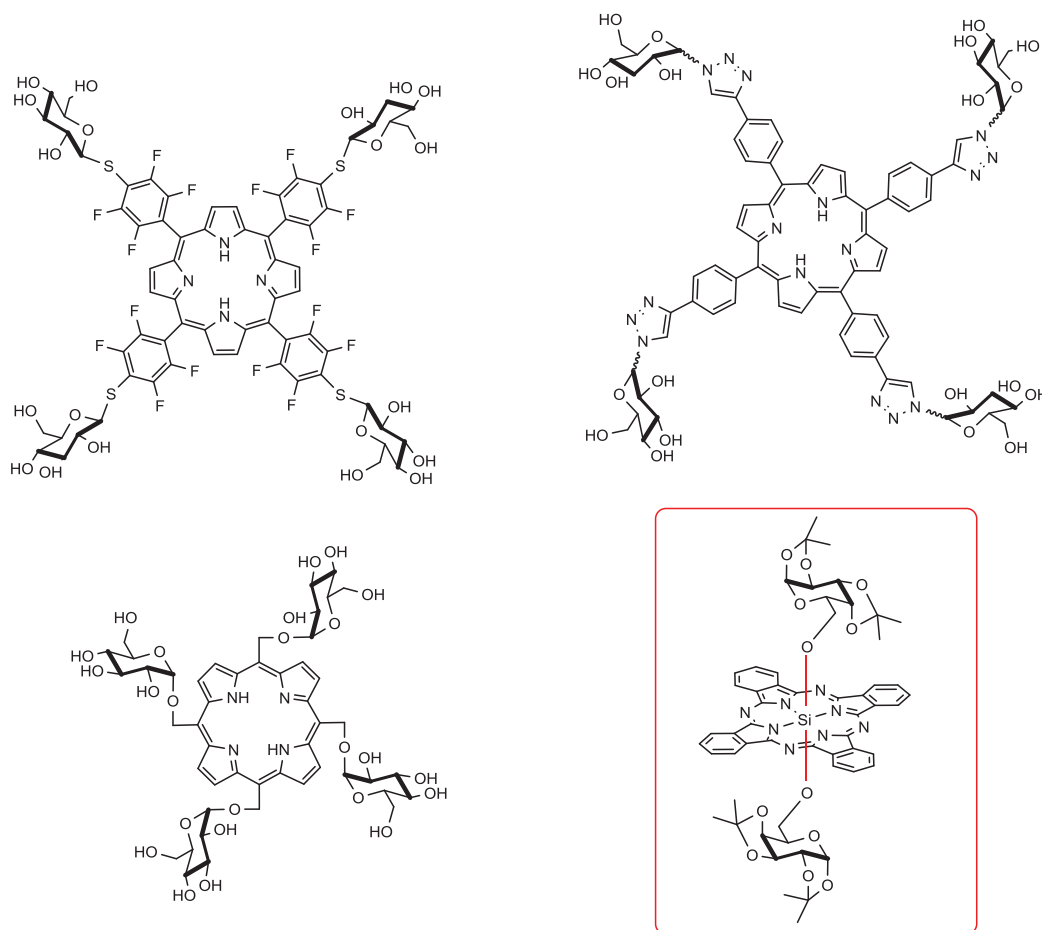


Figure 3. 6 Exemples de porphyrines et phthalocyanines glycosylées utilisées pour des tests PDT.^[77]

Le plus souvent, et ce pour des raisons synthétiques, les carbohydrates sont liés aux PS par des liaisons covalentes (Figure 3.6).^[77] Seuls quelques rares exemples montrent des carbohydrates liés au PS de façon non covalente par formation de liaisons de coordination avec le métal central : c'est le cas des phthalocyanines de Si(IV) comme celle décrite dans la Figure 3.6 (encadré rouge).^[78] Néanmoins, il n'existe pas dans la littérature d'exemples de PS comportant un complexe métallique périphérique permettant l'ancrage d'un carbohydrate par formation d'une liaison de coordination. L'utilisation d'un complexe métallique périphérique pourrait également offrir une diversité structurale supplémentaire comparé aux liaisons covalentes de par la variété des métaux de transitions, leur géométrie, leur nombre de coordination, ou encore leur degré d'oxydation. Les complexes carbéniques d'Au(I) de type **[MAuCl]** en tant que PS pour la PDT pourraient permettre une telle approche et être avantageux pour plusieurs raisons :

- Les NHCs constituent une classe de ligands utilisés dans de nombreuses applications allant de la catalyse aux applications biomédicales. Ils forment des liaisons métal-ligand fortes et stables avec des cations métalliques comme l'Au(I), évitant une dégradation trop rapide en milieu biologique (meilleure biodisponibilité).
- L'utilisation de l'Au(I) à la périphérie de la porphyrine pourrait permettre d'augmenter la production d' $^1\text{O}_2$ par effet d'atome lourd.
- La chimie organométallique des complexes de type $[(\text{NHC})\text{AuX}]$, très diversifiée, permet d'attacher des biomolécules pour la vectorisation des complexes par modification du ligand X qui peut être une biomolécule possédant un ligand acétylure ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}^-$) ou un ligand thiolate ($\text{R}-\text{S}^-$), par exemple.

L'objectif de ce Chapitre peut donc se résumer à la synthèse de composés comme ceux représentés dans la Figure 3.7. Le cation Au(I) joue le rôle de métal assembleur permettant de lier la porphyrine-NHC à une biomolécule de type mannopyranoside par une liaison de coordination $\text{Au}-\text{C}\equiv\text{C}$ (ligands acétylures) ou $\text{Au}-\text{S}$ (ligands thiolates). Le carbohydrate de la série α -D-mannopyranoside (Figure 3.7) a été choisi car la phototoxicité de ces PS sera évaluée sur des cellules de type MCF-7, cellules mutantes du cancer du sein surexprimant les récepteurs au mannose.^[79]

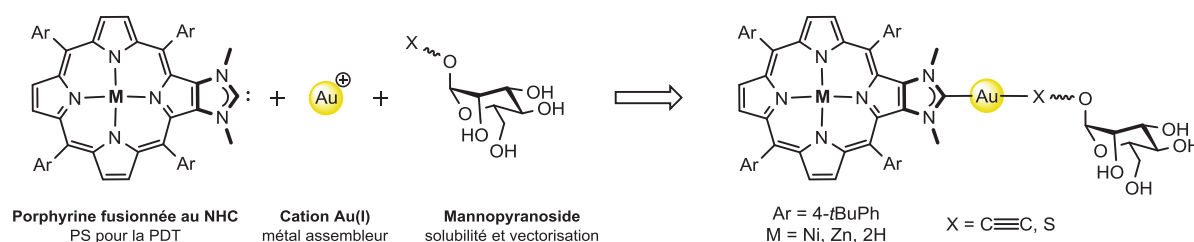


Figure 3. 7 Molécules cibles du Chapitre 3.

III.2 Synthèse de porphyrines glycosylées de type $[\text{MAuC}\equiv\text{Ccarbohydrate}]$

III.2.1 Introduction sur les complexes d'Au(I) mono-(NHC) acétylures

Dans le Chapitre 2, nous avons vu la possibilité de remplacer le ligand Cl^- des complexes d'Au(I) de type $[(\text{NHC})\text{AuCl}]$ par un autre ligand NHC, aboutissant à la formation de complexes cationiques homoleptiques $[(\text{NHC})^a\text{Au}(\text{NHC})^a]^+$ ou hétéroleptique $[(\text{NHC})^a\text{Au}(\text{NHC})^b]^+$. D'autres ligands peuvent être utilisés pour remplacer l'anion Cl^- dans la sphère de coordination de l'Au(I). C'est notamment le cas des ligands acétylures ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}^-$) qui permettent d'accéder à des complexes de types $[(\text{NHC})\text{Au}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}]$. Les ligands acétylures sont de bons ligands donneurs σ et sont très utilisés pour synthétiser des complexes d'Au(I) en vue d'applications biomédicales en tant que métallodrogues.^[80] Grâce à ce pouvoir donneur σ , la liaison $\text{Au}-\text{C}$ est relativement stable en milieux biologiques, ce qui permet d'augmenter la biodisponibilité des métallodrogues correspondantes.^[81] Quelques exemples de métallodrogues basées sur des complexes d'Au(I) incorporant des

ligands acétylures synthétisés par Ott *et al.* sont représentés dans la Figure 3.8. Le premier complexe d'Au(I) contenant un ligand phosphine et un ligand acétylure (Figure 3.8, à gauche) possède une $IC_{50} = 1 \mu M$ sur des cellules du cancer du sein de type MCF-7 (Inhibition Concentration 50 = concentration provoquant la mort de 50% des cellules).^[82] Le deuxième composé (Figure 3.8, milieu) possède un fluorophore de type coumarine directement lié au complexe. Ce fluorophore permet la localisation du complexe dans la cellule par imagerie confocale ce qui lui permet d'être utilisé comme agent théranostic (composé alliant à la fois thérapie et diagnostic). De plus, ce complexe bénéficie d'un effet d'atome lourd, ce qui augmente la durée de vie et l'intensité de sa phosphorescence (cf. paragraphe précédent) le rendant facilement détectable par imagerie confocale.^[51] Enfin, le dernier complexe présente une structure très simple, possédant des ligands azotés qui se protone en milieu biologique, ce qui a pour effet d'augmenter la solubilité du complexe en milieu biologique et permet le passage de certaines barrières physiologiques par diffusion passive.^[83]

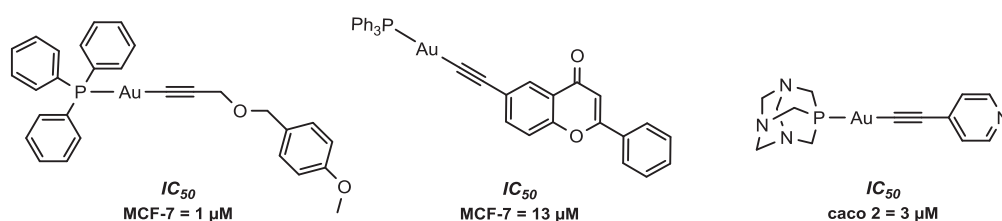


Figure 3. 8 Exemples de métallo-drogues utilisant un complexe d'Au(I) acétylure.^[51, 82-83]

Les méthodes conventionnelles de synthèse des complexes d'Au(I) acétylures sont décrites dans le Schéma 3.1. La première voie de synthèse développée par Che *et al.* consiste à faire réagir un complexe d'Au(I) avec un dérivé acétylénique protégé par une fonction de type triméthylsilyle en milieu basique.^[84] La base utilisée, NaOMe, permet la déprotection du groupement triméthylsilyle. L'acétylure formé *in situ* déplace le ligand Cl⁻ de la sphère de coordination de l'Au(I) pour former le complexe désiré. Pour contourner l'utilisation de dérivés acétyléniques protégés, une autre voie de synthèse encore plus simple utilisant des alcynes vrais a été développée par Lin *et al.* (Schéma 3.1).^[85] L'alcyne vrai est mis en réaction avec KOH afin de générer le ligand acétylure qui réagit à son tour avec le complexe d'Au(I). Cette réaction est souvent réalisée dans un solvant polaire comme le MeOH afin de solubiliser toutes les espèces chargées, y compris les bases minérales comme le KOH.

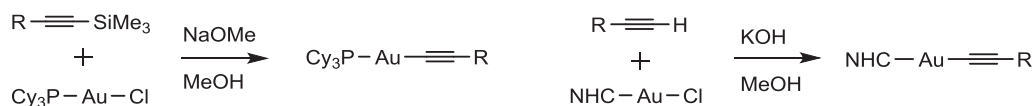


Schéma 3. 1 Schéma de synthèse des complexes d'Au(I) acétylures.^[84-85]

Dans le paragraphe suivant, la fonctionnalisation des complexes [MAuCl] par des ligands acétylures liés à des carbohydrates en vue d'applications en PDT est présentée.

III.2.2 Synthèse d'un complexe d'Au(I) mono-(NHC) acétylure : le composé modèle **[NiAuC≡CPh]**

Précédemment, nous avons vu que la voie de synthèse la plus simple pour obtenir des complexes de type $[(\text{NHC})-\text{Au}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}]$ était celle développée par Lin *et al.* Elle consiste en la réaction d'un complexe de type $[(\text{NHC})\text{AuCl}]$ avec un dérivé acétylénique en présence de KOH dans le MeOH à température ambiante. Le complexe **[NiAuCl]**, facile d'accès, et le phénylacétylène ont été choisis comme composés modèles pour les premiers essais. Le MeOH ne permettant pas de solubiliser **[NiAuCl]**, il a été remplacé par le THF, solvant polaire aprotique et particulièrement adapté aux conditions réactionnelles basiques. KOH n'étant que très partiellement soluble dans le THF, il a été ajouté au milieu réactionnel sous la forme d'une solution à 0,25 M dans le MeOH. Le complexe **[NiAuC≡CPh]** a été obtenu par réaction du complexe **[NiAuCl]** avec le phénylacétylène, en présence de 1,1 équivalent de base à température ambiante avec un rendement de 66% (Figure 3.9, haut). Il est à noter que ce complexe n'est pas chromatographiable et qu'il a été isolé par précipitation à l'aide d'un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ après évaporation du THF.

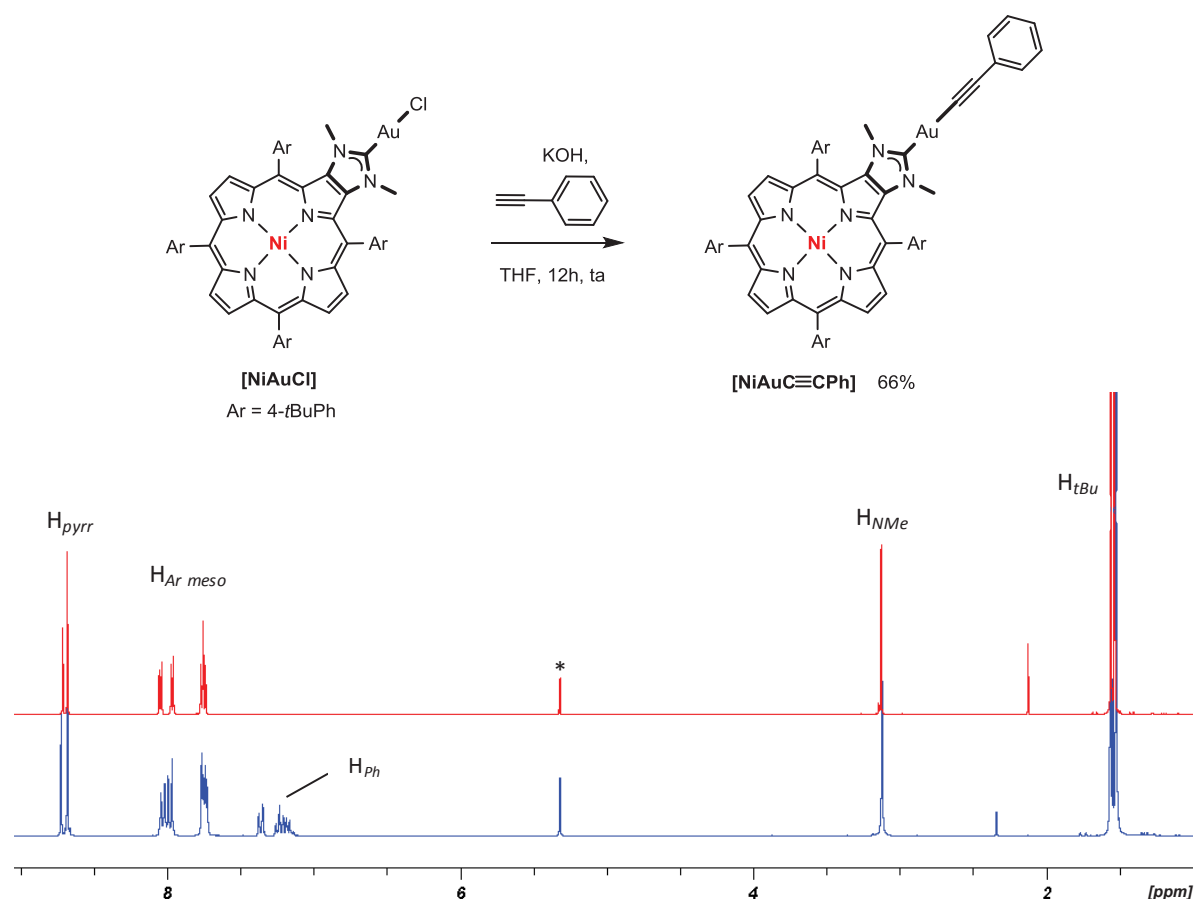


Figure 3. 9 Haut : synthèse du complexe **[NiAuC≡CPh]**. Bas : superposition des spectres RMN ^1H des composés **[NiAuCl]** (rouge) et **[NiAuC≡CPh]** (bleu) dans le CD_2Cl_2 à 298 K (300 MHz).

Le spectre de masse haute résolution HRMS-ESI⁺ du composé obtenu montre bien le pic moléculaire du complexe **[NiAuC≡CPh]** avec un rapport $m/z = 1620,4597$ Da (m/z calc. pour C₇₁H₆₉AuN₆Ni : 1260,4603 Da [M]⁺). La superposition des spectres RMN ¹H des complexes **[NiAuCl]** (rouge) et **[NiAuC≡CPh]** (bleu) est représentée dans la Figure 3.10. L'information principale vient de l'apparition de multiplets intégrant pour 5H entre $\delta = 7,35$ et 7,13 ppm correspondant aux protons aromatiques du groupement phényle. Ces informations sont à corrélérer avec celles du spectre RMN ¹³C{¹H} du complexe **[NiAuC≡CPh]** dans lequel six nouveaux signaux correspondant au ligand acétylure (Figure 3.10, ronds bleus et violets) sont observables. Les deux signaux violets à $\delta = 128,5$ et $\delta = 105,0$ ppm correspondent aux signaux des atomes de carbone *sp* de l'alcyne Au–C≡C et Au–C≡C, respectivement. Le carbone *sp* directement lié à l'Au(I) est le plus déblindé des deux, ce qui est en accord avec les déplacements chimiques reportés dans la littérature pour de tels complexes.^[86] Le signal du carbène est plus déblindé d'environ 16 ppm, en passant de $\delta = 182,3$ à $\delta = 198,7$ ppm, comportement caractéristique de ce type de complexes.^[82, 86a, 87] Finalement, l'analyse par spectroscopie infrarouge (ATR) révèle la présence d'une bande à $\nu = 2114$ cm⁻¹, caractéristique de la triple liaison C≡C.

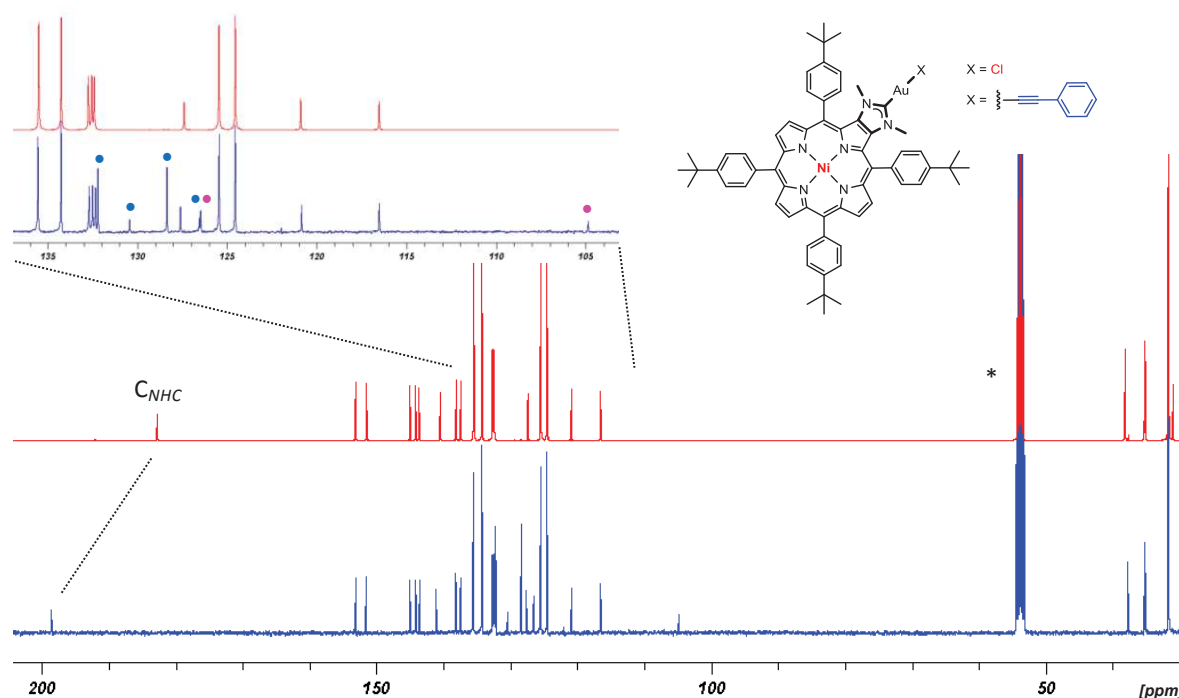


Figure 3. 10 Superposition des spectres RMN ¹³C{¹H} des complexes **[NiAuCl]** (rouge) et **[NiAuC≡CPh]** (bleu) dans CD₂Cl₂ à 298K (400 MHz).

La substitution du ligand Cl⁻ par un ligand acétylure générée *in situ* fonctionne donc dans les conditions employées. Dès lors, peut-on utiliser les mêmes conditions réactionnelles pour lier une biomolécule comportant une fonction acétylénique sur les complexes d'Au(I) de type **[MAuCl]** ?

III.2.3 Synthèse de complexes d'Au(I) mono-(NHC) acétylure de type **[MAuC≡CMan]**

Pour cette synthèse, les premiers essais ont été réalisés à l'aide du 2-propyn-1-yl α -D-mannopyranoside synthétisé par le Dr. Khaled El Cheick et le Pr. Alain Morère du Laboratoire de Glyco- et Nano-Vecteurs pour le Ciblage Thérapeutique de l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) de Montpellier. Ce mannopyranoside est facilement synthétisable en deux étapes en partant du tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside : (i) glycosilation du tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside avec l'alcool propargylique et (ii) déprotection des groupements acétate par méthanolyse.^[88] Ainsi, le complexe **[NiAuC≡CMan]** a été obtenu par réaction de **[NiAuCl]** avec le 2-propyn-1-yl α -D-mannopyranoside à l'aide de KOH dans un mélange THF/MeOH avec un bon rendement de 60% (Schéma 3.2). Le complexe **[NiAuC≡CMan]** a été purifié par précipitation avec un mélange CH₂Cl₂/*n*-hexane après évaporation des solvants. L'analyse par spectrométrie de masse MALDI-TOF⁺ montre clairement le pic moléculaire du produit à un rapport $m/z = 1376,5$ Da (calc. pour C₇₂H₇₇AuN₆NiO₆ : 1376,49 Da [M]⁺). De plus, plusieurs signaux appartenant aux motifs mannopyranoside sont observables dans le spectre RMN ¹H de **[NiAuC≡CMan]**. C'est notamment le cas du proton anomérique observé à un déplacement chimique très déblindé de $\delta = 5,06$ ppm, caractéristique de ce genre de composés.^[89] Les multiplets observés entre $\delta = 2,72$ et 4,49 ppm sont caractéristiques des protons du cycle mannopyranoside et de ses fonctions hydroxyles.

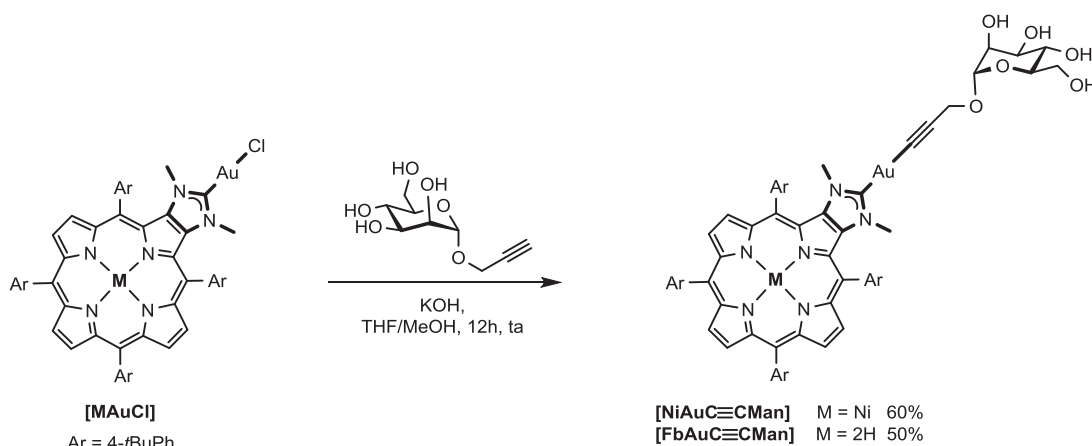


Schéma 3. 2 Synthèse des complexes **[MAuC≡CMan]**.

Les mêmes conditions réactionnelles ont été utilisées pour la synthèse du complexe **[FbAuC≡CMan]** qui a été obtenu avec un rendement de 50%. Cependant, après précipitation, le spectre RMN ¹H montre la présence d'un mélange du complexe **[FbAuC≡CMan]** désiré et du complexe de départ **[FbAuCl]**. Or, les complexes acétylures d'Au(I) se décomposent sur gel de silice, rendant ce mélange inséparable par colonne chromatographique. Plusieurs autres essais de purifications par précipitation n'ont pas permis de débarrasser le complexe **[FbAuC≡CMan]** du produit de départ. En conséquence, une autre stratégie de conjugaison des carbohydrates à l'aide de la chimie des thiolates a été envisagée.

III.3 Synthèse de porphyrines glycosylées de type [MAuScarbohydrate]

III.3.1 Introduction sur les complexes d'Au(I) mono-(NHC) thiolates

Le cation Au(I) se lie très facilement à l'anion thiolate, tous deux étant respectivement un cation et un anion mou, selon la théorie HSAB.^[55] L'Au(I) est donc un cation thiophilique, et de nombreux exemples de la littérature montrent l'utilisation de complexes de type [(NHC)–Au–S–Carbohydrate] pour la vectorisation de métallo-drogues (Figure 3.11).^[51, 90] Historiquement, la première métallo-droque d'Au(I) comportant un ligand thiolate est l'Auranofine® utilisée pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Le motif thioglucose lié à l'Au(I) permet d'augmenter sa solubilité en milieu biologique et sa biodistribution dans l'organisme. Plus tard, des études ont montré que les complexes NHC d'Au(I) possédaient une activité anticancéreuse par inhibition d'une enzyme mitochondriale surexprimée : la thiorédoxine réductase. Tacke *et al.* ont donc tiré avantage de la chimie des thiolates pour vectoriser un complexe NHC d'Au(I) en liant un thioglucose à l'Au(I).^[91] En se basant sur le même modèle, Casini *et al.*^[51] ont également vectorisé un ligand NHC possédant un fluorophore de type coumarine permettant sa localisation cellulaire par imagerie confocale.

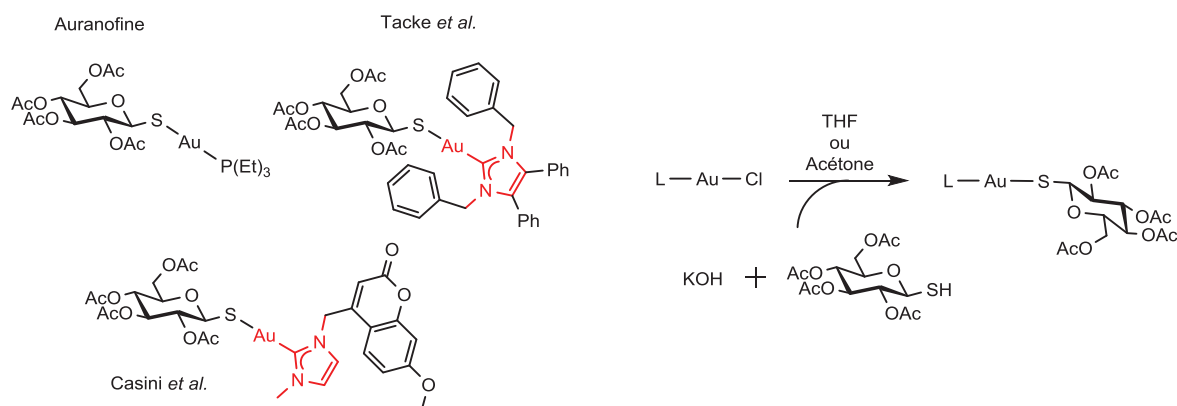


Figure 3. 11 Exemples de complexes d'Au(I) mono-(NHC) thiolate et de leurs conditions de synthèse.

La synthèse des complexes de type [(NHC)–Au–S–carbohydrate] s'effectue généralement en deux temps. Le thiolate est tout d'abord formé en milieu basique, puis il est ensuite ajouté à une solution du complexe d'Au(I) pour substituer le ligand Cl⁻. Afin d'étudier la réactivité des complexes [MAuCl] avec les ligands thiolates, la synthèse de composés modèles a été entreprise et fait l'objet du prochain paragraphe.

III.3.2 Synthèse de complexes d'Au(I) mono-(NHC) thiolate : les composés modèles [MAuSCH₂CH₂OH]

La synthèse de ces complexes d'Au(I) de type [MAuScarbohydrate] s'inspire des conditions développées et reportées par Casini *et al.* Ainsi, les complexes [MAuSCH₂CH₂OH] ont été synthétisés par réaction des complexes [MAuCl] correspondant avec le mercaptoéthanol préalablement déprotoné à l'aide de KO^tBu. Les deux complexes

[NiAuSCH₂CH₂OH] et **[FbAuSCH₂CH₂OH]** ont été obtenus avec de très bons rendements respectifs de 70 et 87% (Figure 3.12, haut). La réaction se déroule en deux étapes successives : (i) formation du thiolate par déprotonation du mercaptoéthanol à l'aide de KO^tBu dans le MeOH; (ii) ajout goutte à goutte de ce thiolate à une solution de complexe **[MAuCl]** dans le THF à 0°C. Cette synthèse s'effectue sous atmosphère inerte afin d'éviter la formation de ponts disulfures entre deux molécules de mercaptoéthanol. Après plusieurs essais, ces produits se sont avérés non purifiables par chromatographie sur gel de silice et ont donc été purifiés par précipitation à l'aide d'un mélange CH₂Cl₂/*n*-hexane/MeOH. L'analyse par spectroscopie RMN ¹H montre bien l'apparition des signaux dus au bras mercaptoéthanol entre $\delta = 2,5$ et 3,5 ppm dans le spectre de **[NiAuSCH₂CH₂OH]**, par exemple (Figure 3.12, bas). Par spectroscopie RMN ¹³C{¹H}, le signal du carbène est plus déblindé de ~12 ppm et apparaît à $\delta = 194,9$ ppm, déplacement chimique caractéristique des complexes [(NHC)–Au–SR].^[51, 92] Par spectrométrie de masse (MALDI-TOF, ESI ou EI), il n'a pas été possible de mettre en évidence les pics moléculaires associés aux complexes **[MAuSCH₂CH₂OH]**.

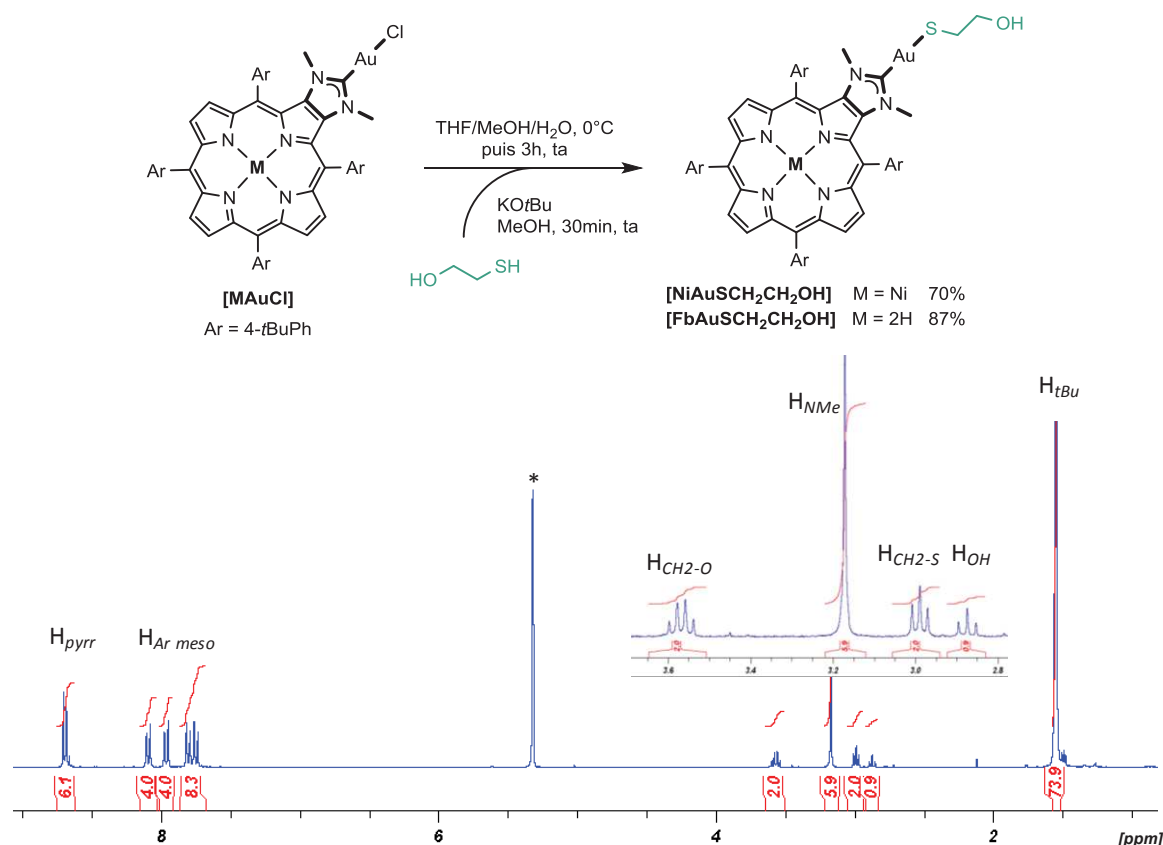


Figure 3. 12 Haut : synthèse des complexes **[MAuCH₂CH₂OH]** ; Bas : spectre RMN ¹H du complexe **[NiAuCH₂CH₂OH]** dans le CD₂Cl₂ à 298 K (300 MHz).

Pour pallier le problème d'analyse par spectrométrie de masse, nous avons utilisé la spectroscopie RMN 2D ¹H DOSY. Comme vu précédemment, cette technique permet la mesure d'un coefficient de diffusion d'une molécule dans un solvant donné à une température donnée. Considérons l'exemple du complexe **[NiAuSCH₂CH₂OH]** dont le spectre d'analyse

DOSY est représenté dans la Figure 3.13. Il apparaît de façon claire que les protons associés au bras mercaptoéthanol diffusent à la même vitesse que ceux des protons de la porphyrine. Tous ces protons appartiennent donc à la même molécule, ce qui démontre la formation du complexe $[\text{NiAuSCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]$.

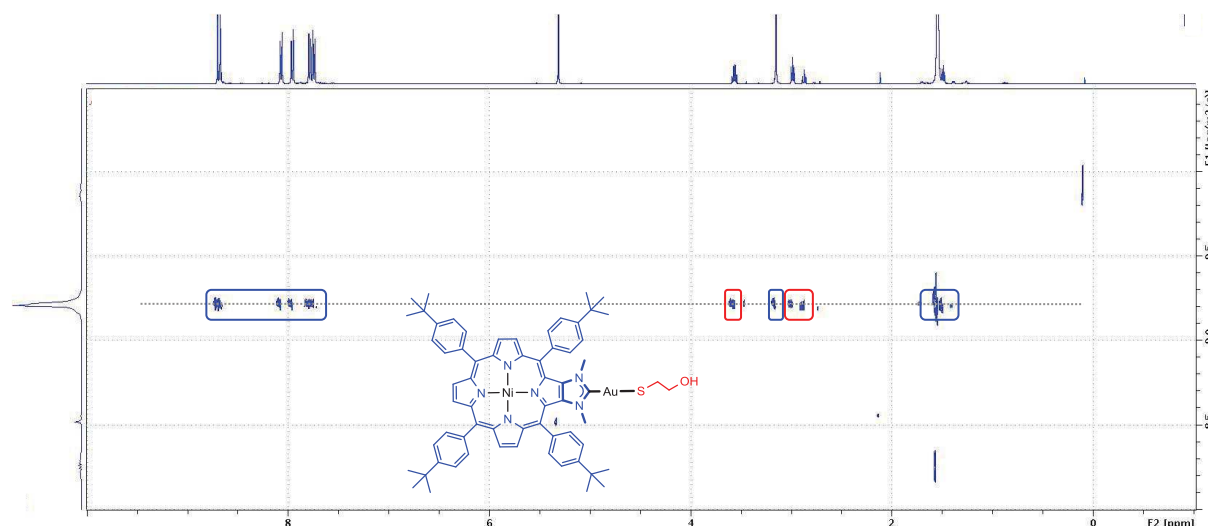


Figure 3. 13 Spectre RMN 2D ^1H DOSY du complexe $[\text{NiAuCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]$ dans le CD_2Cl_2 à 298 K (400 MHz).

L'utilisation de ces ligands thiolates permet donc de substituer le ligand Cl^- de la sphère de coordination de l' Au(I) . De plus, contrairement aux ligands acétylures, les conditions réactionnelles employées sont compatibles avec les porphyrines métallées et les porphyrines bases libres. La prochaine étape consiste donc à synthétiser un carbohydrate de la série D-mannose comportant une fonction thiol.

III.3.3 Synthèse des complexes d' Au(I) mono-(NHC) thiolate de type $[\text{MAuSMan}]$

Comme expliqué plus tôt dans ce chapitre, et ce à des fins de vectorisation des PS synthétisées, nous avons focalisé notre attention sur un carbohydrate de la série D-mannose. En collaboration avec le Dr. Khaled El Cheick et le Pr. Alain Morère, le choix de ce carbohydrate s'est arrêté sur le 2-[2-(2-thioéthoxy)éthoxy]éthyl- α -D-mannopyranoside **Man-SH** (Schéma 3.3). Ce dernier possède des fonctions hydroxyles non protégées qui permettent d'augmenter la solubilité du PS en milieu biologique. Le bras espaceur triéthylèneglycol permet d'éloigner le motif mannopyranoside (carbohydrate reconnu par les récepteurs) de la porphyrine (PS). Le dérivé de mannose **Man-SH** a été obtenu en quatre étapes en partant du tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside **8** (Schéma 3.3). Une réaction de glycosidation à l'aide de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et de triéthylène glycol a permis d'obtenir uniquement l'anomère α -D de **9** avec un rendement de 66%. La réaction de Mitsunobu à l'aide de PPh_3 et de CBr_4 permet d'obtenir **10** possédant une liaison C-Br en bout de chaîne du bras éthylène glycol avec un très bon rendement de 78%. Par la suite, **11** a été synthétisé par substitution du brome ($\text{S}_\text{N}2$) à l'aide

de NaSAc dans le DMF. Enfin, une étape finale de méthanolyse des groupements acétates permet d'obtenir **Man-SH** avec un excellent rendement de 93%.

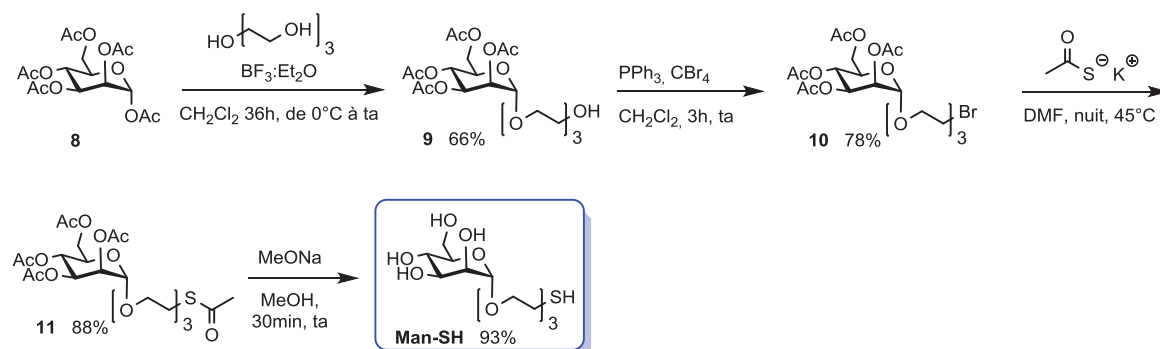


Schéma 3. 3 Synthèse de **Man-SH** par le Dr. Kahled El Cheick de l'IBMM.

En respectant les conditions mises au point pour la synthèse des composés modèles, les complexes **[MAuSMan]** ont été synthétisés par réaction des complexes **[MAuCl]** correspondants avec **Man-SH** en milieu basique avec d'excellents rendements allant de 90 à 98% (Schéma 3.4). La réaction se fait en deux étapes successives : (i) formation du thiolate par déprotonation de la fonction thiol de **ManSH** à l'aide de **KOtBu** dans un mélange **MeOH/H₂O**; (ii) ajout goutte à goutte de ce thiolate à une solution de complexe **[MAuCl]** dans le THF à 0°C. Ces complexes se sont montrés également non purifiables sur gel de silice et ont donc été isolés par précipitation à l'aide d'un mélange **CH₂Cl₂/*n*-hexane** après évaporation des solvants.

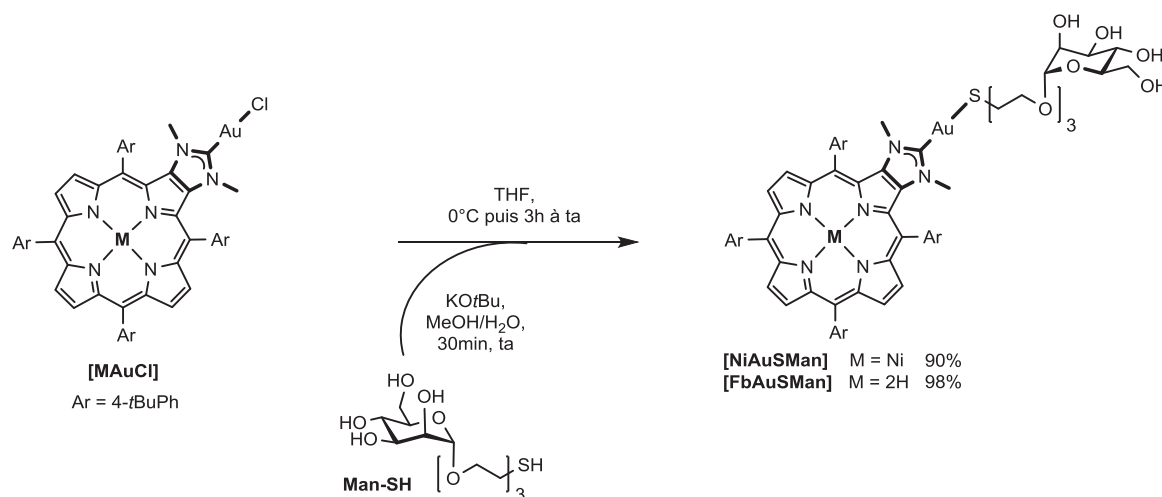


Schéma 3. 4 Synthèse des complexes **[MAuSMan]**.

Tout comme les composés modèles synthétisés précédemment, l'analyse par spectrométrie de masse ne permet pas d'observer les pics moléculaires de ces composés. C'est pourquoi nous proposons par la suite, une analyse détaillée par spectroscopie RMN.

Ce paragraphe expose la caractérisation des complexes synthétisés dans le paragraphe précédent par spectroscopie RMN ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ et ^1H DOSY 2D. Toutes les discussions concernant les analyses RMN sont décrites pour le composé **[FbAuSMan]** présenté comme modèle. L'ensemble de ces observations sont également valables pour le complexe **[NiAuSMan]**. L'analyse du spectre RMN ^1H du composé **[FbAuSMan]** comporte plusieurs zones, dont certaines permettent de confirmer la présence du mannose (Figure 3.14).



- 72

- Entre $\delta = -2$ et -4 ppm. Zone dans laquelle apparaît le singulet correspondant aux protons NH internes de la porphyrine base libre à $\delta = -3,02$ ppm.

L'analyse par spectroscopie RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ du complexe **[FbAuSMan]** montre la présence du carbène à $\delta = 192,6$ ppm. Ce déplacement chimique du carbène, très déblindé, est caractéristique des complexes de type $[(\text{NHC})-\text{Au}-\text{SR}]$. Le signal caractéristique du carbone anomère du mannose à $\delta = 100,0$ ppm est également visible, ainsi que l'ensemble des carbones du cycle à six chaînons et de la chaîne triéthylène glycol entre $\delta = 80$ et 50 ppm. Ces analyses par spectroscopie RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ tendent à confirmer que le mannose est bien lié à la porphyrine base libre par l'établissement d'un complexe d'Au(I) thiolate. Pour en être certain, une analyse par spectroscopie RMN 2D, ^1H DOSY a été réalisée sur le complexe **[FbAuSMan]**. Le spectre RMN ^1H 2D DOSY du complexe **[FbAuSMan]** est présenté dans la Figure 3.15. Les signaux associés aux protons du mannose (bras triéthylène glycol, fonctions hydroxyles, cycle mannopyranoside, encadrés en rouge sur le spectre) diffusent à la même vitesse que les signaux de la porphyrine (encadrés en bleu), et appartiennent donc à une seule et même molécule : **[FbAuSMan]**. De plus, **[FbAuSMan]** possède un coefficient de diffusion de $D_{(\text{CD}_2\text{C}_2, 298\text{K})} = 9,19 \times 10^{-11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, plus petit que **[FbAuCl]** et **Man-SH** avec des coefficients de diffusion respectifs de $D_{(\text{CD}_2\text{C}_2, 298\text{K})} = 1,6 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, et $D_{(\text{CD}_2\text{C}_2, 298\text{K})} = 1,93 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, confirmant le plus grand rayon hydrodynamique de **[FbAuSMan]**. La RMN 2D ^1H DOSY constitue donc une technique alternative efficace pour la caractérisation de ces composés.

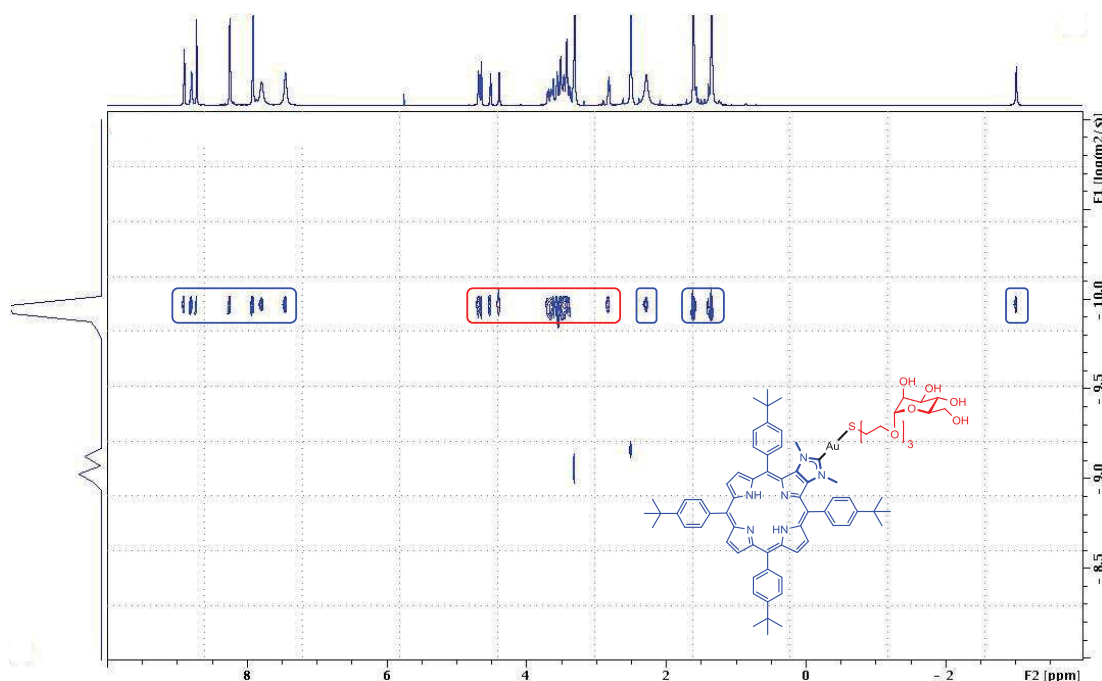


Figure 3. 15 Spectre RMN 2D ^1H DOSY du complexe **[FbAuSMan]** dans le $\text{DMSO}-d_6$ à 298 K (600 MHz).

Afin de comprendre pourquoi certains signaux de la porphyrine apparaissent sous la forme de singulets larges dans le spectre RMN ^1H de **[FbAuSMan]**, une étude par spectroscopie RMN ^1H en température variable a été effectuée. La Figure 3.16 représente la superposition des spectres RMN ^1H du complexe **[FbAuSMan]** dans le $\text{DMSO}-d_6$ à plusieurs

températures s'échelonnant de 298 à 378 K. Plus la température augmente, plus la résolution du spectre augmente, rendant les doublets des protons aromatiques visibles au lieu de larges singlets. Après chauffage, le spectre de retour à 298 K est identique au spectre initial, prouvant le caractère dynamique de ce phénomène, ainsi que la stabilité du complexe jusqu'à 378 K.

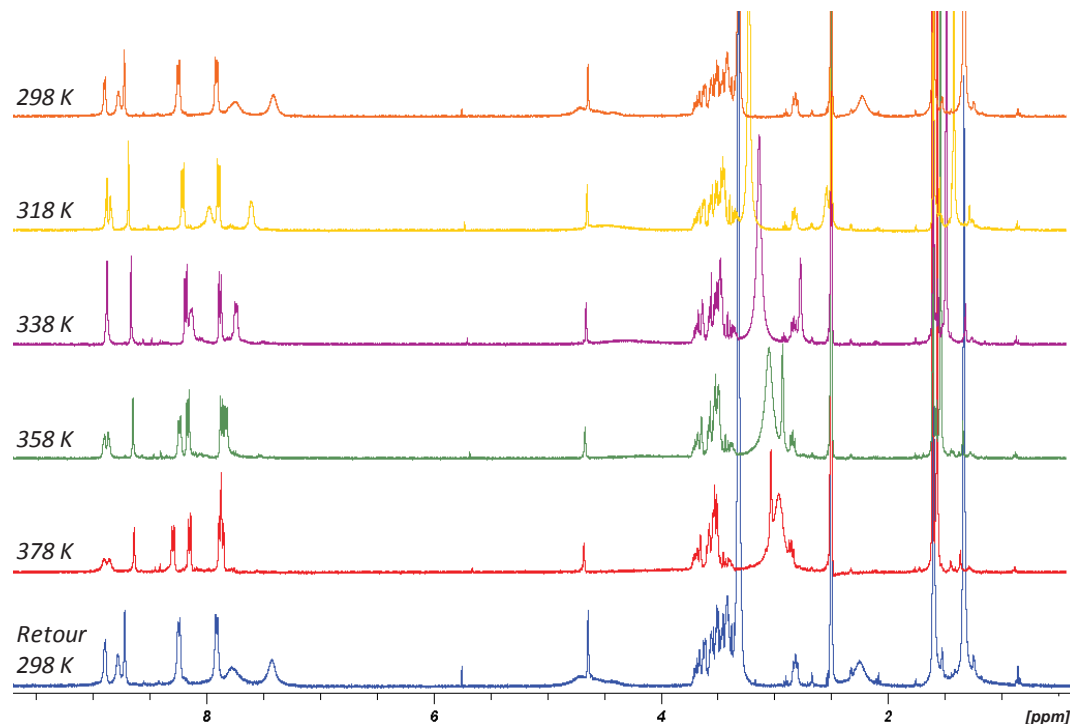


Figure 3. 16 Superposition des spectres RMN ^1H de **[FbAuSMan]** à différentes températures dans le $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz).

III.4 Stabilité des complexes d'Au(I) mono-(NHC) thiolate **[MAuSMan]** sous irradiation lumineuse

L'efficacité d'un PS est fortement dépendante de sa photostabilité, plus vite il est dégradé et moins il sera efficace. C'est pourquoi la photostabilité des complexes **[NiAuSMan]** et **[FbAuSMan]** a été évaluée par comparaison des spectres RMN ^1H de ces complexes avant et après 72 heures d'irradiation à la lumière ambiante. Contrairement aux porphyrines bases libres, les porphyrines de Ni(II) sont incapables de générer de l' $^1\text{O}_2$ sous irradiation. Le complexe **[NiAuSMan]** sert donc de contrôle pour mettre en évidence un potentiel mécanisme de photodégradation faisant intervenir l' $^1\text{O}_2$. Ces expériences ont été directement menées dans des tubes RMN en utilisant le CD_2Cl_2 comme solvant.

III.4.1 Stabilité du complexe **[NiAuSMan]**

Les spectres RMN ^1H à $t = 0$ et $t = 72$ heures issues de l'expérience d'irradiation de **[NiAuCl]** sont visibles dans la Figure 3.17. Il apparaît de façon nette que les spectres RMN ^1H à $t = 0$ et $t = 72$ heures sont quasiment identiques. De plus, aucun précipité n'est apparu après irradiation, ce qui confirme la photostabilité de **[NiAuSMan]**.

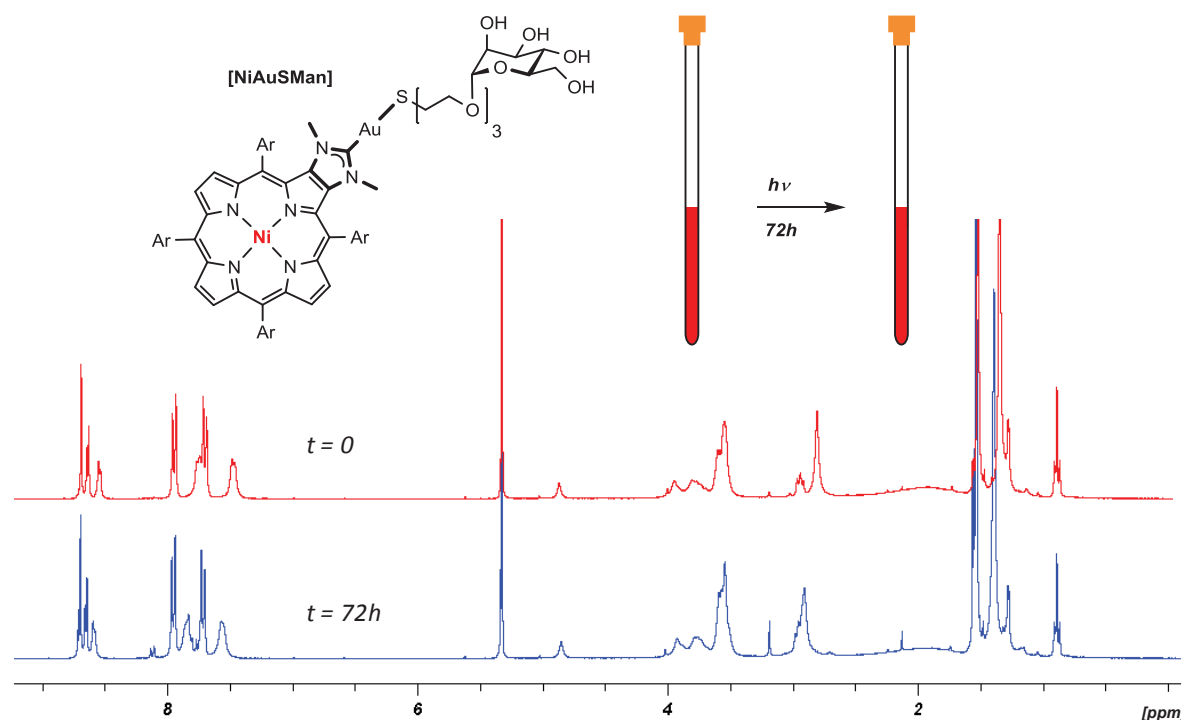


Figure 3. 17 Superposition des spectres RMN ¹H de **[NiAuSMan]** à $t = 0$ (rouge) et $t = 72$ heures (bleu) dans le CD₂Cl₂ à 298 K (300 MHz).

III.4.2 Stabilité du complexe **[FbAuSMan]**

Les spectres RMN ¹H à $t = 0$ et $t = 72$ heures issus de l'expérience d'irradiation de **[FbAuSMan]** sont visibles dans la Figure 3.18.

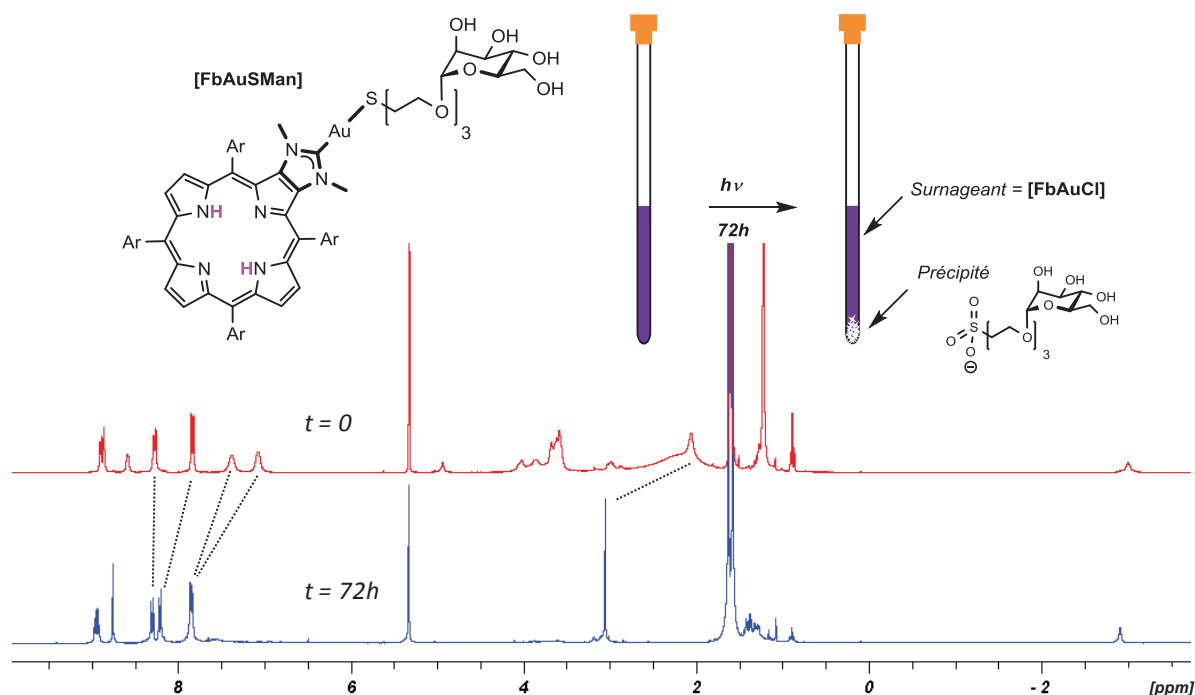


Figure 3. 18 Superposition des spectres RMN ¹H de **[FbAuSMan]** à $t = 0$ (rouge) et $t = 72$ heures (bleu) dans le CD₂Cl₂ à 298 K (300 MHz).

Contrairement au cas précédent, le spectre à $t = 72$ heures est très différent de celui à $t = 0$, notamment au niveau des protons appartenant aux groupements aryles *meso* qui passent de deux singulets très larges à $\delta = 7,40$ et $7,03$ ppm à deux doublets confondus à $\delta = 7,85$ ppm. De plus, les signaux caractéristiques du mannose, comme le proton anomère à $\delta = 4,64$ ppm, ou encore les multiplets de la chaîne triéthylène glycol entre $\delta = 4,0$ et $3,5$ ppm ne sont plus visibles dans le spectre à $t = 72$ heures. Les groupements méthyles $N-CH_3$ passent quant à eux de $\delta = 2,27$ à $3,05$ ppm. Ces observations semblent indiquer une dégradation du complexe **[FbAuSMan]** et sont à corroborer avec l'apparition d'un précipité dans le tube RMN au bout de 72 heures. L'analyse par spectrométrie de masse ESI-TOF⁻ de ce précipité montre un signal avec un rapport $m/z = 375,10$ Da correspondant au dérivé mannose dont la fonction thiol a été oxydée en fonction sulfonate. L'analyse par spectroscopie de masse MALDI-TOF⁺ de la solution surnageante fait apparaître le pic moléculaire du complexe **[FbAuCl]** à un rapport $m/z = 1139,4$ Da. Il semblerait donc que l' 1O_2 généré par la porphyrine base libre au cours de l'irradiation oxyde l'atome de soufre lié à l'Au(I), ce qui entrainerait la rupture de la liaison Au-S.

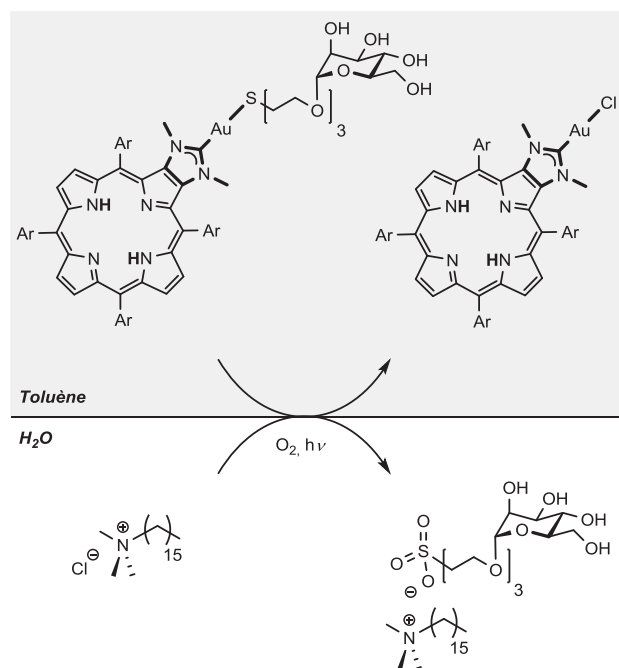


Figure 3. 19 Mécanisme d'oxydation du complexe **[FbAuSMan]** sous irradiation.

Comme nous venons de le voir précédemment, la liaison Au-S du complexe **[FbAuSMan]** se rompt sous irradiation à la lumière ambiante probablement en raison de l'oxydation de l'atome de soufre, ce qui diminue la stabilité de la liaison Au-S. Pour confirmer cette hypothèse, une expérience supplémentaire a été menée, visant à élucider le mécanisme de rupture de la liaison Au-S. Ainsi, le complexe **[FbAuSMan]** a été mis en solution dans le toluène avec du chlorure de triméthylhexadécylammonium qui peut jouer le rôle d'agent de transfert de phase et de source d'anions Cl^- . Ensuite, de l'eau a été ajoutée et le mélange biphasique obtenu a été agité vigoureusement sous irradiation à l'aide d'une lampe halogène de 500 W pendant 150 minutes. Après irradiation et

traitement, les analyses par spectroscopie RMN et par spectrométrie de masse démontre la présence du complexe **[FbAuCl]** dans la phase organique et d'un dérivé du mannose oxydé en bout de chaîne en phase aqueuse. Cette oxydation opérerait donc selon le mécanisme de la Figure 3.19. Une expérience de contrôle réalisée dans les mêmes conditions mais à l'abri de la lumière ne fait apparaître aucune dégradation du complexe **[FbAuSMan]** prouvant ainsi que l'oxydation de l'atome de soufre par l' 1O_2 produit au cours de l'irradiation est probablement responsable de cette photo-dégradation.

III.4.3 Calculs des énergies de liaisons Au–S

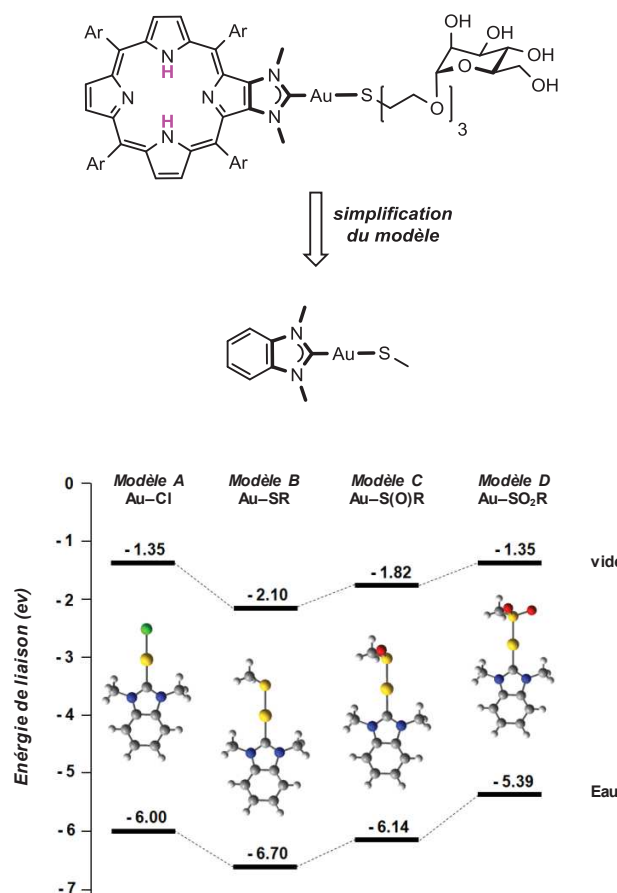


Figure 3. 20 Haut : modèle simplifié de [FbAuSMan]. Droite : représentation des énergies des liaisons Au-Cl et Au-S dans l'eau et le vide.

Pour rationaliser ces faits expérimentaux, des calculs DFT de l'énergie de la liaison Au–S en fonction du degré d'oxydation de l'atome de soufre ont été effectués par le Dr. Frederic Tielens du Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée à l'Université Pierre et Marie Curie de Paris. Ces calculs se basent sur des modèles simplifiés de [FbAuSMan] dans lesquels le NHC fusionné à la porphyrine a été remplacé par un motif N,N-diméthylbenzimidazol-2-ylidène et où le mannose-thiolate a été remplacé par du méthanthiolate (Figure 3.20). Les énergies des liaisons Au–Cl (Modèle A) et Au–S (Modèles B, C et D) ont été calculées dans le vide et dans l'eau. La liaison Au–SR (Modèle B) est plus stable que la liaison Au–Cl (Modèle A). Cependant, les calculs dans l'eau (comme dans le vide) montrent que l'énergie de liaison Au–S diminue significativement en allant du thiolate (Au–SR, Modèle B) à la sulfone (Au–SO₂R, Modèle D). La sulfone est donc un moins bon ligand que Cl[–], ce qui est en accord

avec la formation du complexe [FbAuCl] de l'espèce oxydée du mannose sous irradiation et en présence d'anions Cl[–].

IV Tests de thérapie photodynamique sur cultures cellulaires (*in vitro*)

IV.1 Principe des tests de thérapie photodynamique *in vitro*

Les tests biologiques ont été effectués avec le Dr. Magali Gary-Bobo et le Dr. Dina Aggad du Laboratoire de Glyco- et Nano-Vecteurs pour le Ciblage Thérapeutique (IBMM, Montpellier). La lignée cellulaire MCF-7 dérivée d'un adénocarcinome mammaire humain et surexprimant les récepteurs au mannose à leur surface a été utilisée pour les tests *in vitro* en PDT. Ces tests se déroulent selon quatre grandes étapes :

1. *Mise en culture des cellules MCF-7 dans une plaque de culture 96 puits.* Cette mise en culture est suivie d'une phase de croissance des cellules de 24 heures.
2. *Incubation avec le PS à différentes concentrations.* Le temps d'incubation du PS au contact des cellules peut s'étendre d'1 heure à 24 heures suivant la nature du PS. De façon générale, les temps d'incubation courts sont réservés aux PS vectorisés qui profite d'un mode de transport actif.
3. *Irradiation des cellules en présence du PS.* Le temps, la puissance, ainsi que la longueur d'onde d'irradiation peuvent être modifiés pour s'adapter aux différents types de PS et aux différentes conditions expérimentales. Suite à l'étape d'irradiation, les cellules sont à nouveau incubées 24 heures.
4. *Révélation et mise en forme des résultats.* La révélation des résultats s'effectue généralement à l'aide du test de révélation au bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium (MTT).

IV.2 Résultats des tests de thérapie photodynamique *in vitro* sur cellules MCF-7

L'activité photodynamique de certains des PS synthétisés a été évaluée. Les porphyrines de Ni(II) étant incapables de générer de l' $^1\text{O}_2$, aucune de ces porphyrines n'a été soumise à des tests PDT qui concerne ici les porphyrines bases libres. Ces tests ont été effectués sur des cellules MCF-7 surexprimant les récepteurs au mannose. Compte tenu de la faible absorbance des PS synthétisés dans la fenêtre thérapeutique ($\lambda > 650 \text{ nm}$), la longueur d'onde d'irradiation a été fixée à $\lambda_{\text{exc}} = 405 \text{ nm}$ (laser monochromatique) afin de maximiser l'effet PDT en irradiant les PS au pied de la bande de Soret.

IV.2.1 Temps d'incubation des photosensibilisateurs de 4 heures

Pour réaliser ces tests, des cellules MCF-7 ont été incubées avec les PS pendant 4 heures à des concentrations de 1, 5 et 10 μM , puis irradiées (ou non) à $\lambda = 405 \text{ nm}$ (18,75 J/cm^2) pendant 10 minutes. Enfin, 24 heures après irradiation, la viabilité cellulaire a été estimée à l'aide du test MTT. Les résultats de toxicité (sans irradiation, en haut) et de photo-toxicité (avec irradiation, en bas) pour les composés **H₂TPP^tBu**, **Fb-I**, **[FbAuCl]**, **[FbCH₂CH₂OH]**, **[FbAuSMan]** sont représentés dans la Figure 3.21.

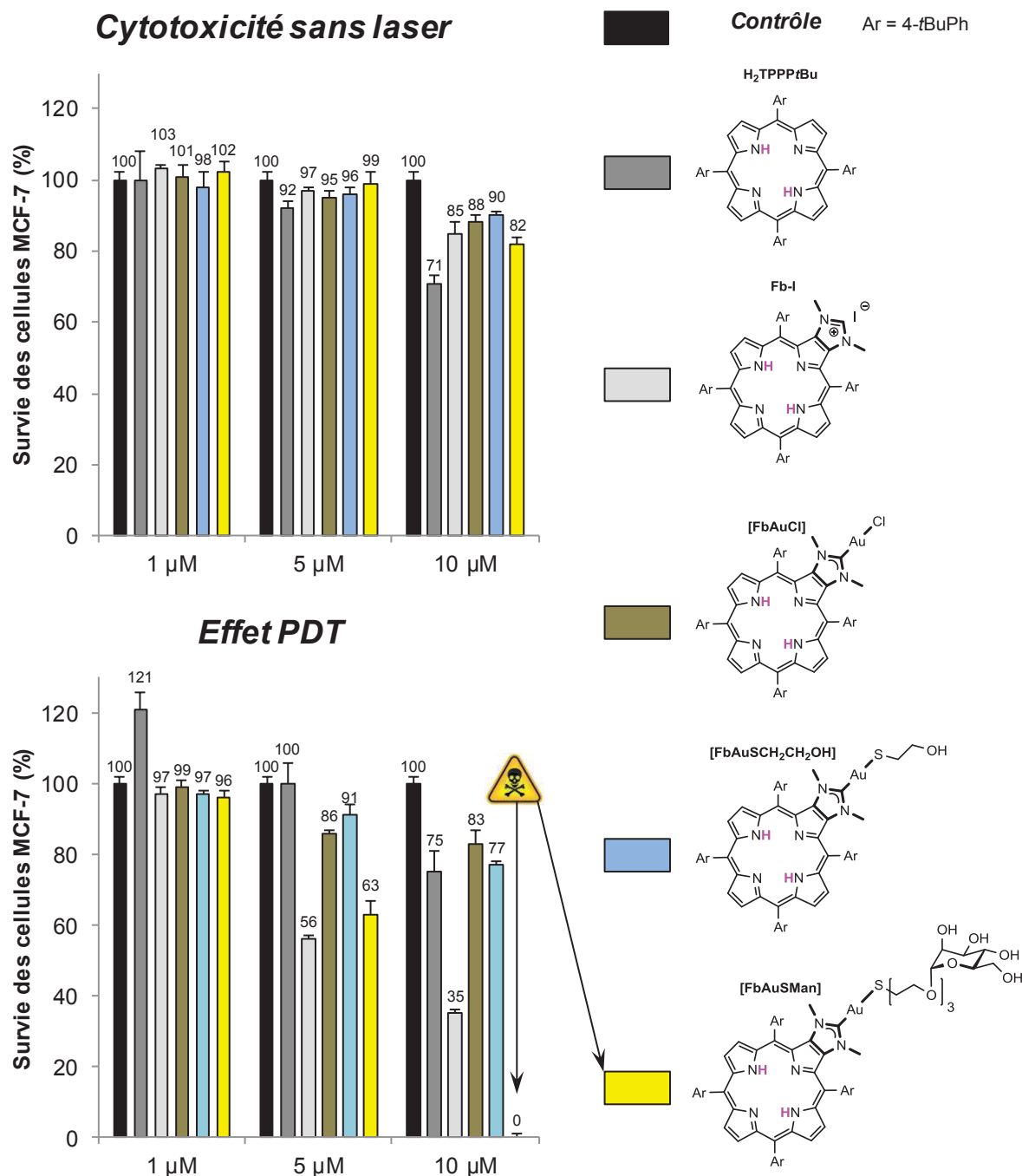


Figure 3. 21 Résultats des tests PDT avec les cellules MCF-7 à 1, 5 et 10 μM , 4 heures d'incubation. Haut : résultats sans irradiation, Bas : résultats après irradiation de 10 minutes à $\lambda = 405 \text{ nm}$ ($18,75 \text{ J/cm}^2$).

La porphyrine **H₂TPPtfBu** utilisée comme exemple de PS non fonctionnalisé montre sa faible aptitude à être utilisée comme PS pour des applications en PDT. Ainsi, son effet PDT est nul au regard du pourcentage de survie cellulaire à 1, 5 ou 10 μM après irradiation. Le sel d'imidazolium **Fb-I** s'avère peu cytotoxique dans le noir avec seulement 15% de mort cellulaire à 10 μM . En revanche, l'effet PDT observé avec ce PS est significatif avec 65% de mort cellulaire après irradiation à 10 μM (0% et 45% à respectivement 1 et 5 μM). Cette augmentation de la phototoxicité comparée à **H₂TPPtfBu** peut être expliquée par la

charge positive du cycle imidazolium qui : (i) augmente la solubilité de ce composé en milieu biologique, et (ii) permet une interaction plus importante avec les membranes cellulaires polarisées négativement.^[26] Les complexes **[FbAuCl]** et **[FbAuSCH₂CH₂OH]** présente quasiment la même toxicité sans irradiation à 1, 5 et 10 μ M. Après irradiation de ces complexes, un faible effet PDT de 9 et 5% a été mis en évidence à 5 μ M respectivement pour les complexes **[FbAuCl]** et **[FbAuSCH₂CH₂OH]**. Ce faible effet PDT paraît surprenant compte tenu de leurs fortes capacités à générer de l'¹O₂ grâce à l'effet d'atome lourd induit par la présence du complexe d'Au(I) périphérique. Une augmentation de la concentration à 10 μ M n'a pas permis d'augmenter l'effet PDT de ces complexes de façon significative. Ces résultats peuvent s'expliquer par une faible solubilité en milieu biologique de ces complexes combinée à l'absence de motif de vectorisation. Le complexe **[FbAuSMan]** permet par la présence de son motif mannose de contourner ces problèmes. Ce dernier présente une faible cytotoxicité dans le noir avec seulement 1 et 18 % de mort cellulaire à 5 et 10 μ M respectivement. L'effet PDT de ce complexe commence à 5 μ M, concentration à laquelle il induit 37% de mort cellulaire, comparable à l'effet PDT du sel d'imidazolium **Fb-I**. Cet effet est fortement potentialisé en passant à une concentration de 10 μ M, concentration à laquelle il induit 100% de mort cellulaire et s'imposant ainsi comme le meilleur PS de la série.

IV.2.2 Temps d'incubation des photosensibilisateurs de 24 heures

Généralement, des temps d'incubation plus longs tels que 24 heures permettent une meilleure pénétration cellulaire des PS, ce qui a pour conséquence d'augmenter l'effet PDT. Dans ce but, les PS ont été incubés 24 heures au contact des cellules MCF-7 à la concentration de 10 μ M (concentration la plus efficace pour tous les PS) avec ou sans irradiation. Les résultats de ces expériences sont présentés dans la Figure 3.22. De façon générale, la cytotoxicité dans le noir de tous les composés a légèrement augmenté en passant de 4 à 24 heures d'incubation. Cette augmentation du temps d'incubation de 4 à 24 heures a également permis d'augmenter de 10% l'effet PDT du sel d'imidazolium **Fb-I** (10% de mort cellulaire supplémentaire). Cette augmentation de l'effet PDT est aussi observable pour les complexes **[FbAuCl]** et **[FbAuSCH₂CH₂OH]** en passant à 24 heures d'incubation. Contrairement à la tendance adoptée par tous les composés, le passage de 4 heures à 24 heures d'incubation diminue drastiquement la phototoxicité du complexe **[FbAuSMan]**. Au bout de 24 heures et après irradiation, **[FbAuSMan]** n'induit que 30% de mort cellulaire au lieu des 100% induit après 4 heures d'incubation. Cette baisse d'efficacité pourrait être expliquée par une possible décomposition de la partie périphérique [(NHC)–Au–SMannose] à l'intérieur de la cellule, aboutissant à la formation d'un PS moins efficace. C'est pourquoi il est important de travailler avec des temps d'incubation courts tel que 4 heures pour des études PDT avec ce type de complexes vectorisés.

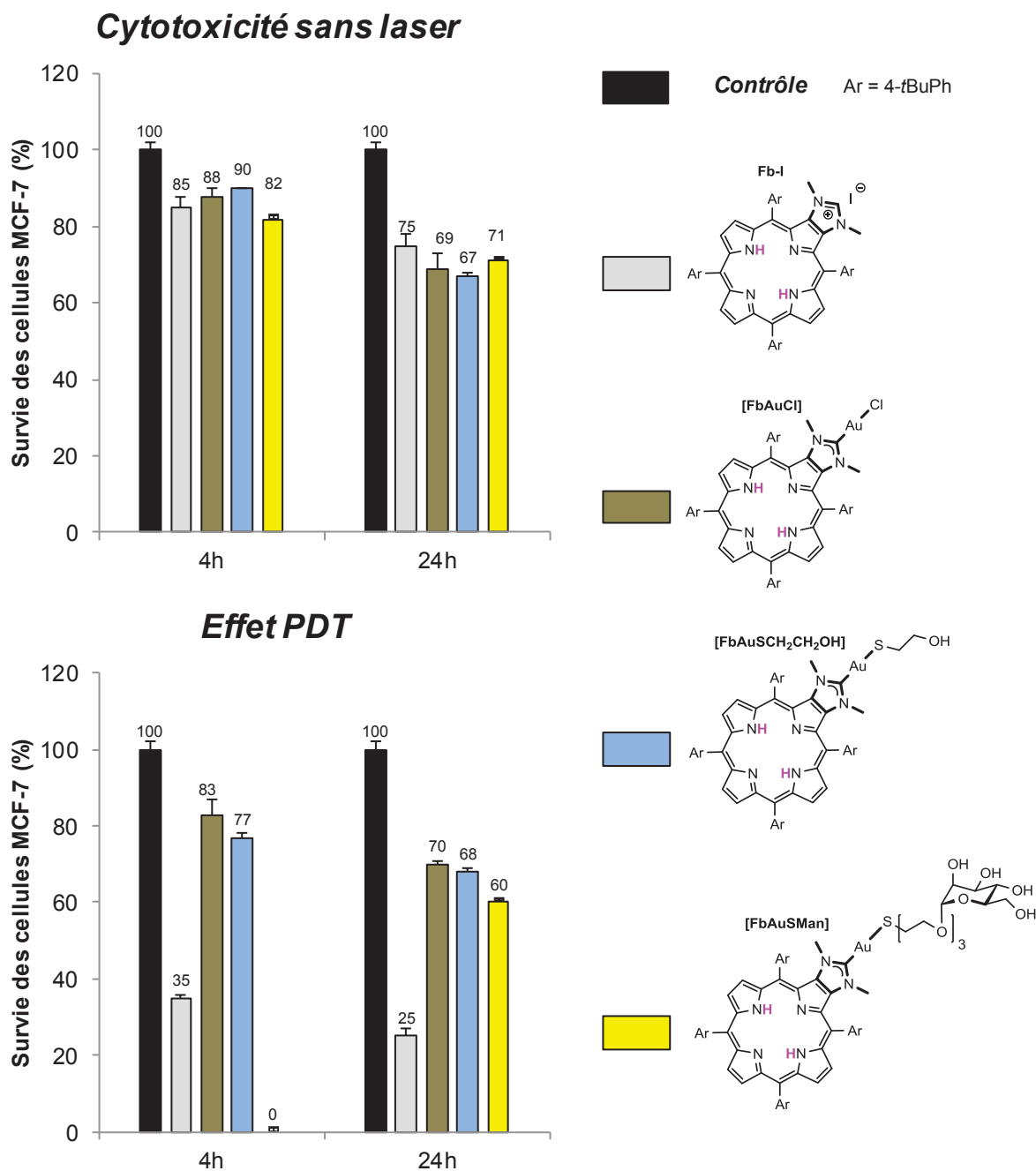


Figure 3. 22 Résultats des tests PDT avec les cellules MCF-7 à 1, 5 et 10 μ M, 24 heures d'incubation. Haut : résultats sans irradiation, Bas: résultats après irradiation de 10 minutes (18.75 J/cm²).

IV.2.3 *Expérience de réversion au mannose et mise en évidence de la formation d'espèces réactives de l'oxygène*

Afin de confirmer la diffusion active du complexe **[FbAuSMan]** au travers des récepteurs transmembranaires au mannose, une expérience de réversion au mannose a été réalisée. Cette expérience se déroule en trois temps : (i) incubation ou non d'un excès de mannose (10 mM) avec les cellules pendant 10 minutes (cette étape permet de saturer ou non les récepteurs au mannose) ; (ii) ajout de **[FbAuSMan]** à une concentration de 10 μ M et

incubation durant une heure ; (iii) irradiation des cellules à $\lambda_{\text{exc}} = 405 \text{ nm}$ pendant 10 minutes. Comme le montre la Figure 3.23.a, aucun effet PDT n'est observé après irradiation des cellules en présence de mannose, alors qu'en l'absence de mannose, **[FbAuSMan]** induit 33% de mort cellulaire (Figure 3.23.c). Cette réversion de l'effet PDT en présence du mannose tend à indiquer que les récepteurs au mannose sont impliqués dans une endocytose active de **[FbAuSMan]** et que le mannose en excès tend à agir comme un inhibiteur compétitif des récepteurs au mannose.

La formation de ROS à l'intérieur des cellules peut également être prouvée en réalisant la même expérience en présence de diacétate de 2',7'-dichlorodihydrofluorescéine (DCFH₂-DA), une molécule non fluorescente. Une fois dans la cellule et au contact des ROS, la DCFH₂-DA s'oxyde en son homologue fluorescent la 2',7'-dichlorofluorescéine (DCF). La fluorescence de la DCF à $\lambda = 535 \text{ nm}$ peut être détectée par imagerie confocale. Comme le montre la Figure 3.23.d, la fluorescence verte détectée en l'absence de mannose indique clairement la formation de ROS. En revanche, seulement une légère fluorescence a été observée en présence de mannose, ce qui prouve qu'une quantité moins importante de ROS a été générée dans les cellules (Figure 3.23.b). Ces expériences tendent à prouver que l'effet PDT de **[FbAuSMan]** est fortement lié à son endocytose active *via* les récepteurs au mannose.

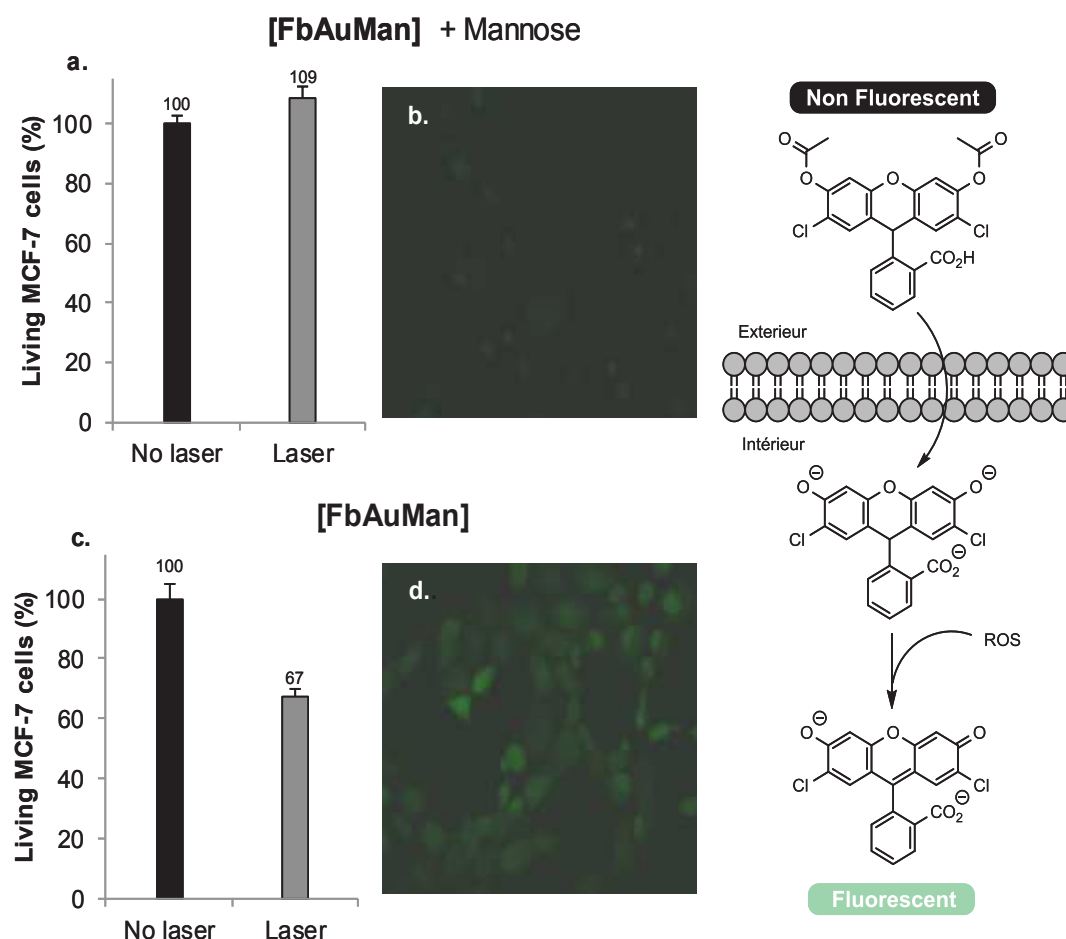


Figure 3. 23 Expérience de réversion au mannose après irradiation. **a.** Résultats en présence de mannose (10 mM) et de **[FbAuMan]** (10 μM) ; **c.** Résultats en absence de mannose et avec **[FbAuMan]** (10 μM) ; **b.** Imagerie confocale en présence de mannose (10 mM) et avec **[FbAuMan]** (10 μM) ; **d.** Imagerie confocale en l'absence de mannose et avec **[FbAuMan]** (10 μM).

V Conclusion

La synthèse de complexes mono-(NHC) d'Au(I) comportant une biomolécule de type mannose a été réalisée en déplaçant le ligand chlorure par un ligand acétylure ou thiolate. Nous avons vu que le lien Au–S était plus adapté que le lien Au–C≡C pour conjuguer le mannose aux complexes de type **[MAuCl]**, lorsque les porphyrines sont bases libres. La technique de spectroscopie RMN 2D ¹H DOSY a été utilisée pour prouver la formation de la liaison Au–S dans les complexes de type **[MAuSR]**. L'un de ces complexes, **[FbAuSMan]** s'est montré photosensible, et un potentiel mécanisme de rupture de la liaison Au–S a été proposé pour expliquer les données expérimentales obtenues. Ce complexe a également montré son efficacité en tant que PS en PDT réussissant à induire 100% de mort cellulaire à 10 µM après irradiation à $\lambda = 405$ nm (10 min). La fonctionnalisation par un motif mannose potentialise de manière significative l'effet PDT par rapport aux complexes d'Au(I) non fonctionnalisés. Afin d'augmenter la solubilité de ces complexes et potentiellement améliorer leur internalisation dans les cellules cancéreuses, la synthèse de porphyrines conjuguées à deux complexes d'Au(I) périphériques fait l'objet du prochain chapitre. Dès lors, la présence de deux unités mannose sur les porphyrines pourrait permettre de potentialiser leur effet PDT en tirant profit d'une meilleure solubilité en milieu biologique et d'une meilleure endocytose.

CHAPITRE 4

CHAPITRE 4 PORPHYRINES CONJUGUÉES A DEUX LIGANDS CARBÈNES N-HÉTÉROCYCLIQUES : SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES D'OR(I) ET DE RHODIUM(I)

Afin d'obtenir des porphyrines conjuguées avec deux complexes d'Au(I) périphériques, il a été nécessaire de construire un deuxième cycle imidazole conjugué avec le macrocycle porphyrinique sur l'une des trois unités pyrroliques restantes de **4-Ni**. Compte tenu de la symétrie de **4-Ni** (axe C_2), deux isomères sont envisageables (Figure 4.1) : l'isomère « *cis* » lorsque les deux pyrroles voisins A et B sont fonctionnalisés et l'isomère « *trans* » lorsque les deux pyrroles opposés A et C sont fonctionnalisés. Les sels d'imidazolium correspondants peuvent alors être utilisés comme précurseurs de ligands NHC pour ancrer deux complexes d'Au(I) périphériques. Au cours de ce Chapitre, il sera également décrit comment ces composés peuvent être utilisés pour :

- La synthèse de PS comportant deux unités mannoses à leur périphérie *via* la formation de liaison métal-ligand avec le complexe d'Au(I) périphérique.
- La synthèse de polymères organométalliques et leur utilisation pour des applications en photocatalyse.

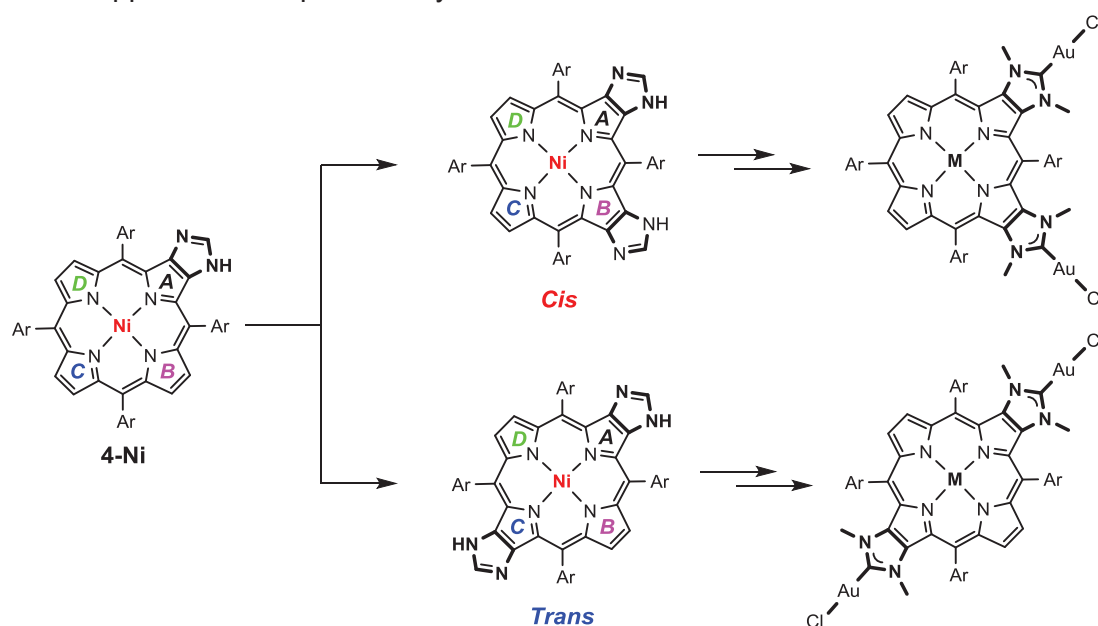


Figure 4. 1 Fonctionnalisation possible de la porphyrine **4-Ni** sur les pyrroles B et C par un deuxième cycle imidazole et synthèse des complexes d'Au(I) correspondants.

I Synthèse de porphyrines conjuguées à deux cycles imidazoles

I.1 Nitration de la porphyrine **4-Ni**

Dans des conditions identiques à celles utilisées pour la réaction de nitration de **1-Ni**, la porphyrine **4-Ni** a été nitrée à l'échelle du gramme en utilisant un mélange AcOH/Ac₂O (1:1) en présence de LiNO₃ dans le CHCl₃ à 45°C (Schéma 4.1). Cette réaction n'est pas régiosélective et un mélange des trois régioisomères **12-Ni** a été obtenu avec un excellent rendement global de 93 %. Le même type de réactivité a également été observée auparavant

par Crossley *et al.* avec des porphyrines-2,3-diones.^[93] L'analyse par spectrométrie de masse MALDI-TOF⁺ du brut réactionnel obtenu confirme la présence du groupement nitro avec un rapport $m/z = 980,4$ Da (m/z calc. pour $C_{61}H_{60}N_7NiO_2^+$: $980,4$ Da $[M+H]^+$). Ces trois isomères ne sont pas séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice. Néanmoins, l'absence de produits secondaires permet d'engager directement ce mélange dans la prochaine étape de synthèse.

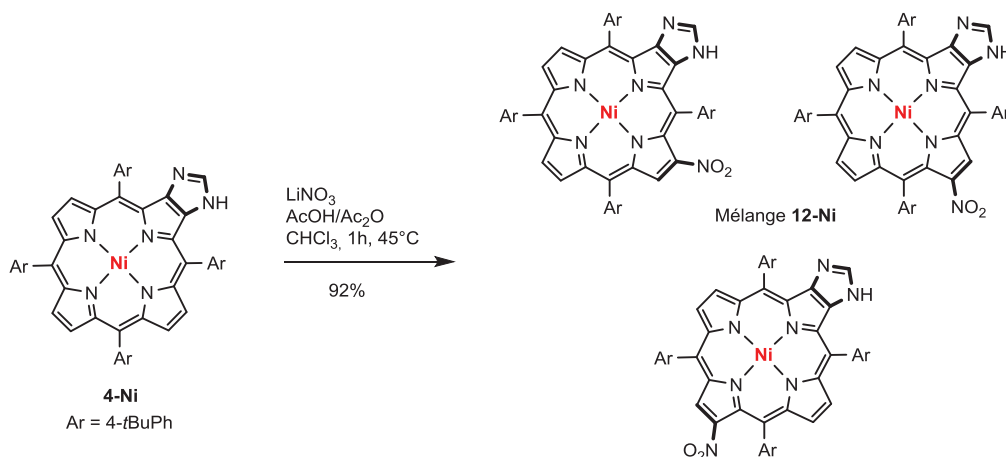


Schéma 4. 1 Synthèse des régioisomères **12-Ni**.

I.2 Amination des β -nitro porphyrines

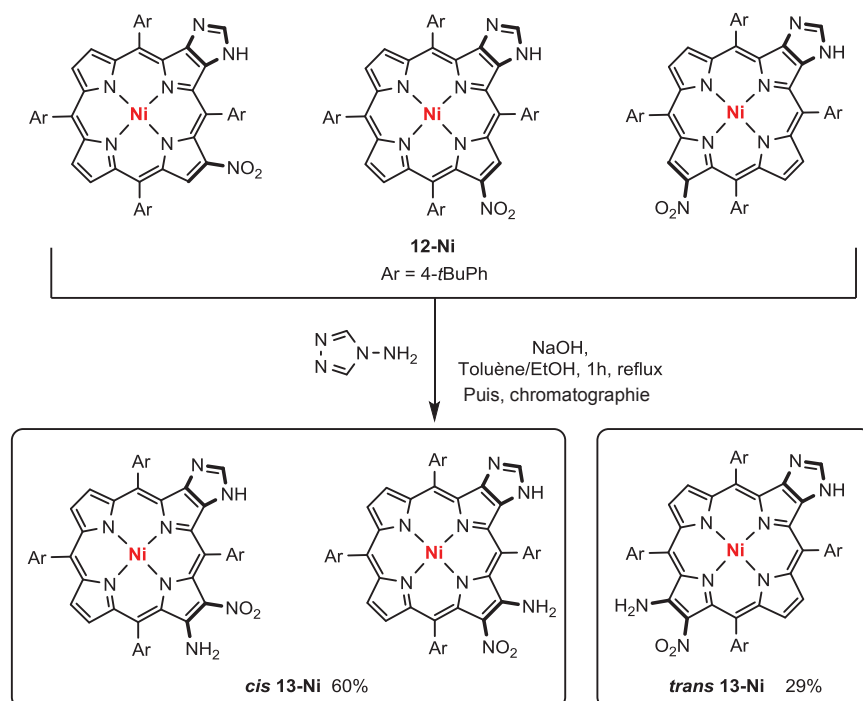


Schéma 4. 2 Synthèse des composés **cis 13-Ni** et **trans 13-Ni**.

Le groupement nitro introduit précédemment est électroattracteur et rend la position β' -pyrrolique adjacente électrophile. Dès lors, la réaction du 4-amino-4*H*-1,2,4-triazole en milieu basique sur le mélange de régioisomères **12-Ni** a permis l'introduction régiosélective d'une fonction amine sur les positions β' -pyrroliques voisines (Schéma 4.2). Les analyses par spectrométrie de masse MALDI-TOF⁺ du brut

réactionnel confirme l'introduction des fonctions amines puisque le rapport $m/z = 995,5$ Da (m/z calc. pour $C_{61}H_{61}N_8NiO_2^+$: $995,4$ Da $[M+H]^+$) est observé. Une étape de purification du

brut réactionnel par colonne chromatographique sur gel de silice a permis d'isoler deux fractions : (i) la première fraction moins polaire est composée du mélange des deux isomères **cis 13-Ni** (rendement de 60%) dont les deux pyrroles voisins (A et B) sont fonctionnalisés et (ii) la deuxième fraction plus polaire est constituée uniquement de l'isomère **trans 13-Ni** (rendement de 29%) dont les deux pyrroles opposés (A et C) sont fonctionnalisés. La Figure 4.2 présente la superposition des spectres RMN ^1H du mélange des deux isomères **cis 13-Ni** (rouge) et de l'isomère **trans 13-Ni** (bleu). La dissymétrie de ces composés associée à l'équilibre tautomérique du cycle imidazole rend l'interprétation des spectres difficile. Cependant, des signaux caractéristiques correspondant aux fonctions amines sont visibles vers 6,5 ppm dans le CDCl_3 . La présence de deux de ces signaux à $\delta = 6,48$ et $\delta = 6,57$ ppm dans le spectre du mélange des deux isomères **cis 13-Ni** (rouge), suggère bien la présence de deux fonctions amines différentes, et donc de deux isomères. Dans le cas de l'isomère **trans 13-Ni**, un seul signal à $\delta = 6,44$ ppm correspondant à une seule fonction amine est visible.

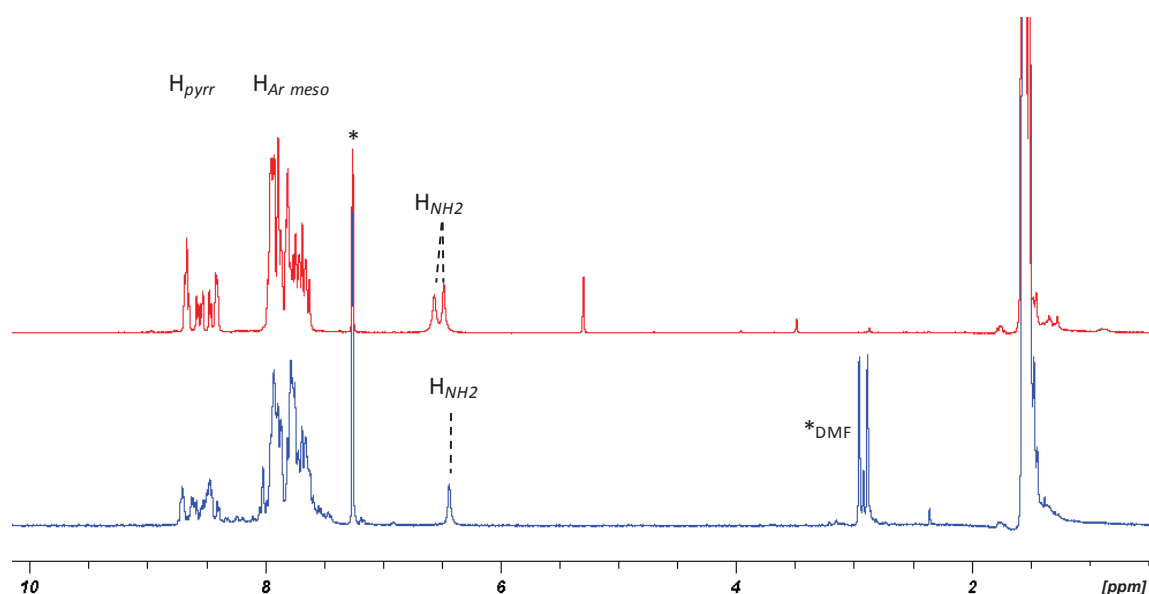


Figure 4. 2 Superposition des spectres RMN ^1H du mélange d'isomères **cis 13-Ni** (rouge) et **trans 13-Ni** (bleu) dans CDCl_3 à 298 K (300 MHz).

I.3 Réduction des fonctions nitro et formation du cycle imidazole

Les réactions de réduction des fonctions nitro et les réactions de cyclisation à partir des diaminoporphyrines correspondantes ont été effectuées en utilisant les mêmes conditions réactionnelles que celles décrites dans le Chapitre 1. La réduction des groupements nitro des composés **cis 13-Ni** et **trans 13-Ni** a été réalisée à l'aide de NaBH_4 et de Pd/C 10% dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1). (Schéma 4.3). Les diaminoporphyrines issues de cette réduction, n'ont pas été isolées et ont été directement cyclisées en milieu acide à l'aide d' HC(OMe)_3 dans le toluène à 90°C . Les composés **cis 14-Ni** et **trans 14-Ni** comportant deux cycles imidazoles fusionnés à une porphyrine ont été obtenus avec des rendements respectifs de 85 et 81%. L'analyse par spectroscopie RMN ^1H de ces deux composés s'avèrent difficile du fait du double équilibre tautomérique mis en jeu par la présence des deux cycles imidazoles.

Cependant, l'analyse par spectrométrie de masse ESI-TOF⁺ confirme la cyclisation puisque les pics moléculaires des espèces monochargées et dichargées ont été observés à $m/z = 975,5$ Da (50 %) et $m/z = 488,2$ Da (100 %), respectivement (m/z calc. pour C₆₂H₆₁N₈Ni⁺: 975,4 Da [M+H]⁺).

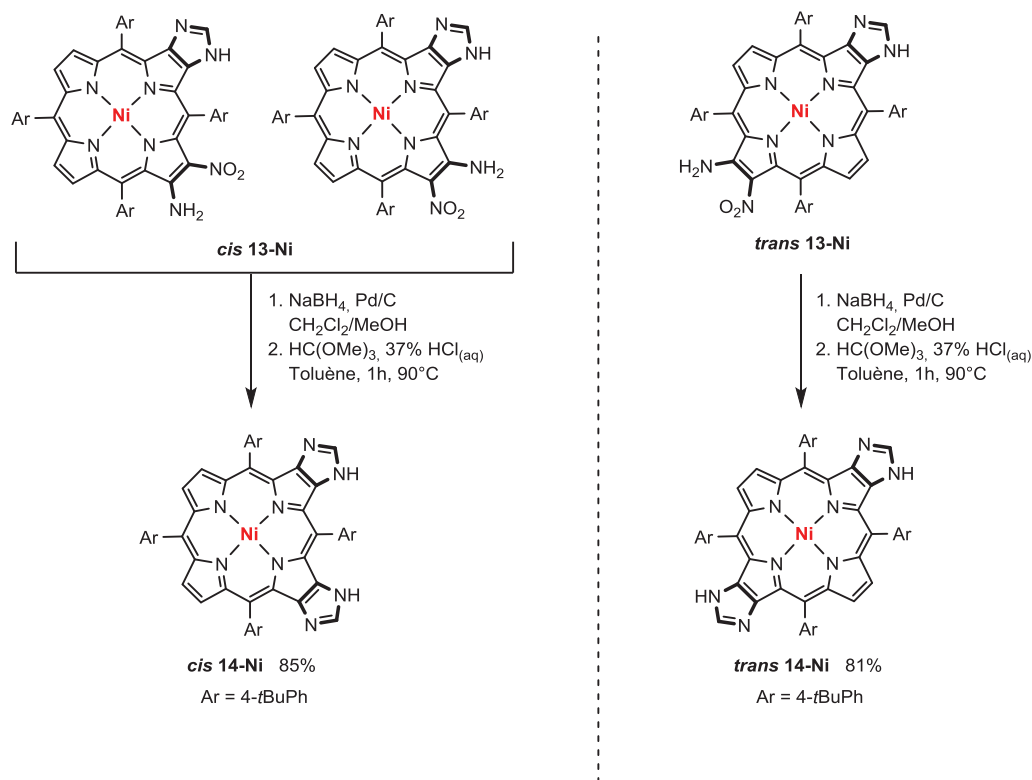


Schéma 4. 3 Synthèse des composés ***cis* 14-Ni** et ***trans* 14-Ni**.

L'analyse par spectroscopie d'absorption UV-visible de ces composés ne montre aucun changement significatif des bandes d'absorption par rapport à la porphyrine **4-Ni** conjuguée à un seul cycle imidazole. Le Tableau 4.1 regroupe les potentiels redox des composés **4-Ni** (1 cycle imidazole) et ***cis/trans* 14-Ni** (2 cycles imidazoles) obtenus par voltampérométrie cyclique. Le comportement électrochimique des composés ***cis/trans* 14-Ni** est conforme à ce qui est attendu pour une simple porphyrine, à savoir deux vagues d'oxydations et deux vagues de réduction monoélectroniques centrées sur la porphyrine.^[62] La position du deuxième cycle imidazole n'a pas d'influence sur les potentiels d'oxydo-réduction des composés *cis* et *trans*.

Composés	2 nd red. $E_{1/2}$ (ΔE_p)	1 st red. $E_{1/2}$ (ΔE_p)	1 st ox. $E_{1/2}$ (ΔE_p)	2 nd ox. $E_{1/2}$ (ΔE_p)	HOMO-LUMO gap ^b
4-Ni	-2,27 (80)	-1,73 (90)	+0,44 (100)	+0,65 (100)	2,170
<i>cis</i> 14-Ni	-2,25 (100)	-1,71 (80)	+0,42 (75)	+0,74 (70)	2,130
<i>trans</i> 14-Ni	-2,20 (80)	-1,70 (60)	+0,406 (60)	+0,73 (60)	2,100

Tableau 4. 1 Potentiels redox des composés **4-Ni**, ***cis* 14-Ni** et ***trans* 14-Ni**. Les potentiels sont donnés en Volts par rapport au couple Fc/Fc⁺ utilisé comme référence interne. ΔE exprimés en mV. Vitesse de scans : 0,1 V/s. Sel de fond : 0,1 M de TBAPF₆.

I.4 Synthèse de porphyrines conjuguées à deux cycles imidazolium

I.4.1 Porphyrines de nickel(II)

L'alkylation des porphyrines conjuguées avec deux cycles imidazoles s'effectue dans les conditions décrites dans le Chapitre 2. Les sels d'imidazolium **cis Ni-I** et **trans Ni-I** ont été obtenus avec d'excellents rendements (respectivement 90 et 95 %) par alkylation directe du cycle imidazole à l'aide d'un excès d'iodométhane en présence de K_2CO_3 dans le DMF pendant 48 heures (Figure 4.3). Du fait de leur grande polarité, ces sels d'imidazolium sont facilement purifiables sur de courtes colonnes chromatographiques sur gel de silice en utilisant un éluant polaire de type $CH_2Cl_2/MeOH$ (99:1 > 95:5). L'analyse par spectroscopie d'absorption UV-visible de ces deux composés montre un déplacement bathochrome des bandes d'absorption après la réaction d'alkylation (Figure 4.3). Ces déplacements bathochromes sont plus importants dans le cas du complexe **cis Ni-I** (14 ± 2 nm / bande Figure 4.4) que dans le cas du complexe **trans Ni-I** (5 ± 2 nm / bande Figure 4.4).

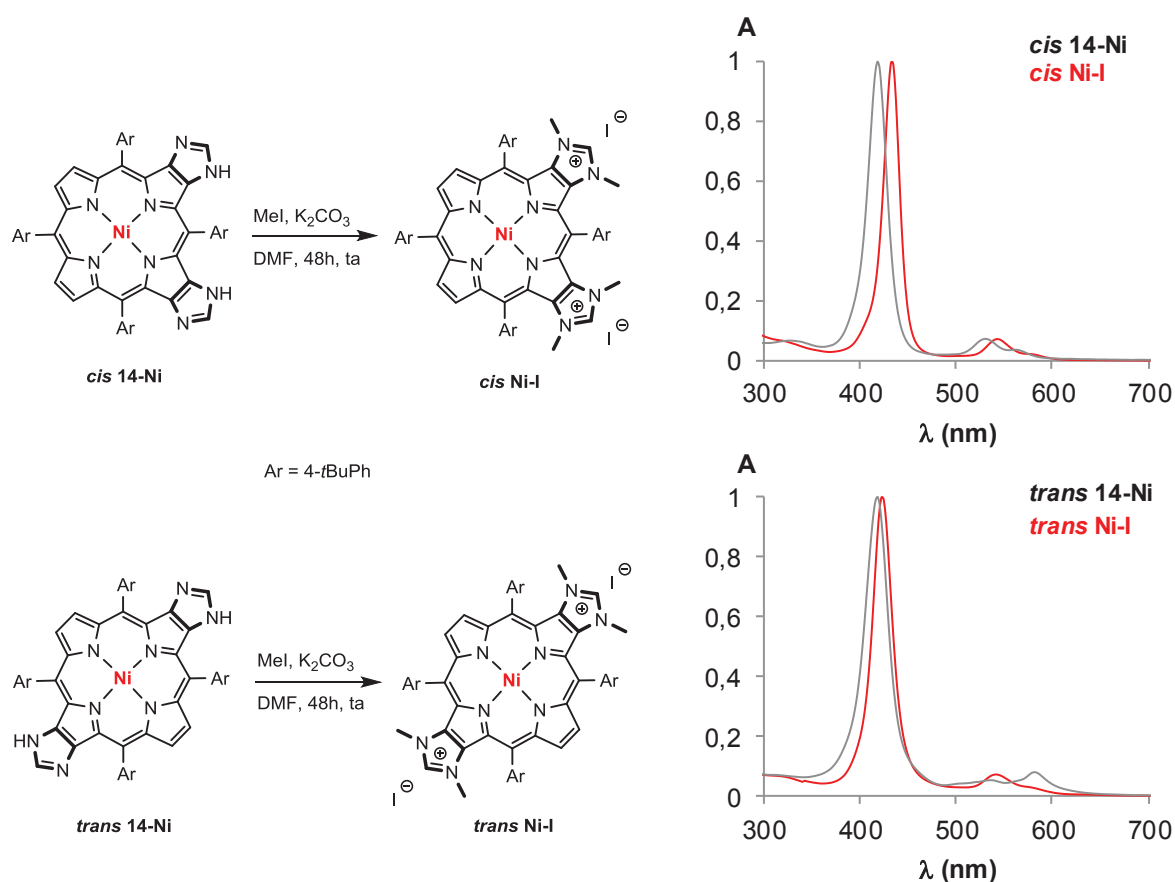


Figure 4. 3 Synthèse des sels d'iodure d'imidazolium **cis 14-Ni** et **trans 14-Ni** et leurs spectres d'absorption UV-visibles normalisés.

Par spectroscopie RMN 1H (Figure 4.4), les signaux correspondants aux protons des cycles imidazolium apparaissent à $\delta \sim 10,70$ ppm pour les deux composés dans le CD_2Cl_2 . Les deux plans de symétrie du complexe **trans Ni-I** expliquent la simplicité de son spectre RMN 1H par rapport au complexe **cis Ni-I** qui n'en possède qu'un seul.

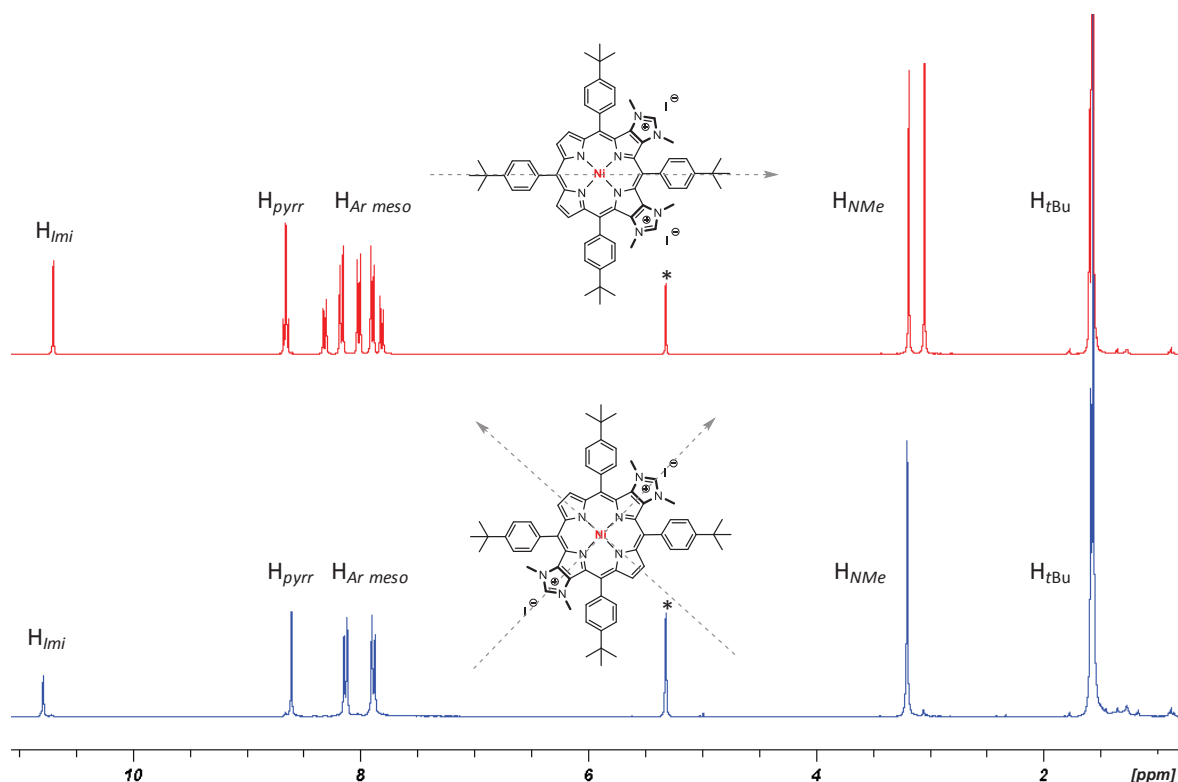


Figure 4. 4 Superposition des spectres RMN ^1H des composés *cis* Ni-I (rouge) et *trans* Ni-I (bleu) dans le CD_2Cl_2 à 298 K (300 MHz).

Le Tableau 4.2 compare les potentiels redox des porphyrines bis-imidazole et bis-imidazolium. Comme observé précédemment pour ces produits, deux vagues d'oxydation et deux vagues de réduction mono-électroniques centrées sur la porphyrine sont observées pour chaque composé. De façon générale, les porphyrines conjuguées à deux cycles imidazolium sont plus faciles à réduire que les porphyrines correspondantes conjuguées à deux cycles imidazoles (déplacement anodique de ~ 400 mV en moyenne). Ceci est dû à la présence des deux charges positives des cycles imidazolium qui renforce le caractère électro-accepteur des porphyrines. De même, ce renforcement du pouvoir électro-attracteur les rend plus difficiles à oxyder (déplacement anodique de ~ 300 mV en moyenne).

Composés	2 nd red.	1 st red.	1 st ox.	2 nd ox.	HOMO-LUMO gap ^b
	$E_{1/2}$ (ΔE_p)	$E_{1/2}$ (ΔE_p)	$E_{1/2}$ (ΔE_p)	$E_{1/2}$ (ΔE_p)	
<i>cis</i> 14-Ni	-2,25 (100)	-1,71 (80)	+0,42 (75)	+0,74 (70)	2,130
<i>cis</i> Ni-I	-1,88 (90)	-1,32 (70)	+0,69 (80)	+0,69 (80)	2,010
<i>trans</i> 14-Ni	-2,20 (80)	-1,70 (60)	+0,41 (60)	+0,73 (60)	2,100
<i>trans</i> Ni-I	-1,84 (60)	-1,32 (60)	+0,70 (60)	+0,70 (60)	2,020

Tableau 4. 2 Les potentiels sont donnés en Volts par rapport au couple Fc/Fc^+ utilisé comme référence interne. ΔE exprimés en mV. Vitesse de scans : 0,1 V/s. Sel de fond : 0,1 M de TBAPF₆. Pour tous les sels d'imidazolium **M-I**, deux vagues d'oxydation irréversibles à +0 et +0,30 V sont visibles et attribuées à une oxydation des ions iodures correspondant à $3\text{I}^- \rightarrow \text{I}_3^- + 2\text{e}^-$ et $\text{I}_3^- \rightarrow 3/2 \text{I}_2 + \text{e}^-$.^[60]

Comme pour les composés mono-imidazolium du chapitre précédent, les composés bis-imidazolium voient leurs deuxièmes vagues d'oxydations superposées à la première. Ainsi, une seule vague d'oxydation comptant pour deux électrons est visible. Enfin, la position du deuxième cycle n'a aucune influence sur les potentiels d'oxydo-réduction des composés **cis Ni-I** et **trans Ni-I** qui sont presque identiques.

1.4.2 Porphyrines de zinc(II) et porphyrines bases libres

Le changement du métal interne des porphyrines conjuguées à des sels d'imidazolium s'effectue par une stratégie de démétallation/remétallation des porphyrines conjuguées à deux cycles imidazoles **cis/trans 14-Ni**. La démétallation des porphyrines **cis 14-Ni** et **trans 14-Ni** a permis d'obtenir les porphyrines **cis 14-Fb** et **trans 14-Fb**, qui n'ont pas été isolées et ont été immédiatement remétallées à l'aide de $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ pour obtenir les composés **cis/trans 14-Zn** (Schéma 4.4). Plusieurs tests préliminaires ont montré que ces composés doivent être purifiés par colonne chromatographique sur gel de silice (éluant : CHCl_3 /acétone 7:3) avant alkylation, sous peine d'obtenir des mélanges de produits inséparables. Le solvant classique d'alkylation utilisé jusqu'à lors, le DMF, aboutit également à la formation de produits secondaires. Les sels d'imidazolium **cis Zn-I** et **trans Zn-I** ont été obtenus avec d'excellents rendements après alkylation de **cis 14-Zn** et **trans 14-Zn** (préalablement purifiés) à l'aide d'un excès d'iodométhane dans un mélange CHCl_3 /acétone 1:1 (Schéma 4.4). La formation de ces sels d'imidazolium a été confirmée par spectrométrie de masse MALDI-TOF⁺ avec des pics moléculaires observés à des rapports $m/z = 1038,5$ Da correspondant aux espèces monochargées dans le spectre des deux composés (m/z calc. pour $\text{C}_{66}\text{H}_{70}\text{N}_8\text{Zn}$: 1038,5 Da $[\text{M}-2\text{I}]^{+}$).

De façon surprenante, les sels d'imidazolium bases libres **cis Fb-I** et **trans Fb-I** n'ont pu être obtenus proprement par alkylation de **cis 15-Fb** et **trans 15-Fb**. En effet, dans les deux cas, la réaction d'alkylation aboutit à la formation d'un nombre important de sous-produits extrêmement polaires et inséparables des sels d'imidazolium désirés (observés dans le spectre de masse MALDI-TOF⁺ du brut réactionnel). Plusieurs stratégies de purification (recristallisation, purification par colonne chromatographique sur gel de silice et d'alumine) n'ont pas permis d'accéder proprement à ces produits. De même, le changement de solvant de réaction (DMF > acétone ou acétonitrile) n'a pas permis d'éviter la formation de ces sous-produits. Il s'est avéré difficile de pouvoir identifier la nature de tous les sous-produits formés. Néanmoins, l'un d'eux a pu être caractérisé à partir du brut réactionnel de **trans Fb-I** par spectrométrie de masse MALDI-TOF⁺. Le pic moléculaire obtenu à $m/z = 990,7$ Da correspond à celui d'un produit pentaalkylé. Il est donc raisonnable de penser que ce produit est potentiellement une porphyrine bis-imidazolium dont l'un des atomes d'azote interne du macrocycle est alkylé (calc. pour $\text{C}_{67}\text{H}_{74}\text{N}_8$: 990,6 Da $[\text{M}]^{+}$). Nous verrons dans les pages qui suivent pourquoi ces réactions d'alkylation peuvent être favorisées sur les composés comportant deux cycles imidazolium. A l'heure actuelle, il n'a pas été possible de synthétiser proprement les sels d'imidazolium **trans Fb-I** et **cis Fb-I**.

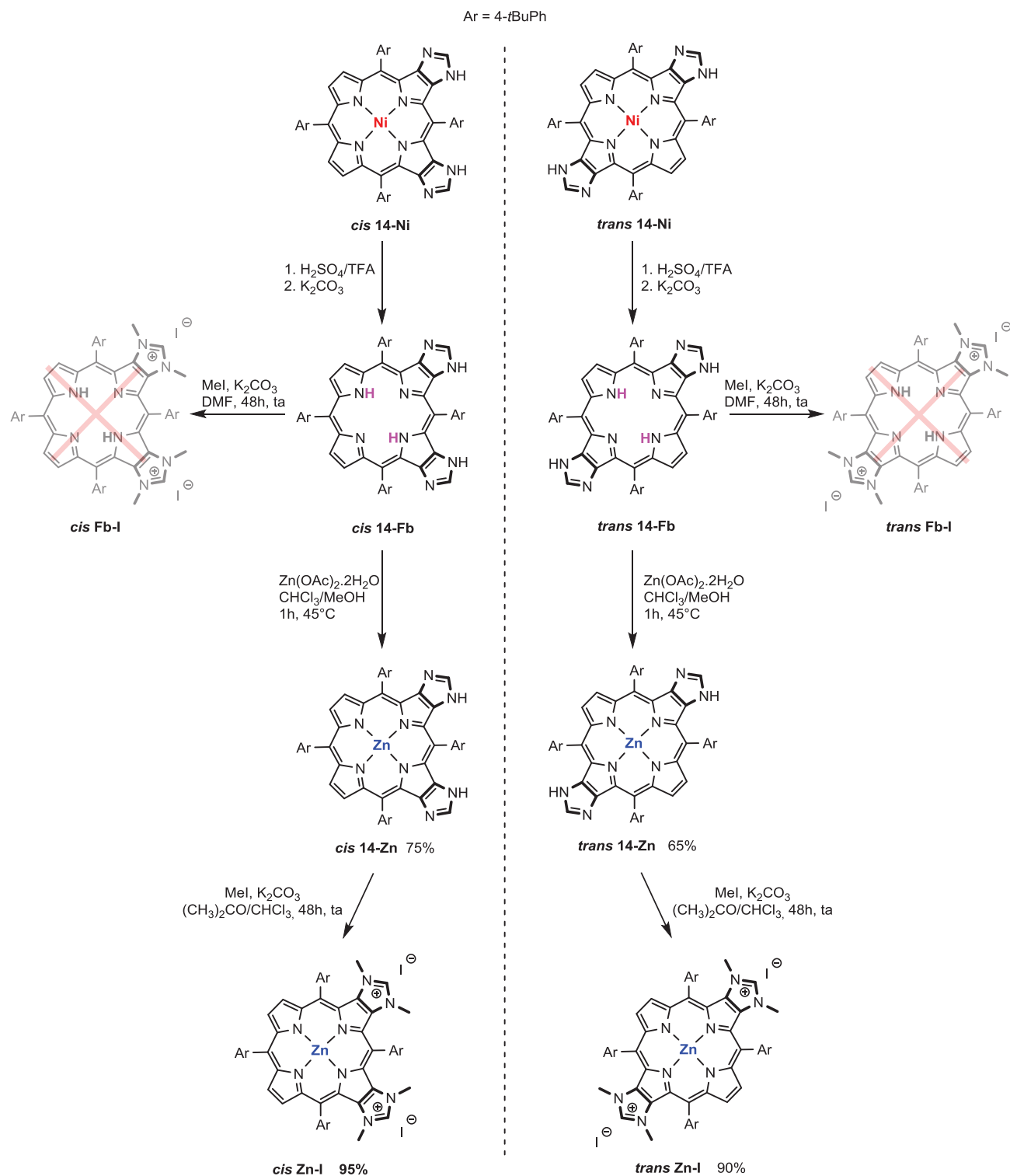


Schéma 4. 4 Synthèse des sels d'iodures d'imidazolium *cis* Zn-I et *trans* Zn-I.

1.4.3 Réactions d'échanges d'anions

Comme vu dans le Chapitre 2, certaines conditions de synthèses de complexes d'Au(I) par complexation du NHC généré *in situ* nécessitent la présence du contre-ion tétrafluoroborate non coordinant. Les sels de tétrafluoroborate d'imidazolium **cis/trans M-BF₄** ont été obtenus après métathèse anionique des sels d'iodure d'imidazolium **cis/trans M-I** correspondants à l'aide d'AgBF₄ dans l'acétone avec de très bons rendements (Schéma 4.5). La métathèse a été confirmée par différentes techniques spectroscopiques, notamment par spectroscopie RMN ¹H montrant le blindage des signaux associés aux protons imidazolium. La spectroscopie RMN ¹⁹F montre également bien la présence du contre ion BF₄⁻, de même que la spectrométrie de masse (ESI-TOF⁻) avec un pic moléculaire observé à *m/z* = 86,5 Da.

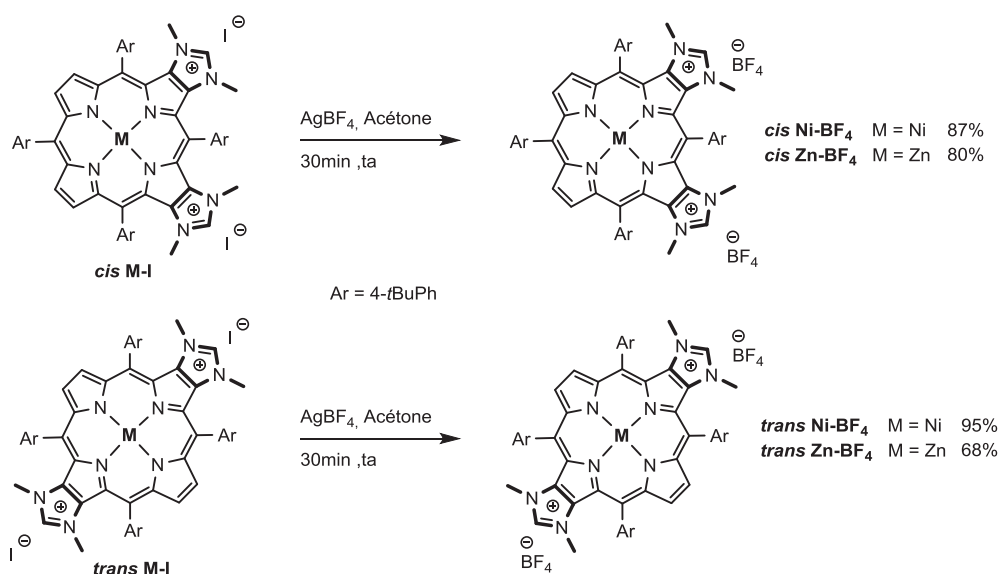


Schéma 4. 5 Réaction d'échanges d'anions sur des sels d'imidazolium **cis M-I** et **trans M-I** pour obtenir les sels d'imidazolium **cis M-BF₄** et **trans M-BF₄**.

Une structure de la porphyrine comportant deux cycles imidazolium **cis Ni-BF₄** a pu être obtenue par diffraction des rayons X sur monocristaux (Figure 4.5, droite), et comparée à la structure de la porphyrine correspondante **4-Ni** comportant deux cycles imidazoles, préalablement obtenue par Richeter *et al.* (Figure 4.5, gauche). Ces deux porphyrines présentent une déformation de type selle de cheval couramment observée dans les porphyrines de Ni(II). Dans la Figure 4.5 sont représentées les déviations des 24 atomes des macrocycles porphyriniques des composés **4-Ni** (imidazole, gauche) et **cis Ni-BF₄** (imidazolium, droite) par rapport aux plans médians calculés pour chaque macrocycle (données issues des analyses par diffraction des rayons X sur monocristaux). Il apparaît que la déformation du macrocycle porphyrinique est bien plus importante pour le composé **cis Ni-BF₄** (bis-imidazolium) que pour le composé **4-Ni** (bis-imidazole). Les quatre groupements méthyles sur les quatre atomes d'azote des cycles imidazoles ont donc une influence majeure sur la déformation du macrocycle porphyrinique. Il a été démontré que l'introduction de groupements encombrants sur les positions β-pyrroliques d'une porphyrine peut être responsable d'une déformation importante du macrocycle.^[94] Cette déformation en forme de

selle de cheval est probablement à l'origine des déplacement bathochromes des bandes d'absorptions observés pour les porphyrines conjuguées avec des cycles imidazolium par rapport à celles conjuguées avec des cycles imidazoles.

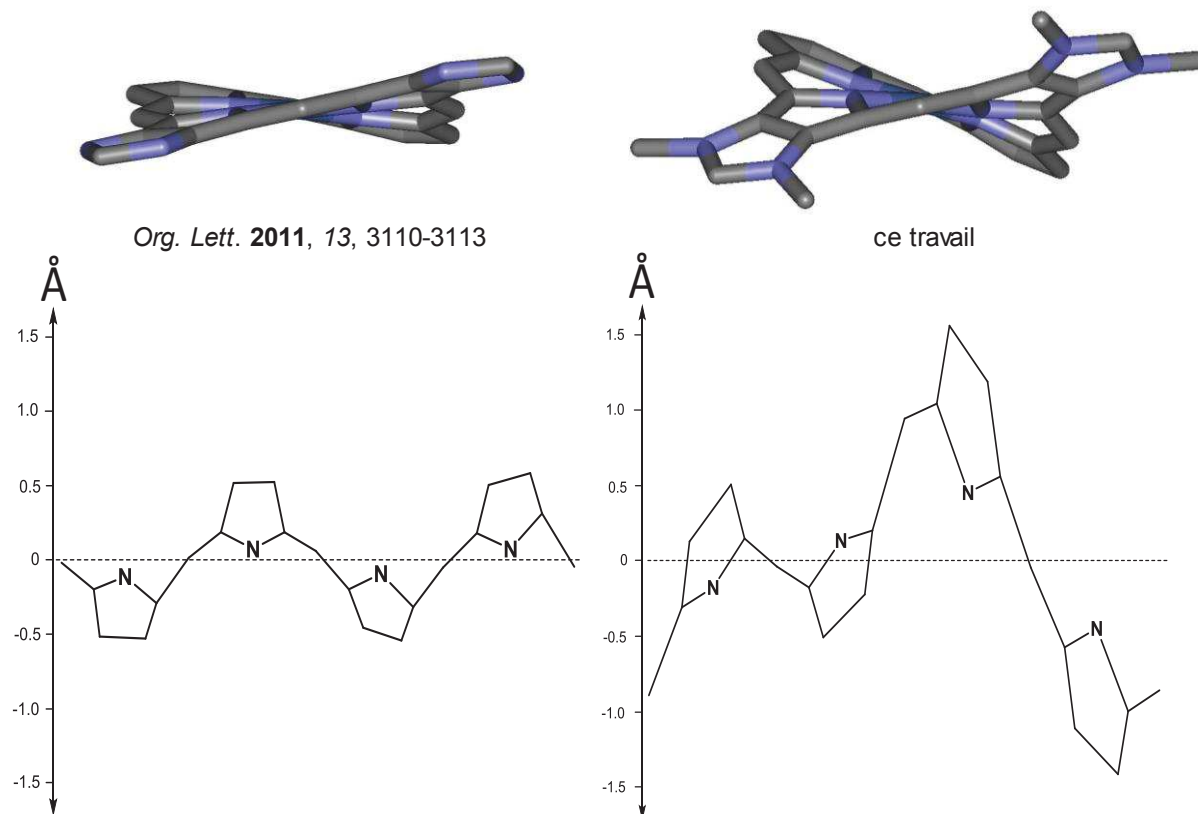


Figure 4. 5 Déviation linéaire des 24 atomes du squelette macrocyclique des composés **cis 14-Ni** (gauche) et **cis Ni-I** par rapport au plan moyen calculé selon ces mêmes 24 atomes.

La très forte déformation du macrocycle porphyrinique pourrait également expliquer pourquoi il est difficile d'obtenir proprement les porphyrines conjuguées à deux cycles imidazolium **cis Ni-I** et **trans Ni-I**. En effet, les atomes d'azote internes sont plus accessibles si le macrocycle porphyrinique est déformé et peuvent réagir plus facilement avec l'iodométhane en excès. Ceci expliquerait également pourquoi ce phénomène n'est pas observé avec la porphyrine **Fb-I**, du fait de sa déformation moins importante (cf. Schéma 2.12).

II Synthèse des complexes d'Au(I) conjugués à des porphyrines de type *cis/trans* [M(AuCl)₂]

II.1 Synthèse des complexes *cis* [Ni(AuCl)₂] et *trans* [Ni(AuCl)₂]

Dans le chapitre précédent, nous avons montré que la synthèse des complexes d'Au(I) à partir des sels d'imidazolium pouvait être réalisée de deux façons: par transmétallation ou par complexation du NHC généré *in situ*. Ces deux méthodes ont été utilisées pour la synthèse des complexes de type [M(AuCl)₂]. Les complexes d'Au(I) *cis* et *trans* [Ni(AuCl)₂] ont été obtenus par réaction des sels d'imidazolium *cis* Ni-I et *trans* Ni-I avec deux équivalents d'Ag₂O, suivie d'une transmétallation à l'aide de deux équivalents de [AuCl(tht)] (Schéma 4.6). Le complexe *cis* [Ni(AuCl)₂] a été obtenu avec un rendement de 30%, tandis que son homologue *trans* [Ni(AuCl)₂] a été obtenu avec un rendement de 66%. Ceci pourrait être dû à une gêne stérique plus importante dans le composé *cis* [Ni(AuCl)₂] au niveau du groupement aryle *meso* entre les deux pyrroles fonctionnalisés.

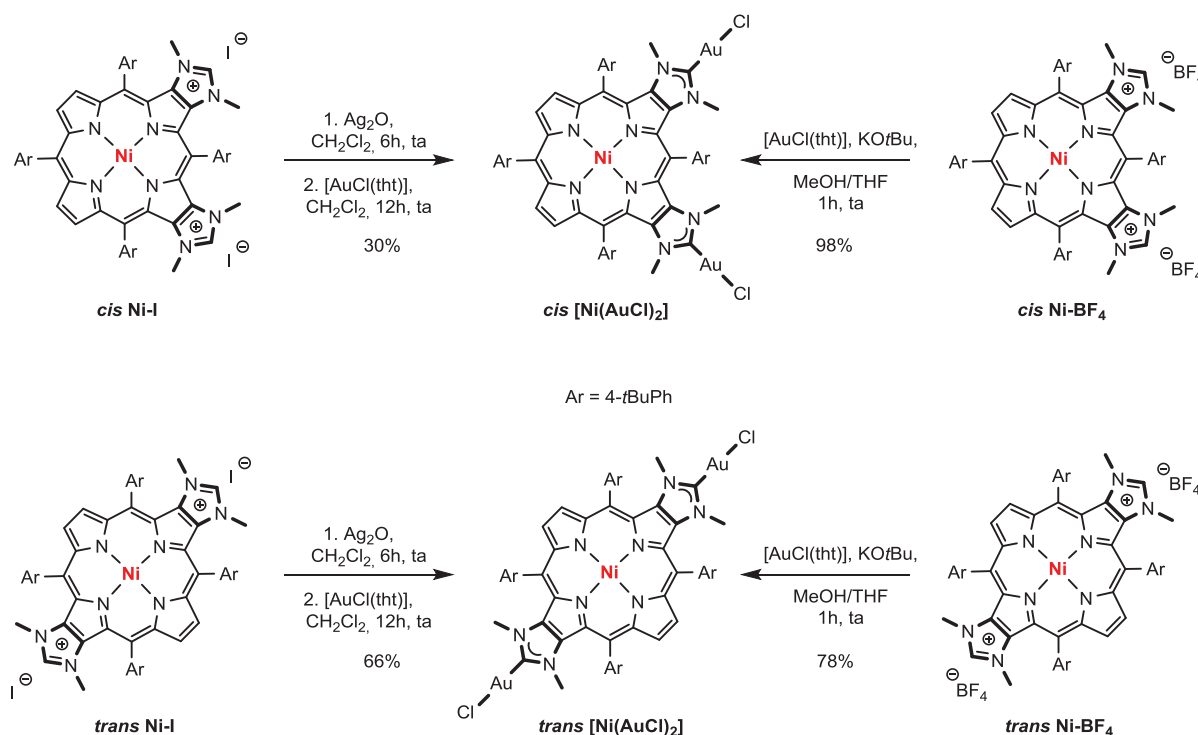


Schéma 4. 6 Synthèse des complexes *cis* [Ni(AuCl)₂] et *trans* [Ni(AuCl)₂].

La spectroscopie RMN ¹³C{¹H} confirme la formation des complexes d'Au(I) de par la présence des signaux correspondant aux carbènes à $\delta = 182,8$ et $182,7$ ppm, respectivement pour les complexes *cis* [Ni(AuCl)₂] et *trans* [Ni(AuCl)₂]. Les pics moléculaires des complexes sont observés avec un rapport $m/z = 1494,4$ Da dans les spectres de masse MALDI-TOF⁺ des deux composés (calc. pour C₆₆H₆₈Au₂Cl₂N₈Ni : 1494,4 Da [M]⁺). L'analyse par spectroscopie EDX (Energy-Dispersive X-ray spectroscopy) a également permis la caractérisation de ces composés. Elle permet de détecter aisément la présence de métaux de transition ou d'halogènes dans un échantillon, ainsi que leurs rapports atomiques.^[49, 68] L'analyse EDX de

ces complexes permet la détection des atomes de Ni, Au, et Cl dans des rapports respectifs moyens d'environ 1/2/2 pour chaque complexe. Ceci est en accord avec la complexation de deux ions Au(I) par les deux ligands NHC de la porphyrine de Ni(II) (1 atome de Ni, 2 atomes d'Au). Le rendement obtenu pour le complexe **cis** [Ni(AuCl)₂] (30%) est trop faible à ce stade (10^{ème} étape) pour envisager d'éventuelles étapes de post-fonctionnalisation de ce dernier. Nous avons donc amélioré les rendements de synthèse en utilisant la méthode de complexation du NHC généré *in situ*.

La méthode de synthèse de ce complexe par complexation du NHC généré *in situ* s'est avérée être beaucoup plus efficace. Cette méthode nécessite l'utilisation des sels de tétrafluoroborate d'imidazolium **cis** Ni-BF₄ et **trans** Ni-BF₄. Les complexes **cis** [Ni(AuCl)₂] et **trans** [Ni(AuCl)₂] ont été obtenus par déprotonation des sels d'imidazolium correspondants à l'aide de deux équivalents de KO^tBu en présence d'un excès de [AuCl(tht)] dans le THF avec d'excellents rendements respectifs de 98 et 78%. L'addition d'un peu de MeOH à la solution de KO^tBu permet une dissolution totale de ce dernier. Il a été ensuite ajouté goutte à goutte dans le milieu réactionnel. Cet ajout associé à un excès du complexe [AuCl(tht)] (4 équivalents) dans le milieu réactionnel tend à défavoriser les réactions intermoléculaires menant à la formation d'oligomères. Les rendements sont excellents à température ambiante et pour des temps réactionnels courts d'une heure. Cette dernière stratégie s'avère donc être une méthode de choix pour la synthèse des complexes d'Au(I).

II.2 Synthèse des complexes **cis** [Zn(AuCl)₂] et **trans** [Zn(AuCl)₂]

La synthèse des complexes carbéniques d'Au(I) des porphyrines de Zn(II) par transmétallation d'un complexe d'Ag(I) ainsi que la complexation du NHC généré *in situ* peuvent également être réalisées. Ces deux voies de synthèses sont présentées dans le Schéma 4.7. Concernant la première voie de synthèse des complexes carbéniques d'Au(I) des porphyrines de Zn(II) par réaction de transmétallation d'un complexe d'Ag(I) (Schéma 4.7 à gauche), le solvant classique CH₂Cl₂ a été remplacé par un mélange CH₂Cl₂/CHCl₃ (1:1). L'ajout de CHCl₃ permet une meilleure solubilisation du sel d'imidazolium de départ. Dans des conditions similaires à celles utilisées précédemment, seul le complexe **trans** [Zn(AuCl)₂] a été obtenu avec un très bon rendement de 85%. En revanche, le complexe **cis** [Zn(AuCl)₂] n'a pas pu être isolé. Comme pour le complexe d'Au(I) incorporant une porphyrine de Ni(II), cet échec lors de la synthèse du complexe **cis** [Zn(AuCl)₂] peut être attribué à la difficulté de former les deux complexes adjacents compte tenu des contraintes stériques imposées par le groupement aryl *meso* entre les deux ligands NHC. Quant à la deuxième voie de synthèse par complexation des ligands NHC générés *in situ* donne elle un tout autre résultat (Schéma 4.7, à droite). En effet, le complexe **cis** [Zn(AuCl)₂] a été obtenu avec un rendement de 95% par déprotonation de **cis** Zn-BF₄ avec KO^tBu en présence d'un excès de [AuCl(tht)] dans le THF. Le complexe **trans** [Zn(AuCl)₂] a quant à lui été obtenu avec un rendement de 67%. La formation de ces complexes est encore une fois démontrée par spectroscopie RMN ¹³C{¹H} car les signaux des carbènes sont observés à des déplacements chimiques caractéristiques de δ = 183,2 et 182,0 ppm, respectivement pour les complexes

cis [Zn(AuCl)₂] et *trans* [Zn(AuCl)₂]. La spectrométrie de masse MALDI-TOF⁺ montre également le pic moléculaire attendu pour ces complexes à des rapports $m/z = 1500,3$ Da (m/z calc. pour C₆₆H₆₈Au₂Cl₂N₈Zn : 1500,3 Da [M]⁺). La méthode par complexation du NHC généré *in situ* permet donc de pallier les faibles rendements obtenus pour la synthèse du complexe *cis* [Zn(AuCl)₂] par transmétallation.

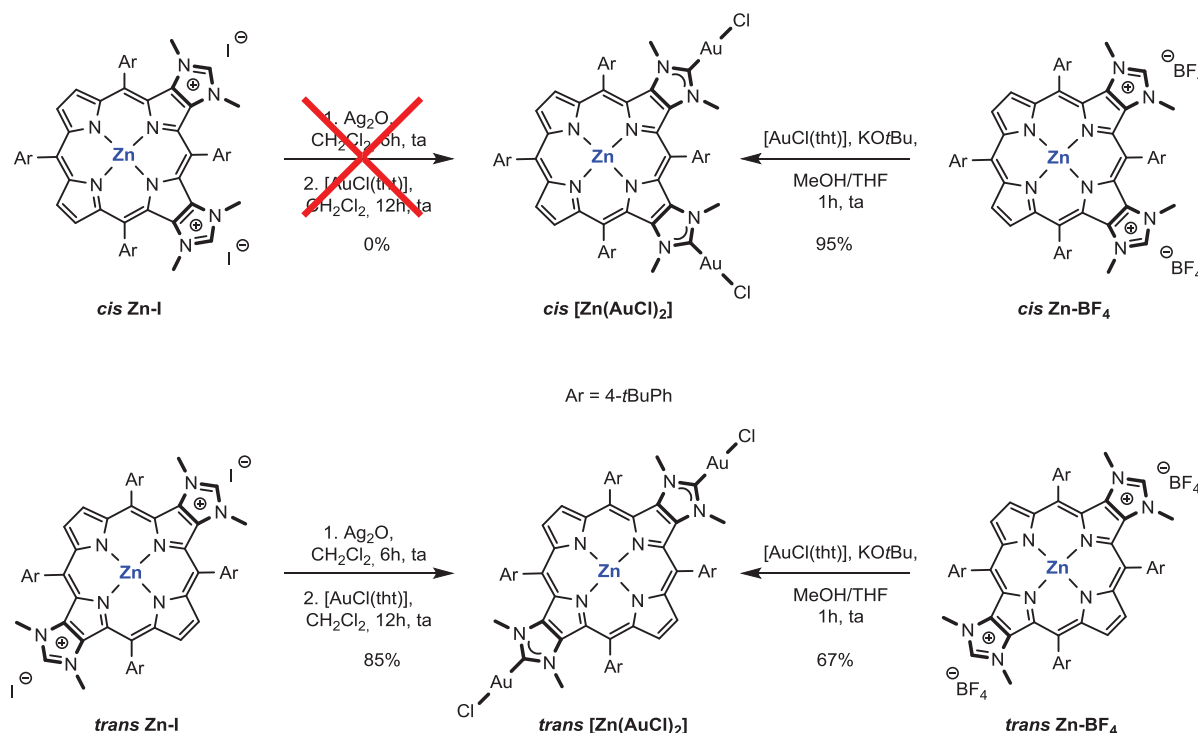


Schéma 4. 7 Synthèse des complexes *cis* et *trans* [Zn(AuCl)₂].

Comme dans le Chapitre 3 et en vue d'utiliser ces composés comme PS pour des applications en PDT, leur aptitude à générer de l'¹O₂ sous irradiation ($\lambda_{\text{exc}} > 510$ nm) a été

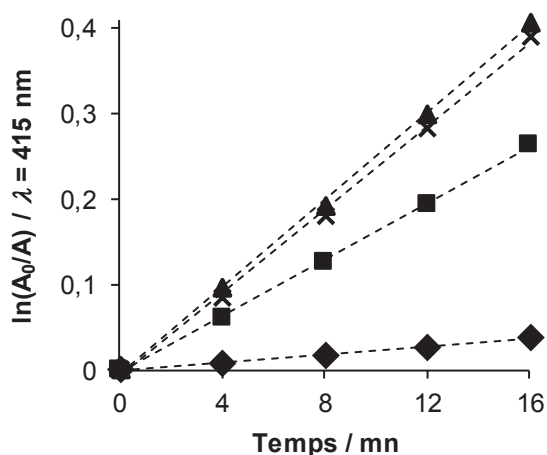


Figure 4. 6 Gauche : Résultats du test de photo-oxydation du DPBF dans le toluène. ◆ : sans PS, ■ : H₂TPP, × : [ZnAuCl], ▲ : *trans* [Zn(AuCl)₂], (concentrations finales en PS et en DPBF de 1 et 100 μ M).

évaluée. Le DPBF ($\lambda_{\text{max}} = 415$ nm) a été utilisé comme piègeur d'¹O₂. Dans la Figure 4.7 sont représentés les tracés de $\ln(A_0/A) = f(t)$ pour le PS avec un seul complexe d'Au(I) [ZnAuCl], et celui avec deux complexes d'Au(I) *trans* [Zn(AuCl)₂], ainsi que H₂TPP (PS de référence). Toutes ces représentations graphiques sont linéaires et en accord avec le fait que ce sont des réactions d'ordre 1. Les deux complexes [ZnAuCl] et *trans* [Zn(AuCl)₂] sont capables de générer de l'¹O₂ aussi efficacement que [FbAuCl] et sont de meilleurs PS que H₂TPP (Il.2 pp 59-60). Il n'y a donc pas de différences significatives en fonction du nombre de complexes d'Au(I) à la périphérie des PS.

Précédemment, nous avons vu que la synthèse des sels bis-imidazolium bases libres s'est montrée infructueuse, l'accès aux complexes d'Au(I) correspondants est donc impossible. En revanche, une stratégie de démétallation des complexes *cis* $[\text{Zn}(\text{AuCl})_2]$ et *trans* $[\text{Zn}(\text{AuCl})_2]$ semblable à celle exposée dans chapitre précédent permettrait l'accès aux complexes d'Au(I) des porphyrines bases libres.

II.3 Synthèse des complexes *cis* $[\text{Fb}(\text{AuCl})_2]$ et *trans* $[\text{Fb}(\text{AuCl})_2]$

N'ayant pas réussi à synthétiser les sels de bis-imidazolium bases libres, la démétallation des complexes *cis* $[\text{Zn}(\text{AuCl})_2]$ et *trans* $[\text{Zn}(\text{AuCl})_2]$ a alors été envisagée, comme ce fut le cas pour la synthèse de $[\text{FbAuCl}]$ par démétallation du complexe $[\text{ZnAuCl}]$ (cf. Chapitre 2). Ainsi, dans un premier temps, le complexe *cis* $[\text{Zn}(\text{AuCl})_2]$ a été démétallé à l'aide d'une solution de TFA (10% dans le CHCl_3) dans l'acétone (Schéma 4.8). Pour ce complexe, la démétallation s'est avérée infructueuse. En effet, après neutralisation et purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne gel de silice, aucun composé correspondant au complexe base libre *cis* $[\text{Fb}(\text{AuCl})_2]$ n'a été isolé. Cela n'est pas surprenant au vu des quantités importantes d'acide ajoutées pour arriver à une démétallation complète (suivi par spectroscopie d'absorption UV-visible). Ces conditions plus acides que celles utilisées pour démétaller $[\text{ZnAuCl}]$ ont probablement abouti à une décomposition des complexes périphériques $[(\text{NHC})\text{-Au-Cl}]$. De manière surprenante, ce n'est pas le cas avec le composé *trans* $[\text{Fb}(\text{AuCl})_2]$. Ce dernier a été obtenu en utilisant les mêmes conditions de démétallation que celles utilisées pour la démétallation du complexe $[\text{ZnAuCl}]$ (IV.1.2 pp 39-

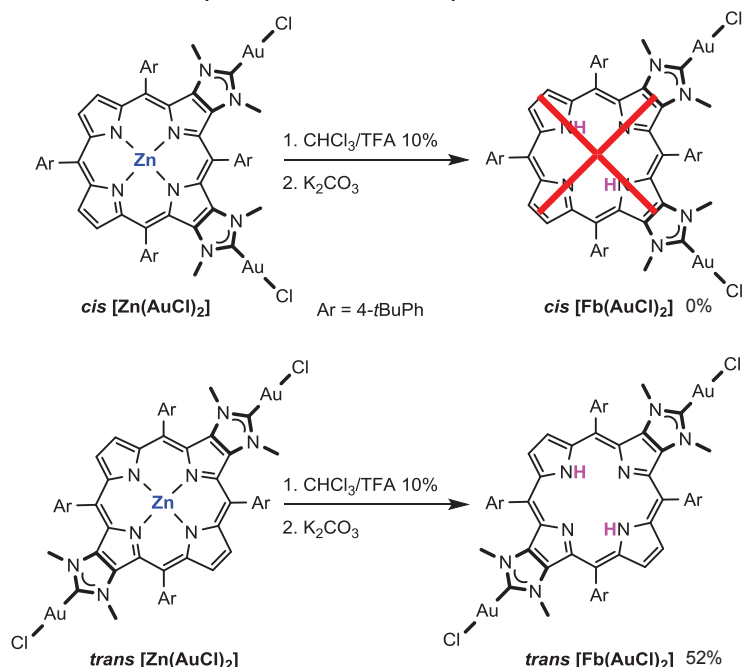


Schéma 4. 8 Synthèse des complexes *cis* $[\text{Fb}(\text{AuCl})_2]$ et *trans* $[\text{Fb}(\text{AuCl})_2]$ par démétallation des complexes de Zn(II) correspondants.

40). Après neutralisation du milieu avec le K_2CO_3 , suivie d'une chromatographie sur colonne sur gel de silice, le complexe *trans* $[\text{Fb}(\text{AuCl})_2]$ a été obtenu avec un rendement de 52%. Il est donc remarquable de noter la nette différence de réactivité entre les complexes *cis* et *trans* $[\text{Fb}(\text{AuCl})_2]$. Les analyses par spectroscopie RMN ^1H et spectrométrie de masse montrent que la démétallation est effective. Tout d'abord, le signal à $\delta = -2,93$ ppm observé sur le spectre RMN ^1H de *trans* $[\text{Fb}(\text{AuCl})_2]$ correspondant aux NH internes atteste de la nature base libre de cette porphyrine (Figure 4.8).

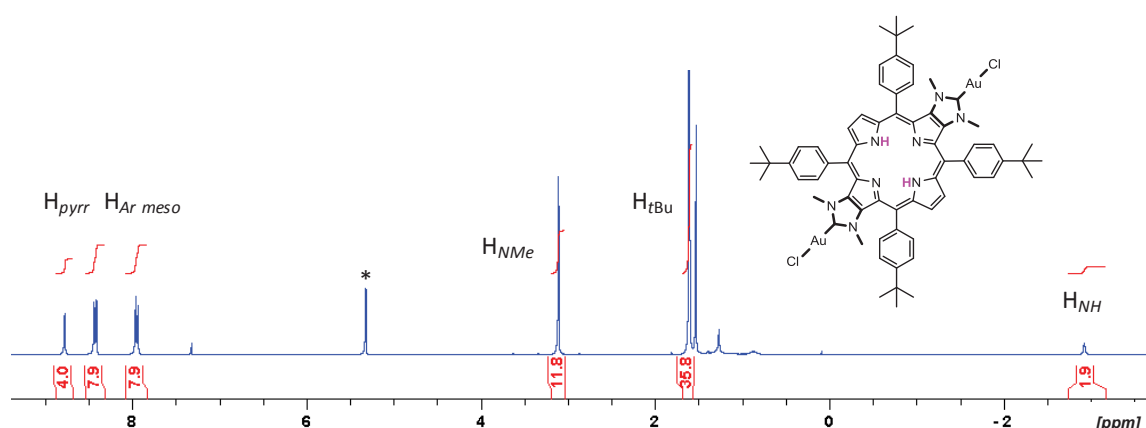


Figure 4. 7 Spectre RMN ^1H du complexe *trans* $[\text{Fb}(\text{AuCl})_2]$ dans le CD_2Cl_2 à 298 K (300 MHz).

Sur le spectre RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de *trans* $[\text{Fb}(\text{AuCl})_2]$, le signal à $\delta = 182,3$ ppm dû au carbone montre que les complexes périphériques $[(\text{NHC})\text{AuCl}]$ n'ont pas été dégradés au cours du processus de démétallation et de neutralisation. Enfin, la spectrométrie de masse MALDI-TOF $^+$ montre un signal avec un rapport $m/z = 1438,4$ Da (calc. pour $\text{C}_{66}\text{H}_{70}\text{Au}_2\text{Cl}_2\text{N}_8$: 1438,4 Da $[\text{M}]^{++}$) correspondant au pic moléculaire du produit confirmant l'intégrité des deux complexes périphériques $[(\text{NHC})\text{AuCl}]$.

III Etudes des propriétés photodynamiques des porphyrines conjuguées à deux complexes de carbènes *N*-hétérocycliques d'Au(I)

III.1 Intérêt d'utiliser les porphyrines conjuguées à deux complexes d'Au(I) pour des applications PDT

Nous avons vu dans le chapitre précédent que la présence d'une biomolécule telle que le mannose permet un transport actif du PS **[FbAuSMan]** dans les cellules cancéreuses surexprimant les récepteurs au mannose, ce qui augmente de manière significative l'effet PDT observé. Ces récepteurs au mannose des cellules sont des récepteurs multivalents, c'est-à-dire qu'ils possèdent plusieurs sites de reconnaissance au mannose. Un ligand multivalent présentant plusieurs unités mannose possède donc une affinité plus grande avec le récepteur que son homologue monovalent, ce qui permet une meilleure endocytose (Figure 4.9). Une porphyrine possédant deux unités de type mannose attachées à deux complexes d'Au(I) périphériques permettrait de tirer avantage de ce phénomène de multivalence. C'est pourquoi la synthèse de porphyrines conjuguées à deux complexes d'Au(I) périphériques de type $[(\text{NHC})\text{AuCl}]$ a été entreprise.

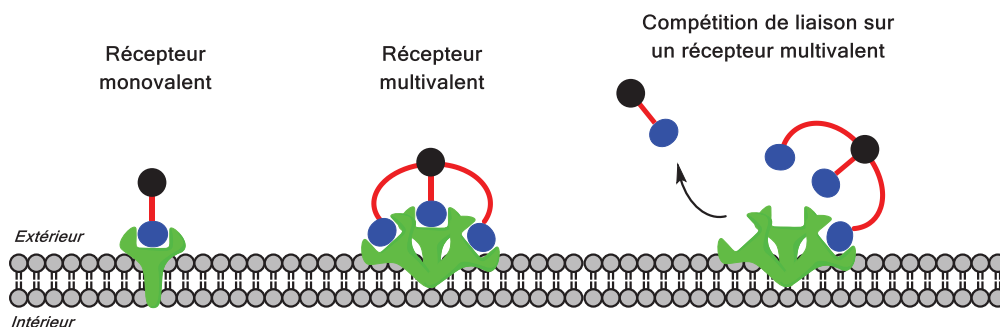


Figure 4. 8 Comparaison entre récepteurs monovalents et multivalents.

III.2 Synthèse des porphyrines glycosylées par substitution des ligands chlorures

La possibilité qu'offre les complexes de type $[M(AuCl)_2]$ (développés dans le chapitre 3) de présenter deux motifs mannoses, avec des orientations différentes (*cis* et *trans*), permettrait d'exploiter « l'effet de reconnaissance multivalent » pour améliorer l'effet PDT de ces derniers par une meilleure endocytose. Basés sur cette hypothèse, les complexes *cis* $[Zn(AuSMan)_2]$ et *trans* $[Zn(AuSMan)_2]$ comportant deux motifs mannoses ont été synthétisés dans des conditions réactionnelles identiques à celle décrites dans le Chapitre 3 (*i.e.* préparation du thiolate dans un mélange MeOH/H₂O et addition de ce dernier dans une solution du complexe $[Zn(AuCl)_2]$ dans du THF à 0°C) avec d'excellents rendements respectifs de 94 et 96% (Figure 4.10). L'analyse par spectroscopie RMN 2D ¹H DOSY a permis de confirmer la liaison des groupements mannoses à l'Au(I) puisque les complexes *cis* $[Zn(AuSMan)_2]$ et *trans* $[Zn(AuSMan)_2]$ possèdent respectivement des coefficients de diffusion $D_{(DMSO-d_6, 298K)} = 1,58 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ et $D_{(DMSO-d_6, 298K)} = 1,64 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ plus faibles que les complexes *cis* $[Zn(AuCl)_2]$ et *trans* $[Zn(AuCl)_2]$ correspondants ($D_{(DMSO-d_6, 298K)} = 2,62 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ et $D_{(DMSO-d_6, 298K)} = 2,11 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$). De plus, les spectres 2D DOSY montre que les ligands mannose et les macrocycles porphyriniques diffusent simultanément. La synthèse du complexe mono-(NHC) $[ZnAuSMan]$ de la porphyrine de Zn(II) a également été réalisée pour pouvoir comparer les propriétés biologiques des porphyrines comportant un seul complexe d'Au(I) périphérique à celles comportant deux complexes d'Au(I) périphériques.

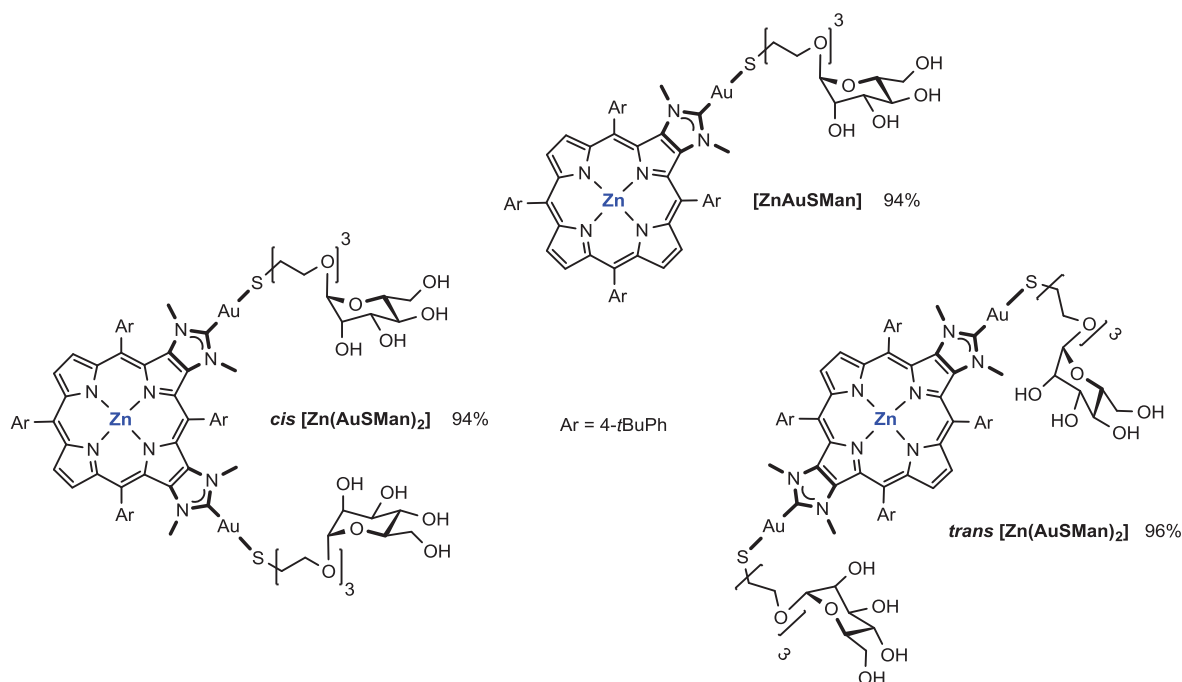


Figure 4. 9 Structure des complexes $[ZnAuSMan]$, $cis [Zn(AuSMan)_2]$ et $trans [Zn(AuSMan)_2]$.

III.3 Évaluation des propriétés photodynamiques sur cellules cancéreuses MCF-7

Les complexes $[ZnAuSMan]$, $cis [Zn(AuSMan)_2]$ et $trans [Zn(AuSMan)_2]$ ont donc été soumis à des tests de PDT à 4 heures d'incubation sur cellules MCF-7 à une longueur d'onde d'irradiation de $\lambda_{exc} = 405$ nm pendant 10 minutes. Les résultats de ces tests sont regroupés dans la Figure 4.11. D'un point de vue général, ces composés sont faiblement toxiques sans irradiation à $10 \mu M$ avec seulement 5 et 8% de mort cellulaire pour $cis [Zn(AuSMan)_2]$ et $trans [Zn(AuSMan)_2]$ respectivement. Après irradiation, ces composés n'ont pas engendré une mort cellulaire significative. En effet, à $10 \mu M$, les deux composés engendrent en moyenne 10% de mort cellulaire. Le complexe monovalent $[ZnAuSMan]$ n'induit pas d'effet PDT significatif à $10 \mu M$. Malgré la présence de deux unités mannoses, censées augmenter la solubilité en milieu biologique et l'endocytose par effet multivalent, ces PS s'avèrent être moins efficaces que le composé $[FbAuSMan]$ (100% de mort cellulaire à $10 \mu M$ après irradiation) ne possédant qu'une seule unité mannose. Ces résultats tendent à montrer que ces complexes de porphyrines de Zn(II) sont moins efficaces que ceux des porphyrines bases libres.

Nous avons donc décidé de synthétiser des complexes de porphyrines base libres de type $[Fb(AuSMan)_2]$. Pour ce faire, il était nécessaire d'obtenir les complexes d'Au(I) correspondant $[Fb(AuCl)_2]$. Or, nous avons vu précédemment que seul le composé $trans [Fb(AuCl)_2]$ a été obtenu par démétallation du complexe de la porphyrine de Zn(II)

correspondant (II.3 pp 97-98). Cette stratégie de démétallation ne fonctionnant pas avec l'isomère *cis*, nous avons concentré nos efforts sur la synthèse du sel d'imidazolium *cis* **Fb-I**.

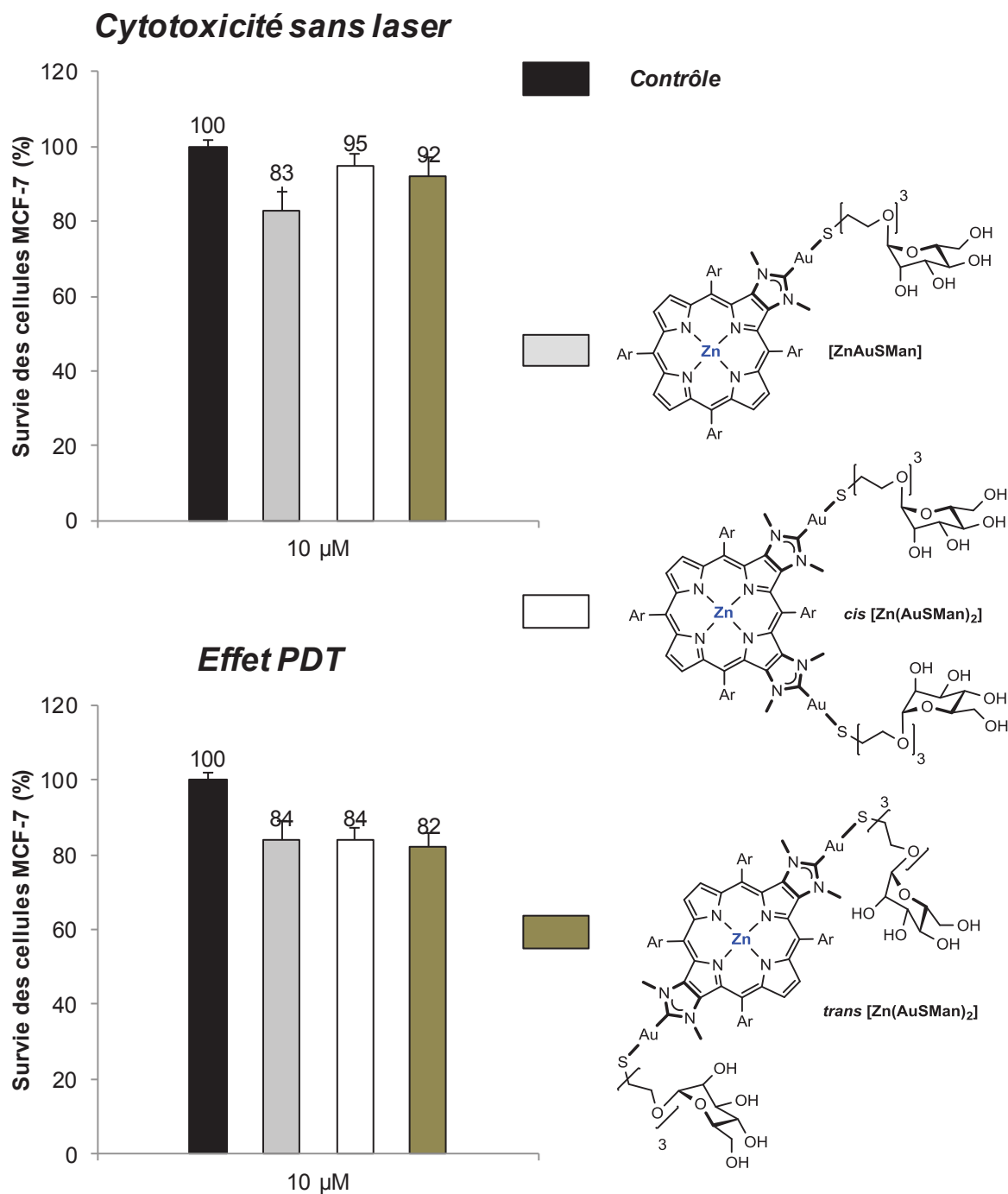


Figure 4. 10 Résultats des tests PDT effectués à 10 µM avec des temps d'incubation de 4 heures et une irradiation de 10 min à $\lambda_{exc} = 405$ nm (18,75 J/cm²).

III.4 Démétallation du sel d'imidazolium *cis* Ni-I

Une voie de synthèse du sel d'imidazolium base libre *cis* **Fb-I** pourrait être effectuée *via* la démétallation du sel d'imidazolium *cis* **Ni-I**. Ainsi le composé *cis* **Ni-I** a été démétallé à l'aide d'un mélange H₂SO₄/TFA 4:1 (Figure 4.12). Après neutralisation, le brut réactionnel a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice permettant d'isoler le composé **15-Fb** comportant une urée cyclique avec un faible rendement de 15 %. L'analyse par spectrométrie de masse montre la présence d'un ion avec un rapport m/z = 991,6 Da correspondant à un incrément de +16 par rapport au rapport m/z attendu de 975,6 Da. Cet incrément de +16 confirme la présence d'un atome d'oxygène supplémentaire. L'analyse par spectroscopie infrarouge (ATR) confirme la formation de la fonction urée avec une fréquence de vibration intense à ν = 1708 cm⁻¹ caractéristique des fréquences de vibration des fonctions carbonyles.

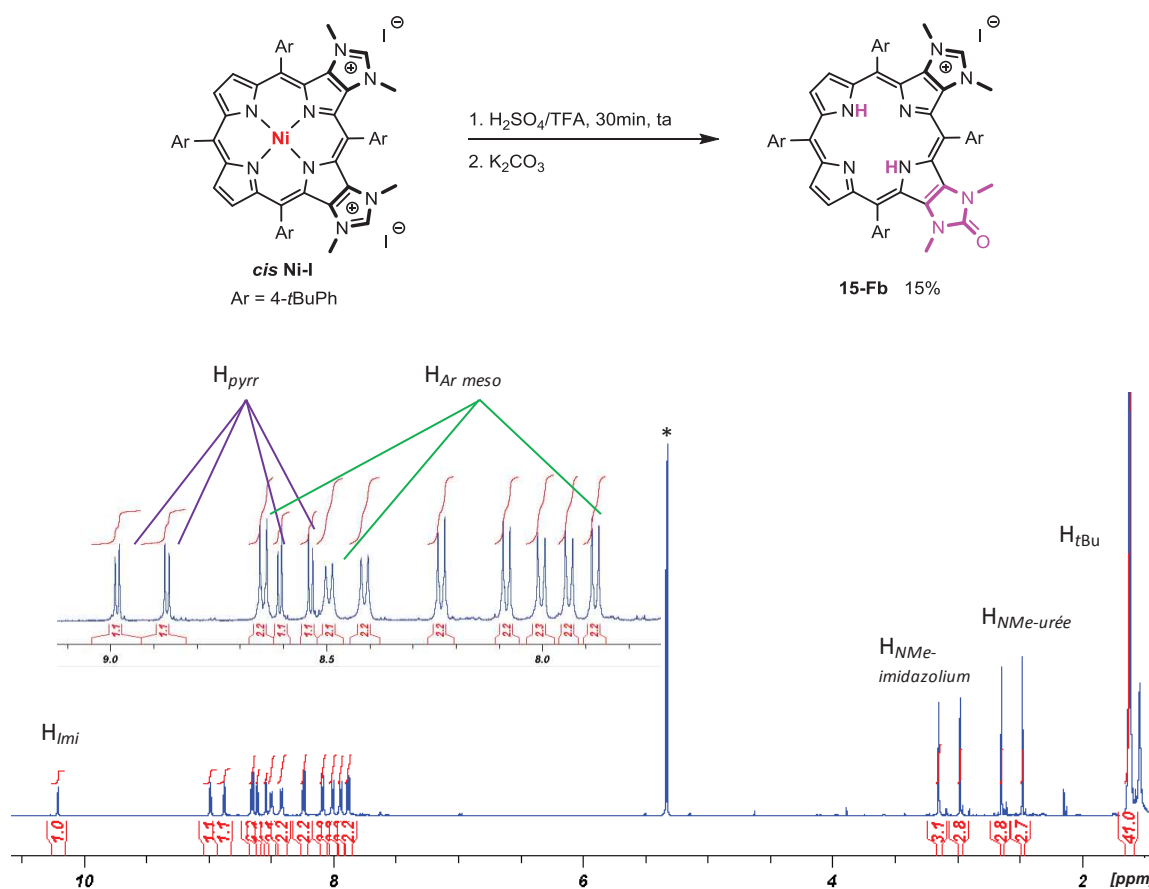


Figure 4. 11 Démétallation de *cis* **Ni-I** et spectre RMN ¹H tronqué de **15-Fb** dans CD₂Cl₂ à 298 K (400 MHz).

L'analyse par spectroscopie RMN ¹H de ce composé montre un spectre correspondant à une porphyrine non symétrique (Figure 4.12). Le signal du proton du cycle imidazolium est observé à δ = 10,12 ppm et intègre pour 1H, confirmant la présence d'un seul cycle imidazolium dans la molécule. Quatre doublets intégrant respectivement pour 1H à δ = 8,89, 8,78, 8,52 et 8,45 ppm correspondent aux quatre protons β -pyrroliques, traduisant la dissymétrie de la molécule. La formation de la fonction urée cyclique est confirmée par la

présence de deux singulets intégrant pour 3H chacun à $\delta = 2,56$ et $2,39$ ppm. Ces deux signaux correspondent aux groupements N-CH₃ qui sont moins déblindés que ceux du cycle imidazolium à $\delta = 3,06$ et $2,89$ ppm. Enfin, la présence des NH internes est confirmée par la présence de deux signaux intégrant chacun pour 1H à $\delta = -2,61$ et $\delta = -3,61$ ppm, respectivement.

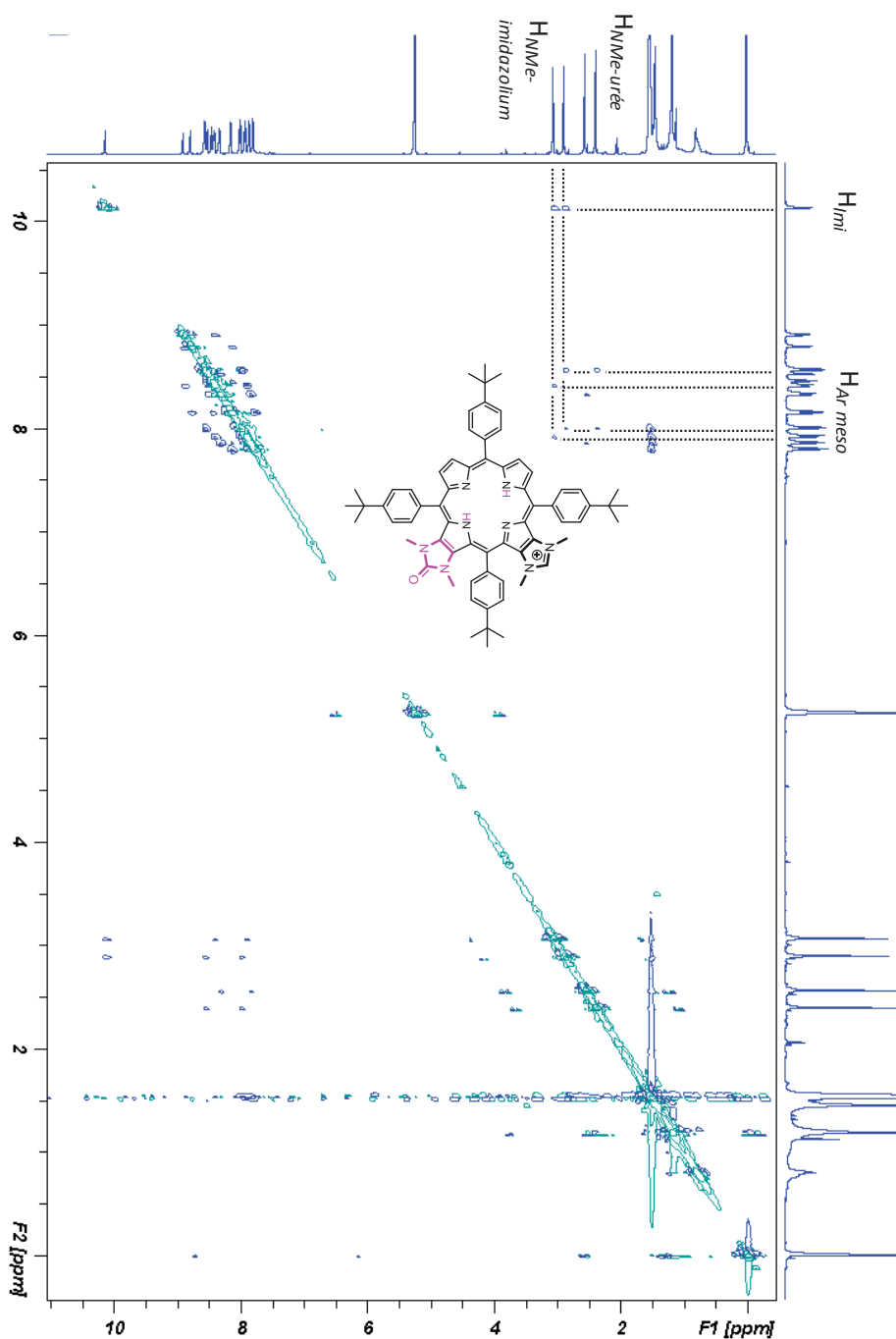


Figure 4. 12 Spectre RMN 2D ¹H ROESY de **15-Fb** dans CD₂Cl₂ à 298 K (400 MHz).

L'attribution de tous les signaux est basée sur les résultats d'une expérience RMN 2D ^1H ROESY (Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy – ROESY). Cette expérience montre les interactions entre deux protons d'une même molécule proches dans l'espace. La Figure 4.13 montre les principales corrélations NOE ayant permis cette attribution.

La formation de cette urée cyclique peut être due à un milieu trop fortement basique lors de la neutralisation du milieu réactionnel après démétallation. Un mécanisme faisant intervenir l'équilibre de Wanzlick pourrait expliquer la formation de cette urée (Schéma 4.9). Le carbène serait formé après déprotonation du sel d'imidazolium en milieu fortement basique. Ce dernier pourrait alors dimériser selon l'équilibre de Wanzlick. La double liaison formée, très riche en électrons, s'oxyde alors facilement à l'air selon un mécanisme à 4 centres. Deux fonctions urées cycliques seraient alors obtenues par un réarrangement de l'endoperoxyde intermédiairement formé.

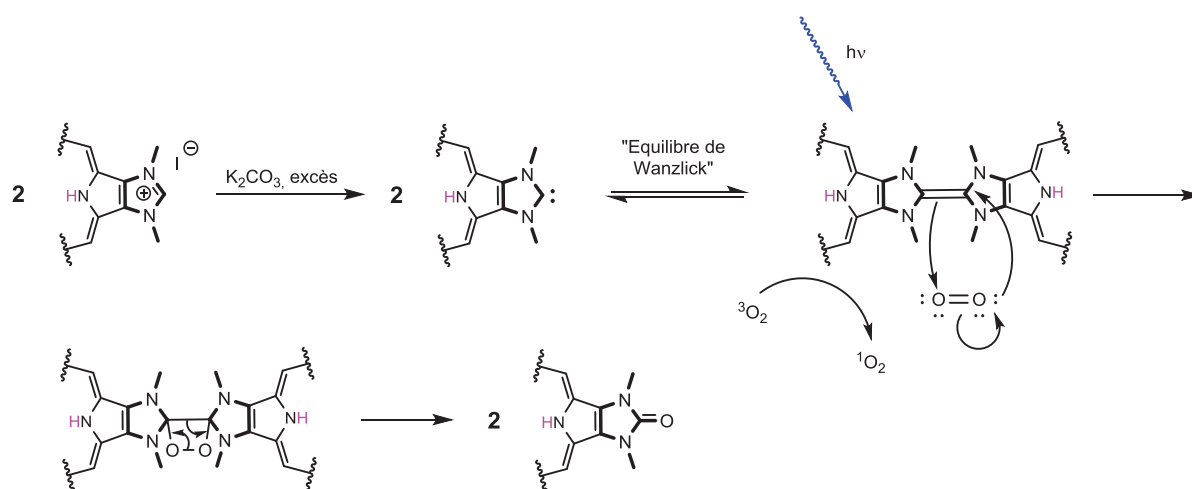


Schéma 4. 9 Mécanisme probable de formation de l'urée cyclique **15-Fb**.

Par manque de temps, aucun autre essai n'a par la suite été entrepris pour aboutir aux sels d'imidazolium bases libres selon cette voie de synthèse. Cependant, cette voie de synthèse est prometteuse et mériterait quelques essais supplémentaires, en prenant soin notamment d'effectuer une neutralisation plus contrôlée afin d'éviter de générer le NHC *in situ*.

IV Synthèse de polymères organométalliques incorporant les porphyrines conjuguées à deux ligands carbènes *N*-hétérocycliques périphériques

IV.1 Introduction sur les polymères de coordination et les polymères organométalliques

Les polymères de coordination et organométalliques (ou polymères hybrides organique/inorganique) sont des polymères dont le squelette contient des unités organiques et inorganiques répétitives. Le plus souvent, la partie organique est constituée d'un ligand qui complexe un métal de transition ; ce dernier constituant la partie inorganique.

Ces polymères peuvent être classés selon leur connectivité.^[95] La connectivité est définie comme étant le nombre d'atomes attachés au centre métallique faisant partie de la chaîne ou de la matrice polymérique. La connectivité peut s'étendre de 1 à 10 suivant la géométrie des complexes et le nombre de ligands. Une illustration des connectivités de 1 à 3 les plus rencontrées dans les polymères de coordination et organométalliques est représentée dans la Figure 4.14.

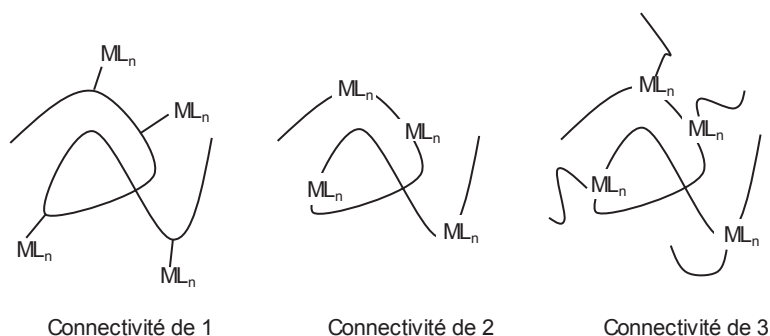


Figure 4. 13 Les différentes connectivités rencontrées dans les polymères de coordination.

Plus généralement trois grands types (Types 1, 2 et 3) de polymères de coordination et/ou organométalliques peuvent être distingués.^[95] Ceux de Type 1 sont des polymères dont les centres métalliques constituent une partie essentielle du squelette polymérique, dans le sens où la structure polymérique serait détruite en leur absence (Figure 4.15). Dans les polymères de Type 2, les centres métalliques sont complexés par des ligands faisant partie intégrante de la structure du polymère et peuvent en modifier les propriétés, mais ils ne sont pas essentiels à la structure du polymère (la structure polymérique serait maintenue sans les centres métalliques). Enfin, les polymères de Type 3 possèdent des complexes métalliques pendants ancrés au squelette polymérique.

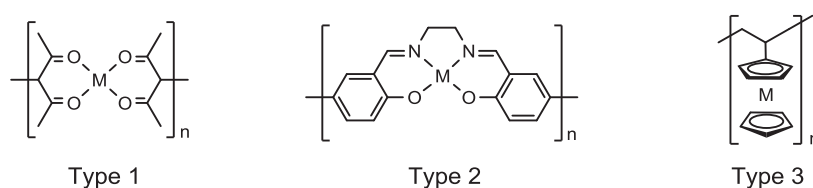


Figure 4. 14 Les différents types de polymères organométalliques existants.

IV.2 Polymères organométalliques incorporant des complexes d'Au(I) NHC et des ligands acétylures

Dans le Chapitre 3, nous avons vu la possibilité de former des complexes d'Au(I) de type [(NHC)-Au-C≡C-R] en vue d'applications biomédicales. Des applications intéressantes peuvent également être trouvées dans le domaine de la catalyse. Ainsi, Peris *et al.* (Figure 4.16) ont synthétisé un polymère organométallique bidimensionnel de Type 1 (**Au_{cat}**) à partir de complexes mono-(NHC) d'Au(I) trinocléaires construits sur des unités triphénylènes

et des ligands pontants diéthynylbenzène.^[85b] Le matériau obtenu, insoluble dans les solvants organiques usuels, a été utilisé comme catalyseur hétérogène pour : (i) la réduction de nitroarènes (catalysée par les complexes d'Au(I)) (Figure 4.15.a); (ii) catalyser des réactions multicomposantes de type Strecker (le complexe d'Au(I) joue le rôle d'acide de Lewis) (Figure 4.15.b). De façon remarquable, les auteurs ont montré la stabilité de ce matériau qui ne présente presque aucune diminution de l'activité catalytique même après plusieurs recyclages du catalyseur.

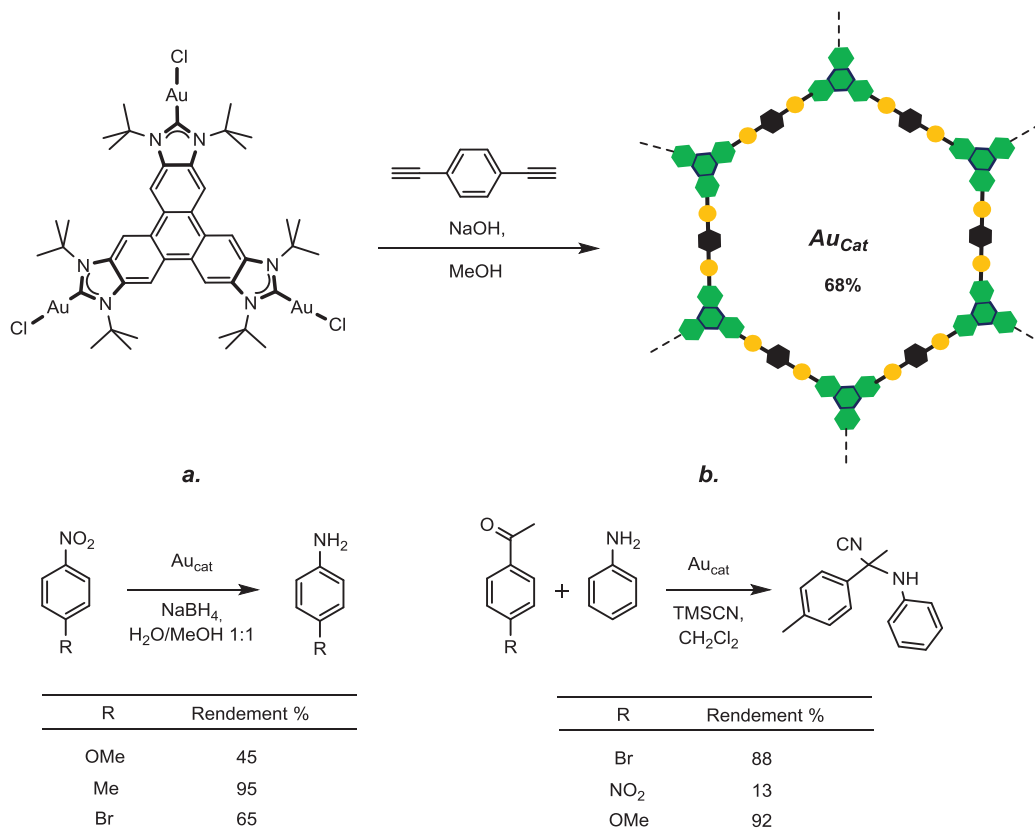


Figure 4. 15 Synthèse et étude des propriétés catalytiques d'un polymère organométallique construit à partir d'un complexe d'Au(I) tris(NHC) et de diéthynylbenzène et son utilisation en tant que catalyseur hétérogène.^[85b]

Le premier objectif de ce paragraphe est consacré à l'étude de la réactivité des complexes d'Au(I) **[MAuCl]** présentés dans les Chapitre 2 vis-à-vis de ligands possédant plusieurs fonctions acétylures. Dans un second temps, la stratégie de synthèse de polymères organométalliques développée par Peris *et al.* a été adaptée aux complexes de type **[M(AuCl)₂]** (développés dans ce Chapitre) pour la synthèse de matériaux fonctionnels à base de porphyrines.

IV.3 Réactivité des complexes d'Au(I) de carbènes *N*-hétérocycliques vis-à-vis de ligands acétylures

IV.3.1 Réactivité des complexes [MAuCl] vis-à-vis de ligands polyacétylures

Nous avons précédemment vu dans le Chapitre 3 qu'il était possible de synthétiser le complexe [NiAuC≡CPh] où l'Au(I) est complexé à la fois par un ligand de type porphyrine-NHC et un ligand acétylure. Afin d'étudier la réactivité générale des complexes d'Au(I) [MAuCl]

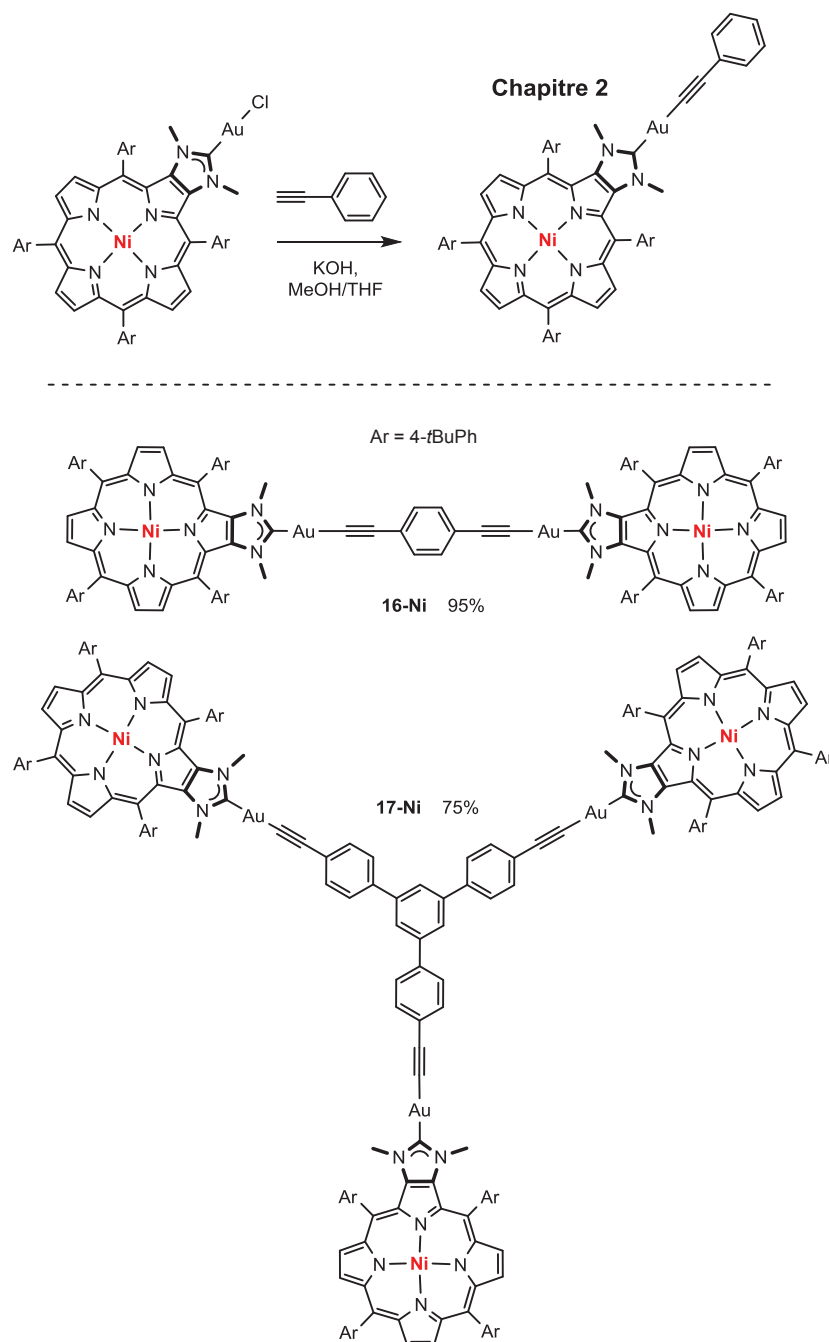


Figure 4. 16 Synthèse des complexes **16-Ni** et **17-Ni**.

avec des ligands polyacétylures, nous avons décidé de synthétiser dans un pre-mier temps des composés moléculaires modèles solubles et facilement caractérisables par les techniques spectroscopiques

classiques (spectroscopie RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, spectrométrie de masse). En utilisant exactement les mêmes conditions réactionnelles que celles utilisées pour la synthèse du complexe [NiAuC≡CPh] (THF/MeOH KOH), les complexes d'Au(I) **16-Ni** et **17-Ni** ont été synthétisés (Figure 4.17). Le complexe d'Au(I) **17-Ni** a été isolé avec un excellent rendement de 95% par précipitation à l'aide d'un mélange CH_2Cl_2 /MeOH après évaporation du THF. Le composé **17-Ni** a précipité dans le milieu réactionnel après sa formation et a été isolé avec un très bon rendement de 75% par simple filtration et lavages au THF.

Dans les spectres RMN ^1H des deux complexes **16-Ni** et **17-Ni**, les signaux des protons correspondant aux corps aromatiques des ligands acétylures sont clairement visibles. Leurs spectres RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ présentent les signaux des atomes de carbones de la triple liaison à $\delta = 125,5$, $104,8$ ppm et à $\delta = 123,9$, $104,7$ ppm respectivement pour **16-Ni** et **17-Ni**. Les signaux correspondant aux carbènes sont également visibles à $\delta = 198,6$ (**16-Ni**) et à $\delta = 198,9$ (**17-Ni**) ppm. La spectrométrie de masse MALDI-TOF $^+$ montre bien les pics moléculaires des produits attendus à $m/z = 2242,8$ Da et $3854,4$ Da respectivement pour **16-Ni** et **17-Ni**. De même, les distributions isotopiques simulées sont en accord avec les spectres expérimentaux. Comme précédemment décrit dans le Chapitre 2 et 3, la spectroscopie RMN 2D ^1H DOSY est une technique de caractérisation reposant sur la mesure des coefficients de diffusions d'espèces moléculaires dans un solvant donné et à une température donnée. Les spectres RMN 2D ^1H DOSY de chaque complexe d'Au(I) **[NiAuC $\equiv$ CPh]**, **16-Ni** et **17-Ni** sont superposés dans la Figure 4.18 qui fait clairement apparaître que ces trois composés ne diffusent pas à la même vitesse et que les ligands acétylures diffusent bien en même temps que les porphyrines.

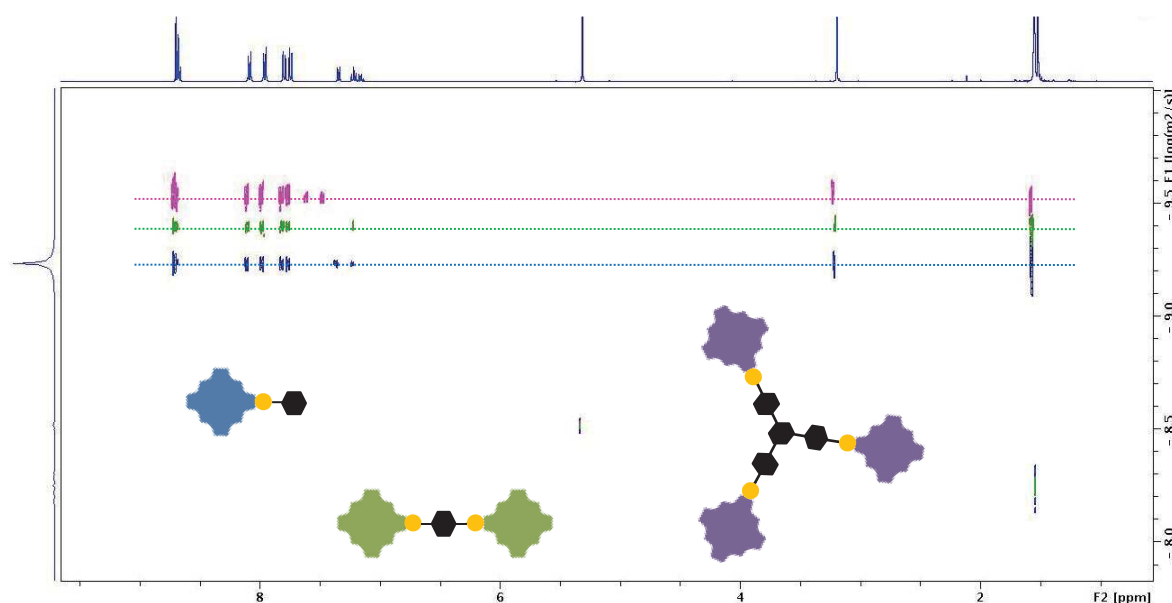


Figure 4. 17 Superposition des spectres RMN 2D ^1H DOSY des complexes **[NiAuC $\equiv$ CPh]** (bleu), **16-Ni** (vert) et **17-Ni** (violet) dans CD_2Cl_2 à 298 K (400 MHz).

Les signaux en bleu possèdent le plus petit coefficient de diffusion $D_{(\text{CD}_2\text{Cl}_2, 298\text{K})} = 5,88 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ et correspondent au complexe **[NiAuC $\equiv$ CPh]**. Les complexes **16-Ni** et **17-Ni** ont des coefficients de diffusion plus faibles de $D_{(\text{CD}_2\text{Cl}_2, 298\text{K})} = 3,95 \cdot 10^{-10}$ et $D_{(\text{CD}_2\text{Cl}_2, 298\text{K})} = 2,95 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ respectivement. Le classement décroissant de ces coefficients de diffusions dans l'ordre $D(\text{[NiAuC}\equiv\text{CPh]}) > D(\text{16-Ni}) > D(\text{17-Ni})$ est en accord avec la théorie selon laquelle le coefficient de diffusion diminue avec l'augmentation du rayon hydrodynamique (et donc du nombre de porphyrines) des espèces moléculaires.

IV.3.2 Réactivité des complexes $[M(AuCl)_2]$ vis-à-vis du phénylacétylène

Comme démontré précédemment, il est possible de synthétiser des complexes de type $[(\text{porphyrine-NHC})-\text{Au}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}]$ permettant d'aboutir facilement à des systèmes multiporphyriniques. Cependant, les complexes mono-(NHC) $[MAuCl]$ ne permettent pas la

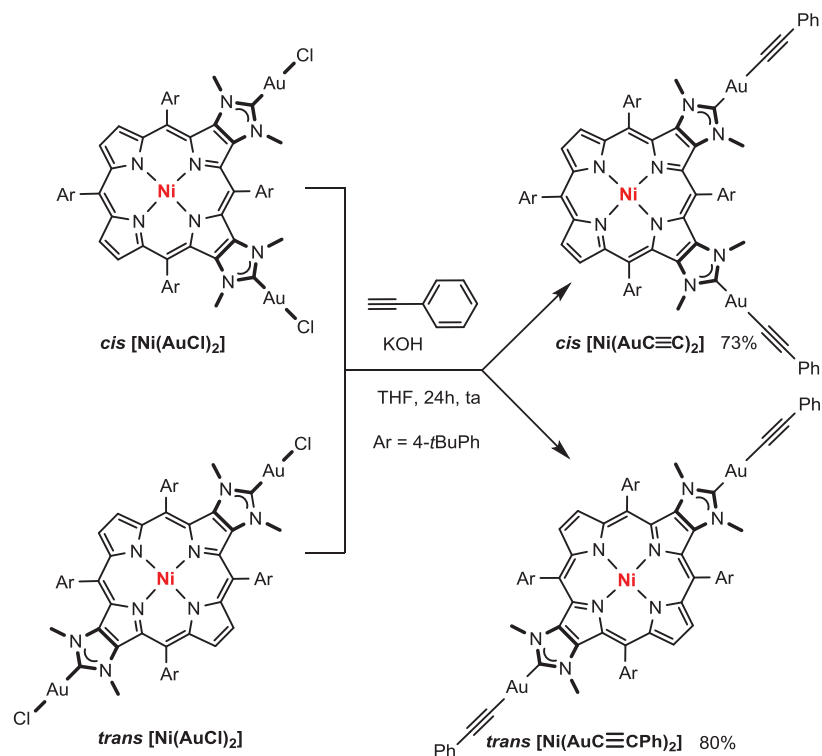


Schéma 4. 10 Synthèse des complexes *cis/trans* [Ni(AuC≡CPh)₂].

précédemment, les complexes d'Au(I) acétylure *cis* [Ni(AuC≡CPh)₂] et *trans* [Ni(AuC≡CPh)₂] ont été obtenus avec d'excellents rendements respectifs de 73 et 80% (Schéma 4.10). Compte tenu des résultats obtenus, l'association de ligands possédant plusieurs motifs acétyléniques avec les complexes $[M(AuCl)_2]$ permettrait donc la synthèse de polymères organométalliques. Ceci fait l'objet du paragraphe suivant.

IV.4 Synthèse de polymères organométalliques à partir des complexes $[M(AuCl)_2]$

IV.4.1 Polymère organométallique à base de porphyrines de nickel(II)

A notre connaissance, seuls trois exemples de polymères organométalliques employant des ligands NHCs et des complexes d'Au(I) acétylures ont été reportés dans la littérature depuis 2010.^[85b, 96] Le plus récent est celui reporté par Peris *et al.* dans lequel des ligands acétylures ont été utilisés comme ligands connecteurs (Figure 4.19).^[85b] Le matériau obtenu a été utilisé en tant que catalyseur hétérogène pour la réduction de nitroarènes et la catalyse de réactions multi-composants. C'est en s'inspirant de cet exemple que le matériau **18-Ni** a été synthétisé avec un rendement de 74% par réaction entre le complexe *trans* [Ni(AuCl)₂] et le 1,3,5-tri-(4-éthynylphényl)benzène en présence de KOH

dans le THF à 50°C. Le polymère organométallique **18-Ni** précipite directement dans le milieu réactionnel et a été obtenu sous la forme d'une poudre rouge insoluble après filtration et plusieurs lavages. Ce polymère organométallique **18-Ni** est insoluble dans la plupart des solvants organiques usuels tels que THF, MeOH, acétone, toluène, CH₂Cl₂, CHCl₃ et Et₂O. La morphologie du matériau obtenu a été étudiée par microscopie électronique à balayage (MEB) qui montre la présence de particules plutôt sphériques possédant un diamètre moyen inférieur à 400 nm (Figure 4.19.a).

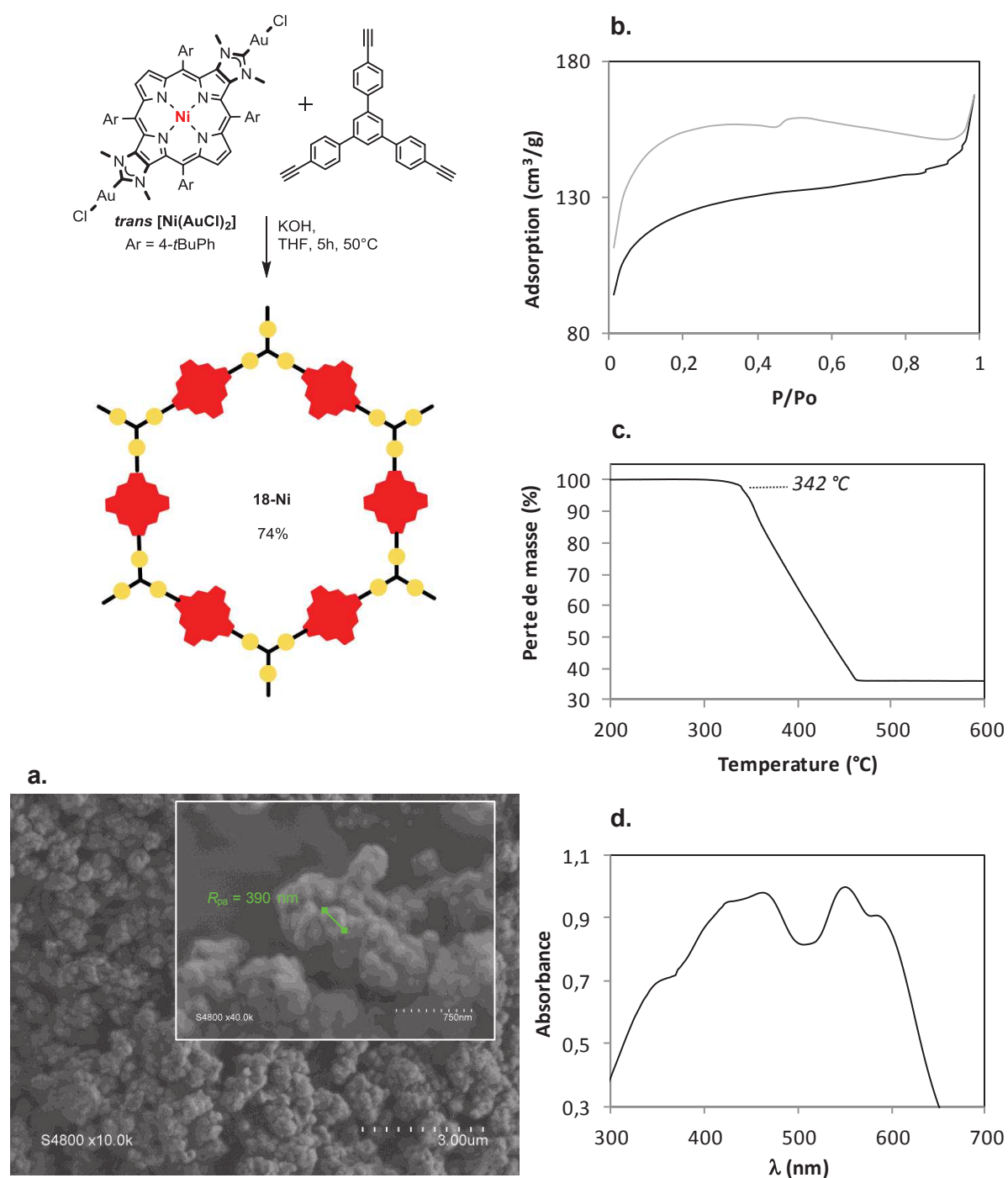


Figure 4. 18 Synthèse du matériau **18-Ni**. a. Image de **18-Ni** observée par microscopie électronique à balayage (MEB) ; b. Analyse d'adsorption/désorption d'azote de **18-Ni** à 77 K ; c. Analyse thermogravimétrique de **18-Ni**, d. Spectre d'absorption UV-visible solide de **18-Ni**.

La composition chimique du polymère organométallique **18-Ni** a été déterminée par analyse élémentaire CHN. Les teneurs en C (60,3 %), H (4,75 %) et N (6,35 %) correspondent aux valeurs théoriques calculées pour ce matériau $[(C_{129}H_{117}Au_3N_{12}Ni_{1.5})_n]$: C 61,64, H 4,70, N 6,68]. Le diffractogramme sur poudre à grands et à petits angles suggère un caractère amorphe du matériau (pas de pic de diffraction observé). Le spectre infrarouge révèle la présence d'une bande à $\nu = 2100\text{ cm}^{-1}$ caractéristique des bandes d'élongations des triples liaisons $C\equiv C$. L'analyse thermogravimétrique (ATG) montre une stabilité du polymère organométallique **18-Ni** jusqu'à 340°C (Figure 4.19.c). L'analyse par adsorption-désorption d'azote par la méthode BET (Brunauer Emmett Teller) à 77 K donne une surface spécifique importante de $394\text{ m}^2/\text{g}$ (Figure 4.19.b). La forme de l'isotherme obtenu associée à cette grande surface spécifique et une grande adsorption d'azote à de faibles pressions relatives ($p/p^\circ < 0,01$) caractérise généralement un matériau microporeux selon la définition IUPAC.^[97] Cependant, la taille moyenne des pores a été évaluée à $\sim 3,7\text{ nm}$, ce qui ne permet pas de classer ce matériau comme microporeux selon cette même classification IUPAC (microporeux $\leq 2\text{ nm}$). A la limite du domaine microporeux, le polymère organométallique **18-Ni** peut donc être défini comme « micro-mésoporeux ».^[96a, 98] Les bandes d'absorption à 468, 554 et 590 nm retrouvés dans le spectre d'absorption UV-visible solide sont caractéristiques d'une porphyrine de Ni(II) (Figure 4.19.d). Ces trois bandes d'absorption sont déplacées de façon bathochrome d'environ 16 nm par rapport au complexe de départ, ce qui pourrait s'expliquer par la présence d'interaction porphyrine-porphyrine à l'état solide (agrégats de type « J »).^[4]

Toutes les caractéristiques de ce matériau en font un candidat potentiel en tant que catalyseur hétérogène. En effet, les centres métalliques Au(I) pourraient permettre de catalyser la réaction de réduction de nitroarènes en suivant l'exemple de Peris *et al.*^[85b] Cette réaction est d'une importance industrielle conséquente, puisque les anilines obtenues entrent dans la fabrication de nombreux composés pharmaceutiques.^[70a, 99] Cependant, ce matériau ne s'est pas montré actif pour la réduction de nitroarènes dans des conditions identiques à celles utilisées par Peris *et al.*^[85b] Compte tenu de ce résultat plutôt décevant, la potentielle activité catalytique de **18-Ni** dans d'autres réactions modèles n'a pas été d'avantage étudiée. En revanche, il a été décidé de remplacer les porphyrines de Ni(II) par des porphyrines de Zn(II) capables de générer de $^1\text{O}_2$ sous irradiation lumineuse. Le matériau obtenu pourrait alors être utilisé pour des applications en photocatalyse.

IV.4.2 Polymère organométallique à base de porphyrines de zinc(II)

Avant de construire le matériau à base de porphyrines de Zn(II), le composé **17-Zn** a été synthétisé avec un rendement de 85% par réaction du complexe **[ZnAuCl]** avec le 1,3,5-tri(4-éthynylphényl)benzène en présence de KOH dans le THF (Figure 4.20). Comme son homologue construit à partir de porphyrines de Ni(II) (**17-Ni**), le complexe **17-Zn** précipite dans le solvant de la réaction ce qui permet une purification très aisée par simple filtration. Un rapport $m/z = 3878,3\text{ Da}$ visible dans le spectre de masse MALDI-TOF⁺ du complexe **17-Zn** correspond bien au pic moléculaire attendu (m/z calc. pour $C_{219}H_{207}Au_3N_{18}Zn_3$: $3878,2\text{ Da}$ $[M]^{3+}$). La Figure 4.19 présente une courbe d'étalonnage du $\log(D)$ en fonction de la masse moléculaire des complexes **[NiAuC≡CPh]**, **16-Ni** et **17-Ni**.

Par spectroscopie RMN 2D ^1H DOSY, le coefficient de diffusion du complexe **17-Zn** est estimé à $D_{(\text{CD}_2\text{Cl}_2, 298\text{K})} = 2,80 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, soit un $\log(D) = -9,55$. Selon l'équation de la courbe, cette valeur de $\log(D)$ correspondrait à une masse moléculaire d'environ 4020 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ proche de son homologue **17-Ni** ($\sim 3800 \text{ g/mol}$), confirmant le caractère tris(porphyrinique) de ce complexe.

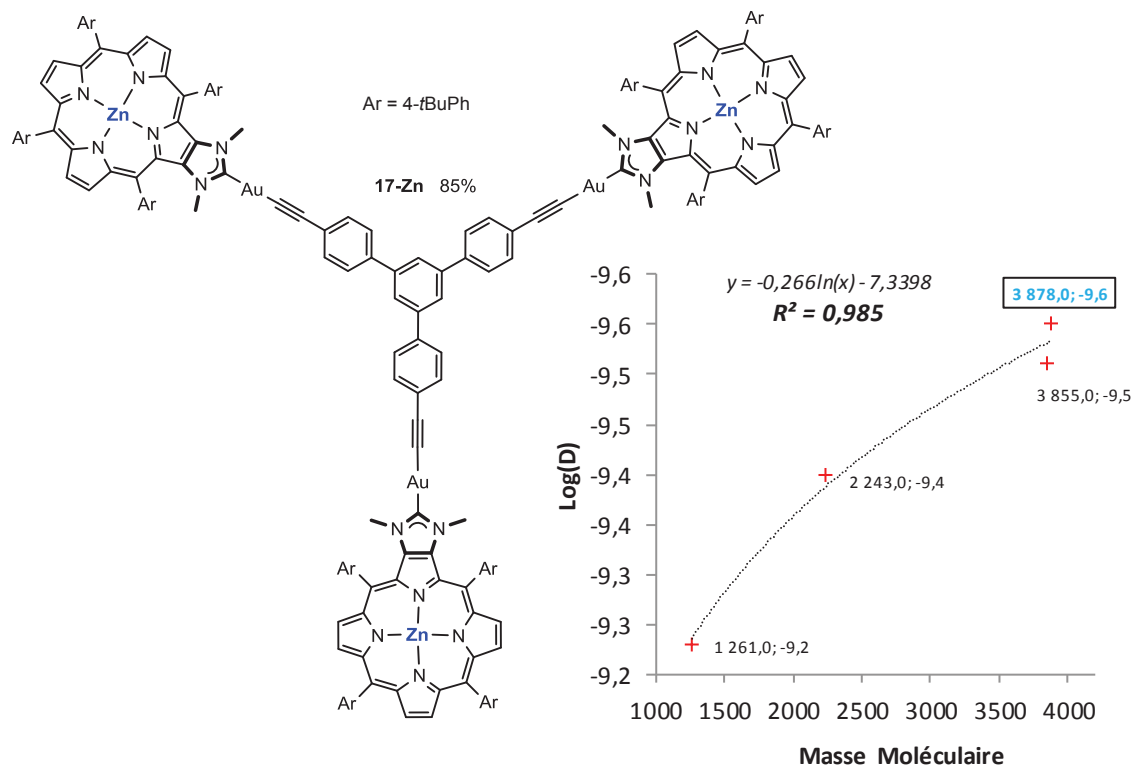


Figure 4. 19 Structure du complexe **17-Zn**. Courbe d'étalonnage $\log(D) = f(\text{MM})$.

Avant de synthétiser un matériau potentiellement photoactif à partir du complexe **trans [Zn(AuCl)₂]**, la stabilité de la liaison $\text{Au}-\text{C}\equiv\text{C}$ sous irradiation lumineuse a été évaluée par irradiation du complexe **17-Zn** en solution. Le complexe **17-Zn** préalablement dissout dans du CD_2Cl_2 a été irradié dans un tube RMN pendant 2h30 avec une lampe halogène (500 W) situé à 30 cm de distance. Sa stabilité sous irradiation a été analysée par superposition des spectres RMN ^1H avant et après irradiation (Figure 4.21). Les spectres obtenus sont identiques, ce qui montre la stabilité du complexe $\text{Au}-\text{C}\equiv\text{C}$ sous irradiation.

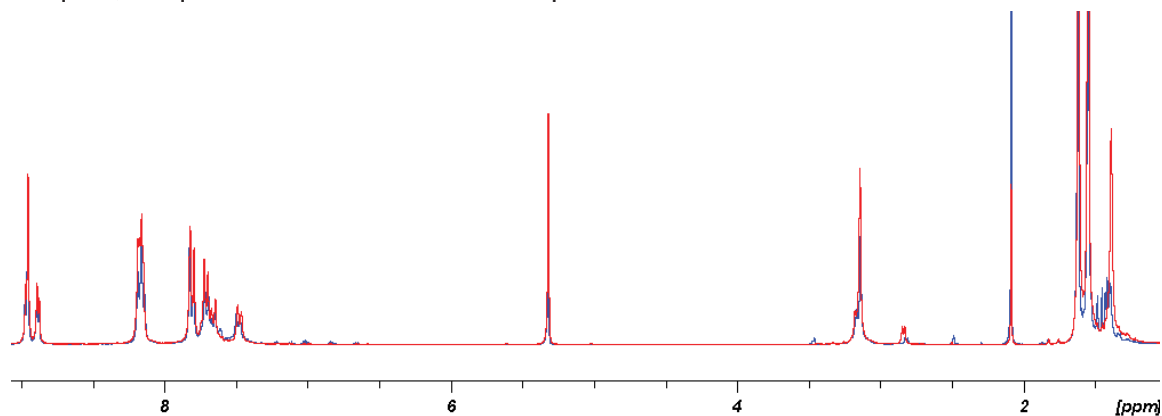


Figure 4. 20 Superposition des spectres RMN ^1H du complexe **17-Zn** dans CD_2Cl_2 à 298 K (300 MHz) à $t=0$ (rouge) et $t=2\text{h}30$ (bleu).

La synthèse du matériau à partir de **trans** [Zn(AuCl)₂] reprend exactement les mêmes conditions réactionnelles que celles décrites pour la synthèse du matériau **18-Ni**. Le polymère organométallique **18-Zn** a donc été obtenu avec un très bon rendement de 83 % par réaction de 1,5 équivalent du complexe **trans** [Zn(AuCl)₂] avec 1 équivalent de 1,3,5-tri(4-éthynylphényl)benzène en présence de KOH dans le THF à 50°C (Figure 4.22). Ce matériau précipite également dans le milieu réactionnel et a été facilement isolé par filtration. Il se révèle également insoluble dans les solvants organiques usuels. La composition chimique du matériau a été déterminée par analyse élémentaire.

Les teneurs en C (58,60 %), H (4,89 %) et N (6,20 %) correspondent globalement aux valeurs calculées pour ce matériau [(C₁₂₉H₁₁₇Au₃N₁₂Zn_{1.5})_n : C 61,42, H 4,68, N 6,66] avec un léger déficit pour le carbone. Le spectre infrarouge révèle la présence d'une bande à $\nu = 2104$ cm⁻¹, caractéristique des bandes d'élongations des triples liaisons C≡C. L'analyse thermogravimétrique (ATG) montre une stabilité de ce composé jusqu'à environ 320°C. L'analyse par adsorption-désorption d'azote à 77K donne une surface BET de 274 m²/g (environ 120 m²/g de moins que son homologue **18-Ni**). L'isotherme obtenu semble indiquer la présence de micropores.^[97] Cependant, la taille moyenne des pores évaluée à 3,1 nm le classe dans la catégorie des matériaux « micro-mésoporeux », tout comme **18-Ni**.^[96a, 98, 100] Là encore, les diffractogrammes sur poudre aux grands comme aux petits angles de **18-Zn** suggèrent un caractère amorphe puisqu'aucun pic de diffraction caractéristique n'est observé. Les bandes d'absorption à 428, 534 et 570 nm trouvées dans le spectre d'absorption UV-visible solide du matériau **18-Zn** sont caractéristiques de la porphyrine de Zn(II). L'analyse par spectroscopie EDX confirme la présence de Zn et d'Au dans un rapport 1/2 en accord avec la formule du composé. Cette analyse a également permis d'effectuer une cartographie élémentaire de ce matériau (Figure 4.22.a) venant confirmer la distribution homogène des éléments C, N, Zn et Au.

Le polymère organométallique **18-Zn** a également été caractérisé par spectroscopie RMN ¹³C du solide CP MAS (Cross Polarization Magic Angle Spinning). Cette analyse RMN repose sur une technique de polarisation croisée (CP) permettant un gain de sensibilité dans l'analyse des signaux de noyaux peu abondants (¹³C) en passant par des noyaux plus abondants (¹H) via un couplage dipolaire (transfert de polarisation). L'analyse s'effectue à de hautes fréquences de rotations (kHz) et à l'angle magique (54,7° par rapport à B₀) permettant d'éliminer en grande partie les interactions liées à l'environnement local des noyaux (très hétérogène à l'état solide à cause du grand nombre d'orientations différentes des noyaux entre eux) comme le couplage dipolaire ou l'anisotropie de déplacement chimique qui tendent à élargir les raies des signaux. La Figure 4.22.b représente les résultats obtenus par RMN ¹³C CP MAS. Le spectre noir correspond au spectre ¹³C{¹H} du complexe **17-Zn** en solution. Ce même complexe a été analysé par RMN ¹³C CP MAS et correspond au spectre rouge. Enfin, le spectre bleu correspond au spectre RMN ¹³C CP MAS du polymère organométallique **18-Zn**. Le signal à $\delta \sim 200$ ppm correspond au déplacement chimique du carbène, caractéristique des complexes de type [(NHC)-Au-C≡C-R]. Le signal correspondant au carbone de la liaison alcyne Au-C≡C est également visible à $\delta \sim 105$ ppm.

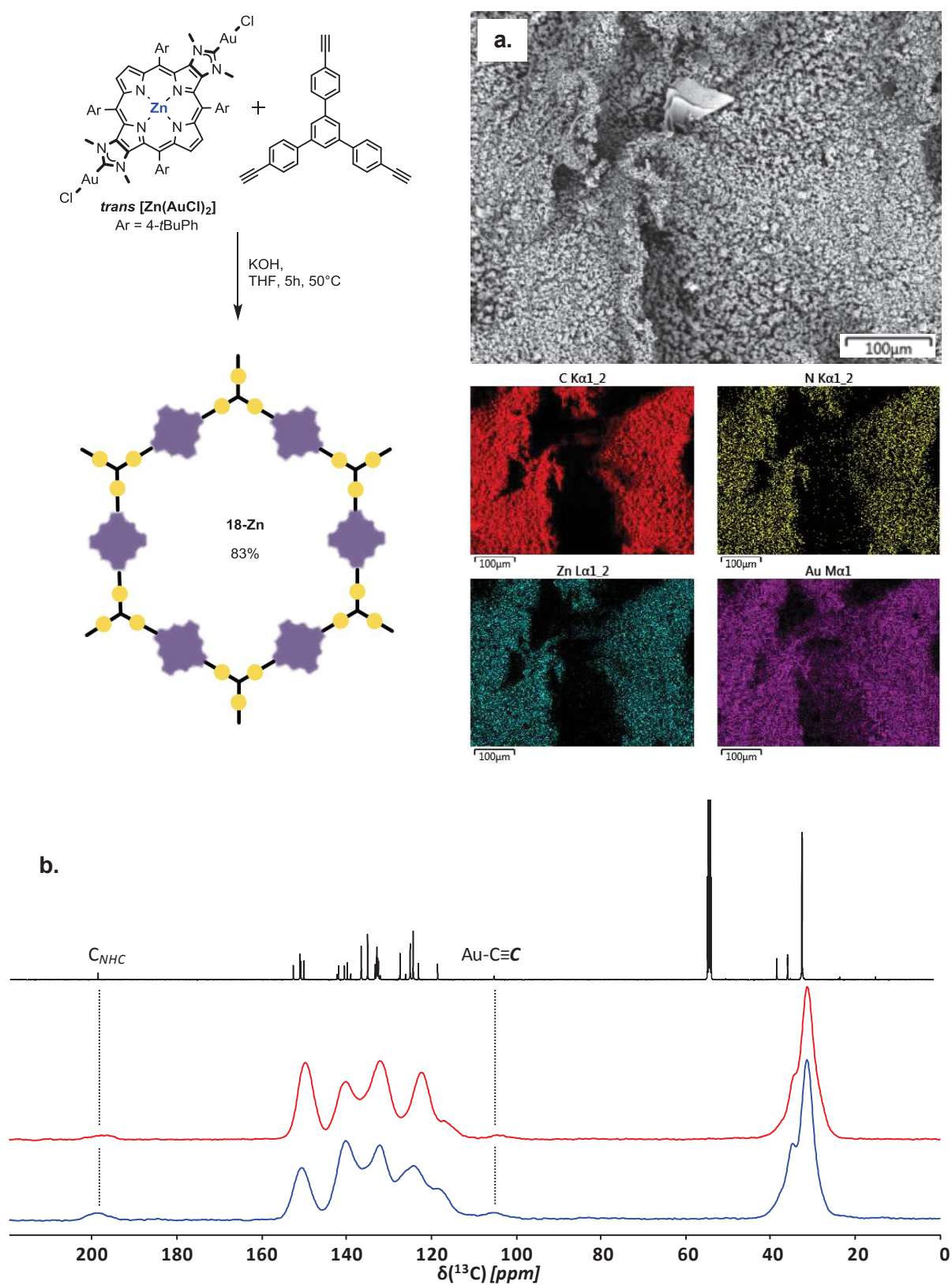


Figure 4. 21 Synthèse du matériau **18-Zn**. **a.** Cartographie élémentaire obtenue par analyse EDX. **b.** Spectre RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ liquide du complexe **17-Zn** dans le CD_2Cl_2 298 K (125,7 MHz); rouge: spectre RMN ^{13}C CPMAS du complexe **17-Zn** à 298 K (600 MHz); bleu : spectre RMN ^{13}C CPMAS du matériau **18-Zn** à 298 K (600 MHz). 14.1 T, 25 KHz MAS, 1,6 mm rotor, $\text{CT}(^1\text{H}>^{13}\text{C}) = 6\text{ms}$.

Le polymère organométallique **18-Zn** insoluble pourrait être utilisé comme photocatalyseur hétérogène dans des réactions d'oxydation car les porphyrines de Zn(II) sont capables de générer de l' $^1\text{O}_2$ sous irradiation. Afin d'évaluer les propriétés photocatalytiques de **18-Zn**, le test d'oxydation du DPBF a été réalisé. Pour ce test, **18-Zn** a été finement broyé et mis en suspension dans une solution de DPBF (6×10^{-5} M) dans le toluène. La quantité de **18-Zn** a été fixée à 3% molaire en porphyrine par rapport au DPBF et l'irradiation a été réalisée à l'aide d'une lampe halogène de 500 W. Le suivi par spectroscopie d'absorption UV-visible de la photooxydation du DPBF est présenté dans la Figure 4.23.a. L'absorbance à $\lambda_{\text{abs}} = 416$ nm est bien décroissante en fonction du temps d'irradiation. La représentation graphique de $\ln(A_0/A) = f(t)$ (Figure 4.23.b) est linéaire et montre que cette réaction d'oxydation est d'ordre 1. La pente de cette droite donne alors la valeur de la constante de vitesse d'oxydation du DPBF qui est de $k_{\text{cat}}^{\text{DPBF}} = 7,3 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.^[101] La constante de vitesse de photodégradation du DPBF (sans catalyseur) a également été déterminée et sa valeur est de $k_{\text{uncat}}^{\text{DPBF}} = 1,4 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. Le rapport $k_{\text{cat}}^{\text{DPBF}} / k_{\text{uncat}}^{\text{DPBF}}$ permet de calculer l'efficacité du catalyseur. Ainsi, la photodégradation du DPBF est cinq fois plus importante en présence de **18-Zn**, ce qui montre la capacité de ce matériau à être utilisée comme photo-oxydant pour la catalyse hétérogène. Nous n'avons pas d'avantage étudié la recyclabilité de ce catalyseur, mais les tests préliminaires ont montré que le matériau n'est pas dégradé sous irradiation, ce qui est de bon augure en vue de son recyclage. Ainsi, aucune trace de porphyrine n'est observé par spectroscopie d'absorption UV-visible en solution après irradiation (Figure 4.23.a)

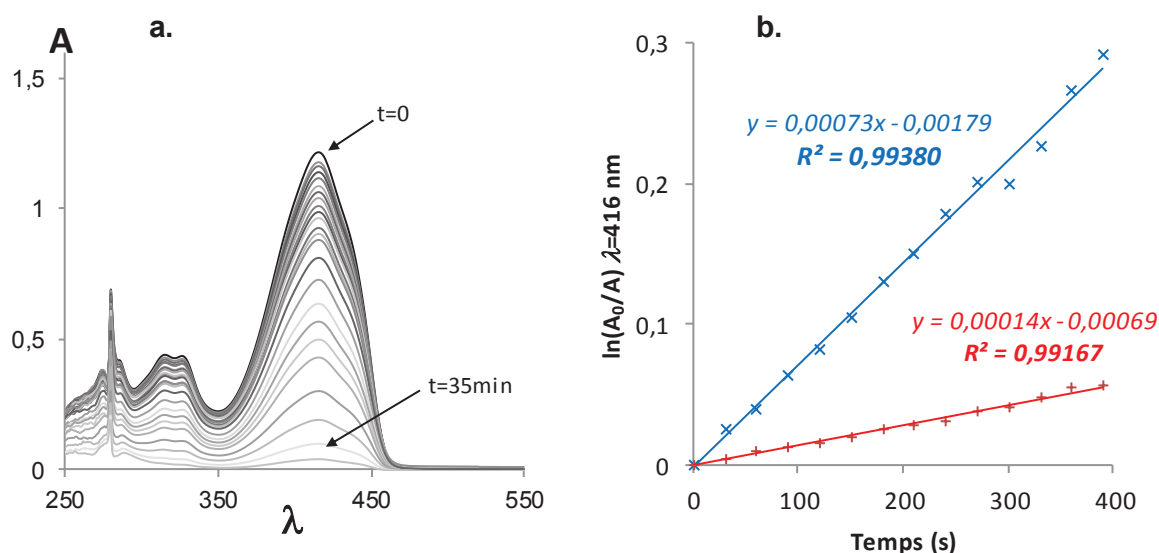


Figure 4. 22 a. Superposition des spectres d'absorption UV-visible du DPBF à différents temps d'irradiation. b. Tracé de $\ln(A_0/A) = f(t)$ de la photodégradation du DPBF en présence (bleu) ou en l'absence (rouge) de **18-Zn**.

V Vers la synthèse de complexes de rhodium(I)

Il a été montré précédemment que la synthèse de porphyrines comportant deux complexes d'Au(I) périphériques de géométries différentes était possible. La voie de synthèse offrant les meilleurs rendements est celle par complexation des NHCs générés *in situ*. Cependant, cette voie de synthèse est-elle applicable à la synthèse de complexes métalliques autre que celle des complexes d'Au(I) ?

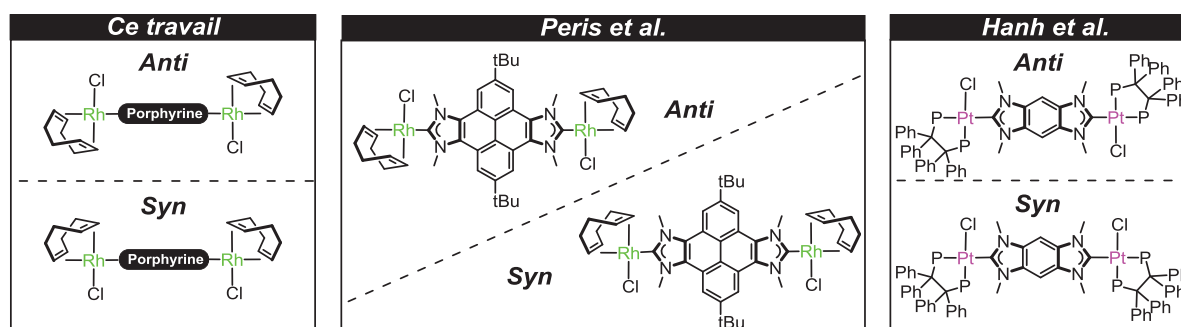
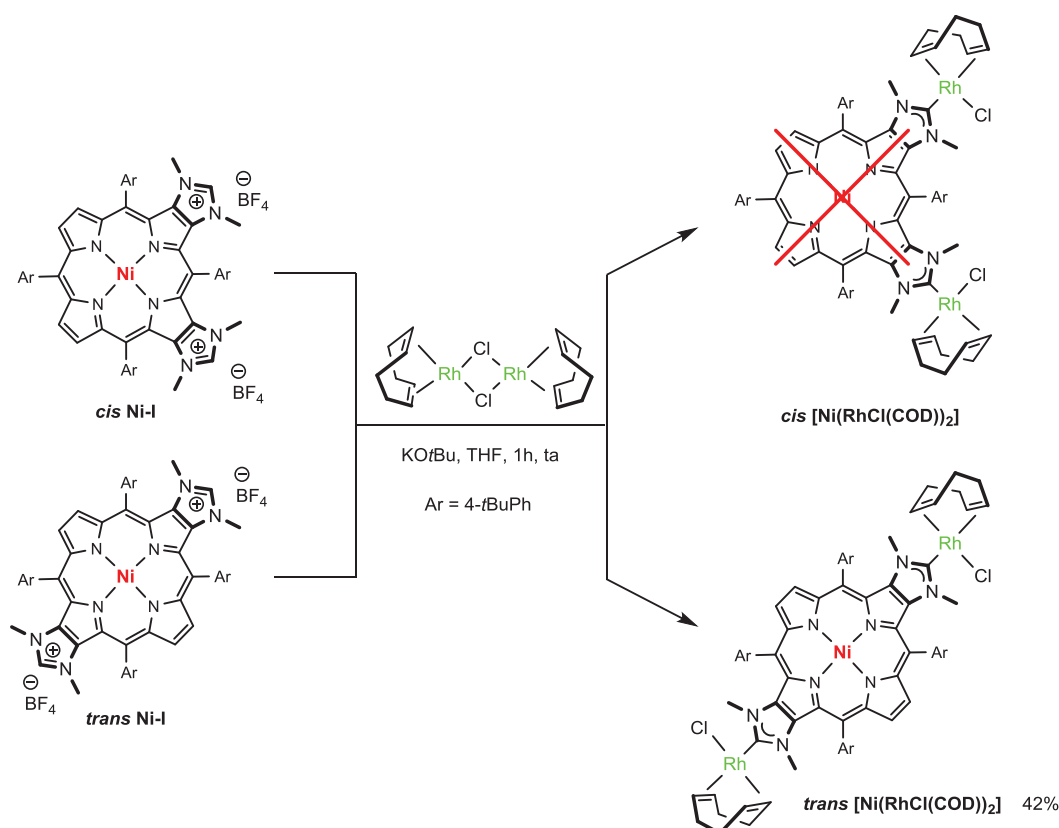


Figure 4. 23 Synthèse des complexes *cis* et *trans* $[\text{Ni}(\text{RhCl}(\text{COD}))_2]$ et les différentes orientations *syn* et *anti* des complexes de Rh et Pt dans la littérature.

Ainsi, la synthèse de porphyrines comportant deux complexes de Rh(I) périphériques a été réalisée (Figure 4.24). En effet, dans la littérature récente, la méthode par complexation du NHC généré *in situ* est en concurrence avec la méthode par transmétallation. Malgré l'efficacité de cette dernière, nous avons remarqué par analyses EDX qu'elle conduisait

souvent à une pollution à l'Ag(I).^[102] Cette pollution est difficile à éliminer même après passage sur colonne chromatographique suivie de recristallisations. Cette pollution est néfaste, surtout si des applications biomédicales sont envisagées avec ces complexes. A ce titre, nous avons choisi de nous tourner vers la méthode par complexation du NHC généré *in situ*. Les conditions réactionnelles employées pour synthétiser ces complexes sont celles décrites précédemment dans ce chapitre : (i) la solubilisation des composés **cis/trans** **M-BF₄** dans du THF contenant le précurseur métallique [RhCl(COD)]₂ (COD = 1,5-cyclooctadiène) et (ii) l'ajout goutte à goutte d'une solution de KO^tBu dans un mélange THF/MeOH (9:1). En utilisant ces conditions réactionnelles, un seul complexe de Rh(I), le complexe **trans** **[Ni(RhCl(COD))₂]** a pu être obtenu avec un rendement de 42% (Figure 4.24).

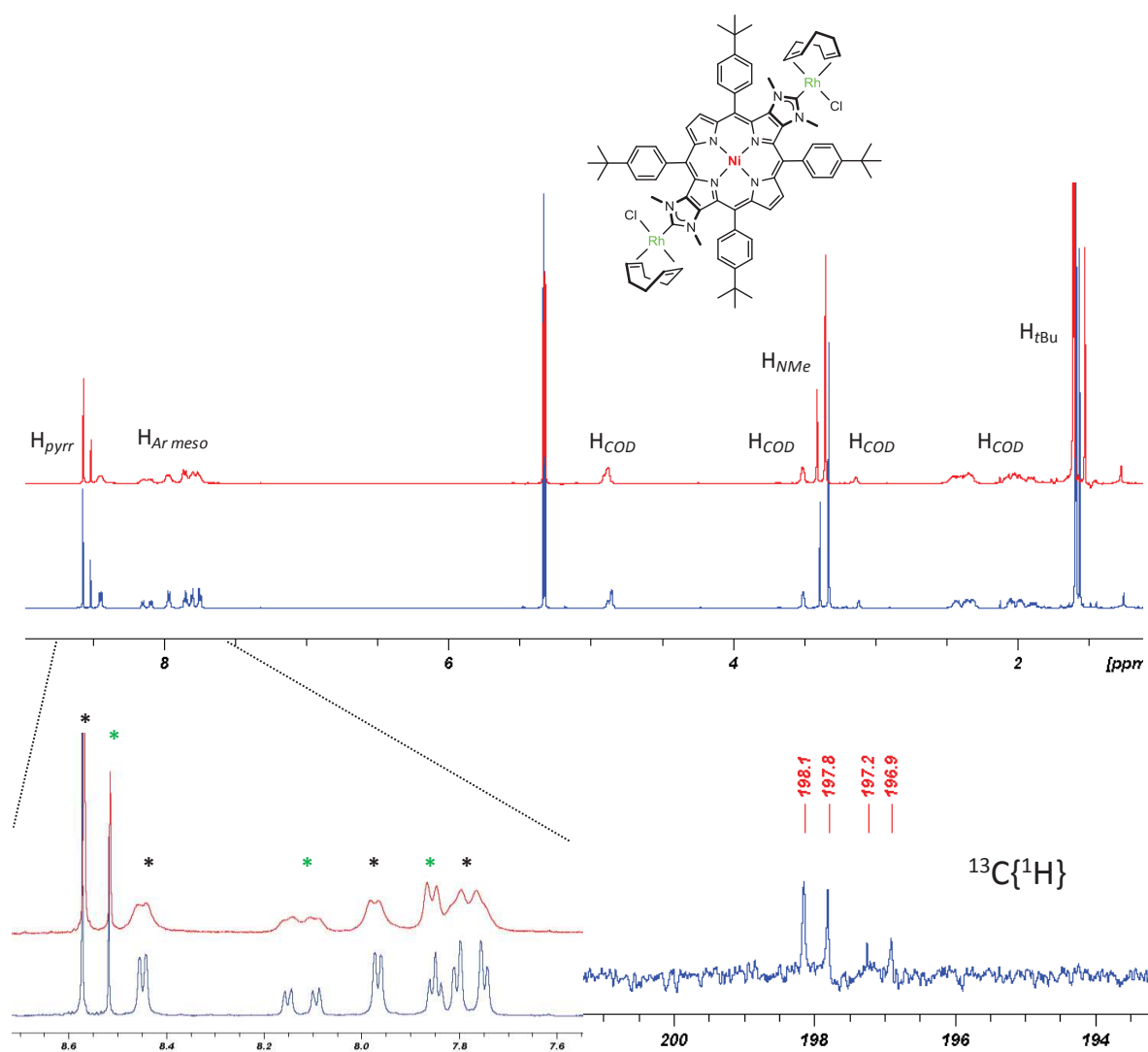


Figure 4. 24 Superposition des spectres RMN ¹H du complexe **trans** **[Ni(RhCl(COD))₂]** à 298 K (rouge) et à 283 K (bleu) dans le CD₂Cl₂ deutéré (500 MHz). Spectre RMN ¹³C{¹H} entre 194 et 200 ppm du complexe **trans** **[Ni(RhCl(COD))₂]**.

Plusieurs autres essais ont été réalisés en changeant les quantités de base ou utilisant un excès de précurseur métallique $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ mais ils n'ont pas permis d'obtenir le complexe correspondant **cis** $[\text{Ni}(\text{RhCl}(\text{COD}))_2]$ de manière propre. Le complexe **trans** $[\text{Ni}(\text{RhCl}(\text{COD}))_2]$ a montré quelques signes de dégradation après purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice. C'est pourquoi il a été principalement isolé par précipitation en utilisant un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. La spectrométrie de masse révèle un pic avec un rapport $m/z = 1277,4$ Da correspondant au composé moléculaire ayant perdu un fragment $[\text{RhCl}(\text{COD})]$ (calc. pour $\text{NiC}_{74}\text{H}_{81}\text{ClN}_8\text{Rh}$: 1277,4 Da $[\text{M}-\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]$).

Le spectre RMN ^1H de ce composé à 298 K est mal résolu (Figure 4.25). Cependant, on peut distinguer plusieurs zones correspondant aux fonctions chimiques caractéristiques du complexe **trans** $[\text{Ni}(\text{RhCl}(\text{COD}))_2]$. La première zone entre $\delta = 10,0$ et $7,0$ ppm est celle des protons pyrroliques et aromatiques. La deuxième entre $\delta = 5,0$ et $3,5$ ppm comprend les signaux des groupements éthyléniques $\text{CH}=\text{CH}$ des ligands COD, prouvant ainsi la formation du complexe. La troisième zone correspond à celle des groupements aliphatiques (N-Me, *t*Bu et $-\text{CH}_2-$ du ligand COD) entre $\delta = 3,5$ et 0 ppm. Un spectre RMN ^1H réalisé à plus basse température a permis d'augmenter la résolution du spectre. Sur ce dernier, deux jeux de signaux de porphyrines sont visibles (étoiles noires et vertes) et correspondent à la présence de deux isomères en solution dans un rapport molaire $\sim 2:1$, dus aux deux orientations possibles *syn* et *anti* des ligands Cl^- sur les complexes périphériques de Rh(I). Ce phénomène a déjà été observé avec d'autres complexes dinucléaires de Rh(I) et des complexes de Pt(II), en solution et à l'état solide, respectivement par Peris *et al.* et par Hahn *et al.*^[103] Les auteurs n'ont pas non plus observé de phénomènes d'isomérisation (*syn* $\rightarrow$ *anti* ou *anti* $\rightarrow$ *syn*) en solution. La présence des deux isomères est également visible par spectroscopie RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, avec deux jeux de signaux à des déplacements chimiques quasi identiques. Il est intéressant de remarquer que le spectre RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **trans** $[\text{Ni}(\text{RhCl}(\text{COD}))_2]$ montre la présence de deux types de carbènes correspondant aux deux isomères. Comme attendu, les signaux correspondant aux carbènes sont des doublets puisque les ^{13}C des carbènes sont couplés aux ^{103}Rh ($^1J_{\text{NHC-Rh}} = 51,3$ Hz).^[103a]

VI Conclusion

Au cours du Chapitre 4, nous avons vu qu'il était possible de synthétiser une porphyrine fusionnée à deux cycles imidazoles sur les pyrroles voisins A et B (isomère *cis*), ou sur les pyrroles opposés A et C (isomère *trans*), et qu'il a été possible de synthétiser les sels d'imidazolium correspondants dans le cas des porphyrines de Ni(II) et de Zn(II). En revanche, l'accès aux sels d'imidazolium des porphyrines bases libres est plus compliquée. Les complexes d'Au(I) mono-(NHC) de type $[\text{M}(\text{AuCl})_2]$ (M = Ni, Zn) ont été synthétisés selon différentes voies de synthèse. Il a notamment été mis en évidence une nette différence de réactivité entre les isomères *cis* et *trans*. Ainsi, le complexe **cis** $[\text{Zn}(\text{AuCl})_2]$, est inaccessible par la méthode dite de transmétallation (méthode utilisant Ag_2O). De même, un seul complexe de porphyrines bases libres **trans** $[\text{Fb}(\text{AuCl})_2]$ a pu être synthétisé par démétallation du complexe de Zn(II) correspondant. Cette différence de réactivité a également été observée à

la fin du Chapitre 4 consacrée à la synthèse des complexes de Rh(I), puisqu'un seul composé, le complexe ***trans* [Ni(RhCl(COD)₂)₂]** a pu être obtenu.

Par analogie au Chapitre 3, les complexes de type **[Zn(AuCl)₂]** ont été fonctionnalisés par deux motifs de type mannose. Les résultats en PDT se sont avérés plutôt décevants car les complexes de Zn(II) ne présentent aucune phototoxicité significative. Clairement, les porphyrines de Zn(II) s'avèrent être de mauvais PS pour cette étude par rapport aux porphyrines bases libres bien que les composés étudiés soient en mesure de générer de l'¹O₂. Une voie de synthèse plus efficace doit encore être trouvée pour obtenir les porphyrines bases libres conjuguées à deux cycles imidazolium. La démétallation des complexes de Zn(II) correspondants, suivie d'une neutralisation douce et contrôlée du milieu réactionnel est probablement une voie de synthèse prometteuse.

Enfin, les porphyrines conjuguées à deux complexes [(NHC)AuCl] périphériques ont également été utilisées comme briques moléculaires pour la synthèse de polymères organométalliques avec des ligands acétylures. Ces matériaux ont été caractérisés par différentes techniques d'analyses et montrent une distribution homogène d'Au, de C, et de Ni (ou de Zn) dans le matériau obtenu, ainsi qu'une très grande stabilité thermique. Les tentatives d'utiliser l'atome d'Au(I) du matériau à base de porphyrine de Ni(II) en tant que catalyseur dans des réactions de réduction de nitroarène s'est avérée infructueuse. Cependant, le matériau à base de porphyrine de Zn(II) peut être utilisé en photocatalyse hétérogène puisqu'il est capable d'oxyder le DPBF en solution dans un solvant organique. Il ne semble pas que le matériau se dégrade au cours de l'irradiation (pas de porphyrine relarguée dans le milieu).

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce travail de thèse a été consacré à la synthèse de porphyrines fusionnées à des cycles imidazolium et à l'utilisation de ces derniers comme précurseurs de ligands carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) pour la synthèse de complexes d'Au(I).

Dans ce contexte, les travaux présentés dans le Chapitre 2 ont permis d'aboutir à la synthèse et la caractérisation de complexes d'Au(I) mono-(NHC) conjugués à des porphyrines de Ni(II), Zn(II), ou encore bases libres. Par la suite, ces composés ont été utilisés pour la synthèse de complexes bis-(NHC) homo- ou hétéroleptiques dans lesquels les porphyrines sont reliées entre elles par un cation Au(I). Cette étude a notamment mis en évidence la possibilité de moduler la réactivité du NHC périphérique par déprotonation des NH internes de la porphyrine base libre. L'étude des propriétés électroniques des complexes d'Au(I) incorporant deux porphyrines **[MAuM]⁺** par rapport à ceux comportant une seule porphyrine **[MAuCl]** montre l'absence de communication électronique entre les porphyrines via le métal assembleur Au(I). Pour le complexe hétéroleptique **[ZnAuFb]BF₄**, incorporant une porphyrine de Zn(II) (D = donneur) et une porphyrine base libre (A = accepteur) assemblées par un cation Au(I), les études photophysiques ont montré qu'il existe à l'état excité un transfert d'énergie D*→A selon un mécanisme de type Förster.

En vue d'applications biomédicales en thérapie photodynamique (PDT), l'influence de la présence du complexe d'Au(I) périphérique sur la production d'¹O₂ a été étudiée. Les résultats obtenus montrent clairement un « *effet d'atome lourd* » augmentant significativement le croisement intersystème essentiel pour un passage du photosensibilisateur (PS) à l'état triplet. Les complexes d'Au(I) sont donc de meilleurs PS que les sels d'imidazolium de départ ou **H₂TPP** (PS de référence). La substitution du ligand chlorure des complexes **[MAuCl]** par des ligands thiolates a permis d'obtenir des complexes d'Au(I) fonctionnalisés par un carbohydrate de la série D-Mannose. Ces composés ont été caractérisés notamment par spectroscopie RMN 2D ¹H DOSY, prouvant ainsi la formation de la liaison Au–S. Des expériences de photoirradiation du complexe **[FbAuSMan]** incorporant une porphyrine base libre, ainsi que des calculs DFT ont permis d'établir que la liaison Au–S pouvait être rompue suite à l'oxydation de l'atome de S lié à l'Au(I) par l'¹O₂ généré au cours de l'irradiation. Le complexe **[FbAuSMan]** s'est montré très efficace en tant que PS en PDT puisqu'il est capable d'induire 100% de mort cellulaire à 10 μM après irradiation à λ = 405 nm (10 minutes). Ces expériences PDT confirment l'importance du motif mannose permettant à la fois un ciblage des cellules cancéreuses surexprimant des récepteurs au mannose (cellules MCF-7) et une meilleure solubilité en milieu biologique. Le motif mannose lié à l'Au(I) potentialise donc l'effet PDT par rapport aux autres complexes non fonctionnalisés par du mannose.

Afin d'optimiser cet effet PDT, la présence de deux unités mannose sur ces porphyrines permettrait d'augmenter la solubilité en milieu biologique et d'améliorer leur vectorisation. Dans ce but, la synthèse de porphyrines conjuguées à deux cycles imidazolium sur les pyrroles voisins A et B (isomère *cis*), ou sur les pyrroles opposés A et C (isomère *trans*) a été réalisée. Du fait de la réactivité particulière de la porphyrine base libre, seuls les sels d'imidazolium des porphyrines de Ni(II) et Zn(II) ont pu être obtenus pour le moment. Les complexes d'Au(I) ou de Rh(I) correspondants ont été synthétisés et une nette différence de réactivité entre les

isomères *cis* et *trans* a été observée. Cette différence de réactivité a également été observée lors de la démétallation des complexes *cis* **[Zn(AuCl)₂]** et *trans* **[Zn(AuCl)₂]**, aboutissant uniquement à la synthèse du complexe *trans* **[Fb(AuCl)₂]**. La fonctionnalisation des complexes de type **[Zn(AuCl)₂]** par deux motifs de type mannose en vue de leur utilisation en tant que photosensibilisateurs a donc été réalisée après avoir contrôlé que ces photosensibilisateurs soient capables de générer de l'¹O₂ dans le même ordre de grandeur que les composés incorporant des porphyrines bases libres. Malgré la capacité de ces complexes à générer de l'¹O₂, les résultats des tests PDT se sont avérés plutôt décevants. En effet, les complexes de Zn(II) ne présente aucune phototoxicité significative dans des conditions biologiques. Les porphyrines de Zn(II) s'avèrent donc être de mauvais PS pour cette étude par rapport au porphyrines bases libres, et des travaux ultérieurs devront être entrepris pour obtenir les porphyrines bases libres conjuguées à deux cycles imidazolium périphériques. Les porphyrines conjuguées à deux complexes [(NHC)AuCl] périphériques ont également été utilisées comme briques moléculaires pour la synthèse de polymères organométalliques avec des ligands acétylures. Ces matériaux ont été caractérisés par différentes techniques d'analyses et montrent une distribution homogène de l'Au, du C, et du Ni ou du Zn, ainsi qu'une très grande stabilité thermique. La tentative d'utiliser l'atome d'Au(I) du matériau à base de porphyrine de Ni(II) en tant que catalyseur dans des réactions de réduction de nitroarène s'est avérée infructueuse. Cependant, le matériau à base de porphyrine de Zn(II) peut être utilisé en photocatalyse hétérogène puisqu'il est capable d'oxyder le DPBF en solution dans un solvant organique. Il ne semble pas que le matériau se dégrade au cours de l'irradiation car il n'a pas été détecté de porphyrine dans le milieu réactionnel après irradiation.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Crossley, S.S. Chew, F.B. and Cuttance, I.A. Newsom. *Journal of Chemical Society., Chemical Communication* **1991**, 1564.
- [2] K. M. S. Karl M. Kaddish, Roger Guillard, *Handbook of porphyrins*, **2010**.
- [3] M. O. Senge, S. A. MacGowan and J. M. O'Brien, *Chemical Communications* **2015**, 51, 17031-17063.
- [4] N. C. Maiti, S. Mazumdar and N. Periasamy, *The Journal of Physical Chemistry B* **1998**, 102, 1528-1538.
- [5] N. Aratani and A. Osuka, *Organic Letters* **2001**, 3, 4213-4216.
- [6] a) M. Abdelhameed, A. Langlois, P.-L. Karsenti, S. Richeter, R. Ruppert and P. D. Harvey, *Chemical Communications* **2014**, 50, 14609-14612; b) S. Richeter, C. Jeandon, J.-P. Gisselbrecht, R. Ruppert and H. J. Callot, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 6168-6179.
- [7] P. Agostinis, K. Berg, K. A. Cengel, T. H. Foster, A. W. Girotti, S. O. Gollnick, S. M. Hahn, M. R. Hamblin, A. Juzeniene, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, P. Mroz, D. Nowis, J. Piette, B. C. Wilson and J. Golab, *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **2011**, 61, 250-281.
- [8] V. S. Lin, S. G. DiMugno and M. J. Therien, *Science* **1994**, 264, 1105.
- [9] P. Rothmund and A. R. Menotti, *Journal of the American Chemical Society* **1941**, 63, 267-270.
- [10] A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour and L. Korsakoff, *The Journal of Organic Chemistry* **1967**, 32, 476-476.
- [11] J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney and A. M. Marguerettaz, *The Journal of Organic Chemistry* **1987**, 52, 827-836.
- [12] R. G. Little, J. A. Anton, P. A. Loach and J. A. Ibers, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1975**, 12, 343-349.
- [13] B. J. Littler, Y. Ciringh and J. S. Lindsey, *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, 64, 2864-2872.
- [14] B. M. J. M. Suijkerbuijk and R. J. M. Klein Gebbink, *Angewandte Chemie International Edition in English* **2008**, 47, 7396-7421.
- [15] N. M. Loim, N. V. Abramova and V. I. Sokolov, *Mendeleev Communications* **1996**, 6, 46-47.
- [16] a) K. M. Smith and K. C. Langry, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1980**, 217-218; b) K. M. Smith and K. C. Langry, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1981**, 283-284.
- [17] a) D. P. Arnold, P. C. Healy, M. J. Hodgson and M. L. Williams, *Journal of Organometallic Chemistry* **2000**, 607, 41-50; b) D. P. Arnold, E. I. Worthington, Y. Sakata and K.-i. Sugiura, *Chemical Communications* **1998**, 2331-2332; c) M. J. Hodgson, P. C. Healy, M. L. Williams and D. P. Arnold, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2002**, 4497-4504.
- [18] Y. Matano, K. Matsumoto, Y. Nakao, H. Uno, S. Sakaki and H. Imahori, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130, 4588-4589.
- [19] S. Yamaguchi, T. Katoh, H. Shinokubo and A. Osuka, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130, 14440-14441.
- [20] a) S. Yamaguchi, T. Katoh, H. Shinokubo and A. Osuka, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129, 6392-6393; b) K. Fujimoto, T. Yoneda, H. Yorimitsu and A. Osuka, *Angewandte Chemie International Edition in English* **2014**, 53, 1127-1130.
- [21] J. Song, N. Aratani, J. H. Heo, D. Kim, H. Shinokubo and A. Osuka, *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132, 11868-11869.
- [22] a) S. Richeter, C. Jeandon, J.-P. Gisselbrecht, R. Graff, R. Ruppert and H. J. Callot, *Inorganic Chemistry* **2004**, 43, 251-263; b) S. Richeter, C. Jeandon, J.-P. Gisselbrecht, R. Ruppert and H. J. Callot, *Inorganic Chemistry* **2007**, 46, 10241-10251; c) S. Richeter, C. Jeandon, R. Ruppert and H. J. Callot, *Chemical Communications* **2002**, 266-267; d) H. Dekkiche, A. Buisson, A. Langlois, P.-L. Karsenti, L. Ruhlmann, R. Ruppert and P. Harvey, *Chemistry – A European Journal* **2016**, 22, 10484-10493.

- [23] C. Lottner, K.-C. Bart, G. Bernhardt and H. Brunner, *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, *45*, 2064-2078.
- [24] F. Schmitt, P. Govindaswamy, O. Zava, G. Süss-Fink, L. Juillerat-Jeanneret and B. Therrien, *Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2008**, *14*, 101-104.
- [25] a) F. Schmitt, P. Govindaswamy, G. Süss-Fink, W. H. Ang, P. J. Dyson, L. Juillerat-Jeanneret and B. Therrien, *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51*, 1811-1816; b) C. Mari, V. Pierroz, S. Ferrari and G. Gasser, *Chemical Science* **2015**, *6*, 2660-2686.
- [26] A. Naik, R. Rubbiani, G. Gasser and B. Spingler, *Angewandte Chemie International Edition in English* **2014**, *53*, 6938-6941.
- [27] S. Tasan, C. Licon, P.-E. Doulain, C. Michelin, C. P. Gros, P. Le Gendre, P. D. Harvey, C. Paul, C. Gaiddon and E. Bodio, *Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2015**, *20*, 143-154.
- [28] P. de Frémont, N. Marion and S. P. Nolan, *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253*, 862-892.
- [29] N. G. J. Clayden, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, **2001**.
- [30] a) E. O. Fischer and R. Aumann, *Chemische Berichte* **1969**, *102*, 1495-1503; b) K. H. Dötz and W. Kuhn, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1983**, *22*, 732-732; c) K. H. Dötz, I. Pruski and J. Mühlemeier, *Chemische Berichte* **1982**, *115*, 1278-1285; d) E. O. Fischer and A. Maasböl, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1964**, *3*, 580-581.
- [31] a) M. S. Viciu, R. F. Germaneau, O. Navarro-Fernandez, E. D. Stevens and S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 5470-5472; b) M. S. Viciu, R. F. Germaneau and S. P. Nolan, *Organic Letters* **2002**, *4*, 4053-4056; c) A. C. Frisch and M. Beller, *Angewandte Chemie International Edition in English* **2005**, *44*, 674-688; d) O. Navarro, Y. Oonishi, R. A. Kelly, E. D. Stevens, O. Briel and S. P. Nolan, *Journal of Organometallic Chemistry* **2004**, *689*, 3722-3727.
- [32] a) H.-W. Wanzlick, F. Esser and H.-J. Kleiner, *Chemische Berichte* **1963**, *96*, 1208-1212; b) P. Bautista, M. Hunger and H. Noller, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1968**, *7*, 140-141.
- [33] A. J. Arduengo, R. L. Harlow and M. Kline, *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 361-363.
- [34] L. Cavallo, A. Correa, C. Costabile and H. Jacobsen, *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, *690*, 5407-5413.
- [35] a) E. Despagne-Ayoub and R. H. Grubbs, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 10198-10199; b) T. Sato, Y. Hirose, D. Yoshioka and S. Oi, *Organometallics* **2012**, *31*, 6995-7003.
- [36] a) F. E. Hahn and M. C. Jahnke, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 3122-3172; b) P. L. Arnold and S. Pearson, *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, *251*, 596-609; c) D. Pugh and A. A. Danopoulos, *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, *251*, 610-641; d) E. Colacino, J. Martinez and F. Lamaty, *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, *251*, 726-764; e) J. A. Mata, M. Poyatos and E. Peris, *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, *251*, 841-859; f) G. Villaverde, A. Corma, M. Iglesias and F. Sánchez, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1320-1328.
- [37] M. D. Sanderson, J. W. Kamplain and C. W. Bielawski, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 16514-16515.
- [38] W. Zhao, V. Ferro and M. V. Baker, *Coordination Chemistry Reviews* **2017**, *339*, 1-16.
- [39] a) C. E. Czégéni, G. Papp, Á. Kathó and F. Joó, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2011**, *340*, 1-8; b) D. H. Ringger and P. Chen, *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 4686-4689; c) M. Chiarucci, M. Locritani, G. Cera and M. Bandini, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2011**, *7*, 1198-1204; d) C. Hemmert, R. Poteau, F. J.-B. dit Dominique, P. Ceroni, G. Bergamini and H. Gornitzka, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2012**, *2012*, 3892-3898; e) V. K.-M. Au, K. M.-C. Wong, N. Zhu and V. W.-W. Yam, *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 9076-9085.

- [40] a) K.-H. Chan, X. Guan, V. K.-Y. Lo and C.-M. Che, *Angewandte Chemie International Edition in English* **2014**, 53, 2982-2987; b) B. J. Anding, A. Ellern and L. K. Woo, *Organometallics* **2014**, 33, 2219-2229; c) J. Olguin, H. Muller-Bunz and M. Albrecht, *Chemical Communications* **2014**, 50, 3488-3490.
- [41] J.-W. Wang, F.-H. Meng and L.-F. Zhang, *Organometallics* **2009**, 28, 2334-2337.
- [42] J. Haumesser, J.-P. Gisselbrecht, J. Weiss and R. Ruppert, *Chemical Communications* **2012**, 48, 11653-11655.
- [43] J. Haumesser, J.-P. Gisselbrecht, L. Karmazin-Brelot, C. Bailly, J. Weiss and R. Ruppert, *Organometallics* **2014**, 33, 4923-4930.
- [44] M. Toganoh and H. Furuta, *Chemistry Letters* **2005**, 34, 1034-1035.
- [45] a) H. Furuta, T. Asano and T. Ogawa, *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, 767-768; b) P. J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, K. Rachlewicz and T. Glowiak, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1994**, 33, 779-781.
- [46] M. Toganoh, T. Hihara and H. Furuta, *Inorganic Chemistry* **2010**, 49, 8182-8184.
- [47] S. Richeter, A. Hadj-Aissa, C. Taffin, A. van der Lee and D. Leclercq, *Chemical Communications* **2007**, 2148-2150.
- [48] M. Abdelhameed, P.-L. Karsenti, A. Langlois, J.-F. Lefebvre, S. Richeter, R. Ruppert and P. D. Harvey, *Chemistry – A European Journal* **2014**, 20, 12988-13001.
- [49] J.-F. Lefebvre, M. Lo, J.-P. Gisselbrecht, O. Coulembier, S. Clément and S. Richeter, *Chemistry – A European Journal* **2013**, 19, 15652-15660.
- [50] P. de Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens and S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, 24, 2411-2418.
- [51] B. Bertrand, A. de Almeida, E. P. M. van der Burgt, M. Picquet, A. Citta, A. Folda, M. P. Rigobello, P. Le Gendre, E. Bodio and A. Casini, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2014**, 2014, 4532-4536.
- [52] R. Visbal, A. Laguna and M. C. Gimeno, *Chemical Communications* **2013**, 49, 5642-5644.
- [53] A. Collado, A. Gomez-Suarez, A. R. Martin, A. M. Z. Slawin and S. P. Nolan, *Chemical Communications* **2013**, 49, 5541-5543.
- [54] A. Johnson and M. C. Gimeno, *Chemical Communications* **2016**, 52, 9664-9667.
- [55] T. Zou, C. T. Lum, C.-N. Lok, J.-J. Zhang and C.-M. Che, *Chemical Society Reviews* **2015**, 44, 8786-8801.
- [56] a) M. C. Blanco, J. Cámara, M. C. Gimeno, P. G. Jones, A. Laguna, J. M. López-de-Luzuriaga, M. E. Olmos and M. D. Villacampa, *Organometallics* **2012**, 31, 2597-2605; b) R.-Y. Liao, A. Schier and H. Schmidbaur, *Organometallics* **2003**, 22, 3199-3204.
- [57] L. Lozada-Rodriguez, J. B. Pelayo-Vazquez, I. I. Rangel-Salas, J. G. Alvarado-Rodriguez, A. A. Peregrina-Lucano, A. Perez-Centeno, F. A. Lopez-Dellamary-Toral and S. A. Cortes-Llamas, *Dalton Transactions* **2017**, 46, 3809-3811.
- [58] M. Rodriguez-Castillo, D. Laurencin, F. Tielens, A. van der Lee, S. Clement, Y. Guari and S. Richeter, *Dalton Transactions* **2014**, 43, 5978-5982.
- [59] S. Guo, H. Sivaram, D. Yuan and H. V. Huynh, *Organometallics* **2013**, 32, 3685-3696.
- [60] J.-F. Lefebvre, D. Leclercq, J.-P. Gisselbrecht and S. Richeter, *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 2010, 1912-1920.
- [61] M. Lo, J.-F. Lefebvre, N. Marcotte, C. Tonnele, D. Beljonne, R. Lazzaroni, S. Clement and S. Richeter, *Chemical Communications* **2012**, 48, 3460-3462.
- [62] K. M. Kadish in *The Electrochemistry of Metalloporphyrins in Nonaqueous Media*, John Wiley & Sons, Inc., **2007**, pp. 435-605.
- [63] a) Y.-T. Wang, M.-T. Chang, G.-H. Lee, S.-M. Peng and C.-W. Chiu, *Chemical Communications* **2013**, 49, 7258-7260; b) C. Hofstetter and T. C. Pochapsky, *Magnetic Resonance Chemistry* **2000**, 38, 90-94.
- [64] D. Marchione, M. A. Izquierdo, G. Bistoni, R. W. A. Havenith, A. Macchioni, D. Zuccaccia, F. Tarantelli and L. Belpassi, *Chemistry – A European Journal* **2017**, 23, 2722-2728.

- [65] a) M. Pellei, V. Gandin, M. Marinelli, C. Marzano, M. Yousufuddin, H. V. R. Dias and C. Santini, *Inorganic Chemistry* **2012**, *51*, 9873-9882; b) L. Boselli, M. Carraz, S. Mazères, L. Paloque, G. González, F. Benoit-Vical, A. Valentin, C. Hemmert and H. Gornitzka, *Organometallics* **2015**, *34*, 1046-1055.
- [66] a) J. M. Okoh and M. Krishnamurthy, *Journal of Chemical Society, Dalton Trans.* **1986**, 449-451; b) W. R. Scheidt, J. U. Mondal, C. W. Eigenbrot, A. Adler, L. J. Radonovich and J. L. Hoard, *Inorganic Chemistry* **1986**, *25*, 795-799; c) A. Kumar and P. Neta, *Journal of Physical Chemistry*. **1981**, *85*, 2830-2832.
- [67] a) K. D. Borah and J. Bhuyan, *Dalton Transactions* **2017**, *46*, 6497-6509; b) J.-M. Camus, A. Langlois, S. M. Aly, R. Guillard and P. D. Harvey, *Chemical Communications* **2013**, *49*, 2228-2230.
- [68] J.-F. Lefebvre, M. Lo, D. Leclercq and S. Richeter, *Chemical Communications* **2011**, *47*, 2976-2978.
- [69] C. Inisan, J.-Y. Saillard, R. Guillard, A. Tabard and Y. Le Mest, *New Journal of Chemistry* **1998**, *22*, 823-830.
- [70] a) H. S. Cho, D. H. Jeong, M.-C. Yoon, Y. H. Kim, Y.-R. Kim, D. Kim, S. C. Jeoung, S. K. Kim, N. Aratani, H. Shinmori and A. Osuka, *The Journal of Physical Chemistry A* **2001**, *105*, 4200-4210; b) M. A. Filatov, F. Laquai, D. Fortin, R. Guillard and P. D. Harvey, *Chemical Communications* **2010**, *46*, 9176-9178; c) J. L. Sessler, B. Wang and A. Harriman, *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 704-714; d) D. Bellows, S. M. Aly, C. P. Gros, M. El Ojaimi, J.-M. Barbe, R. Guillard and P. D. Harvey, *Inorganic Chemistry* **2009**, *48*, 7613-7629.
- [71] D. L. Dexter, *The Journal of Chemical Physics* **1953**, *21*, 836-850.
- [72] T. Förster, *Annalen der Physik* **1948**, *437*, 55-75.
- [73] E. I. G. Azenha, A. C. Serra, M. Pineiro, M. M. Pereira, J. Seixas de Melo, L. G. Arnaut, S. J. Formosinho and A. M. d. A. Rocha Gonsalves, *Chemical Physics* **2002**, *280*, 177-190.
- [74] a) T. J. Dougherty, C. J. Gomer, B. W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan and Q. Peng, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **1998**, *90*, 889-905; b) P. Jichlinski and H.-J. Leisinger, *Urological Research* **2001**, *29*, 396-405; c) S. B. Brown, E. A. Brown and I. Walker, *The Lancet Oncology* *5*, 497-508; d) M. Ethirajan, Y. Chen, P. Joshi and R. K. Pandey, *Chemical Society Reviews* **2011**, *40*, 340-362.
- [75] a) I. J. MACDONALD and T. J. DOUGHERTY, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2001**, *05*, 105-129; b) D. E. J. G. J. Dolmans, D. Fukumura and R. K. Jain, *Nature Review Cancer* **2003**, *3*, 380-387; c) E. Skovsen, J. W. Snyder, J. D. C. Lambert and P. R. Ogilby, *The Journal of Physical Chemistry B* **2005**, *109*, 8570-8573; d) A. E. O'Connor, W. M. Gallagher and A. T. Byrne, *Photochemistry and Photobiology* **2009**, *85*, 1053-1074.
- [76] E. Zenkevich, E. Sagun, V. Knyukshto, A. Shulga, A. Mironov, O. Efremova, R. Bonnett, S. P. Songca and M. Kassem, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **1996**, *33*, 171-180.
- [77] S. Singh, A. Aggarwal, N. V. S. D. K. Bhupathiraju, G. Arianna, K. Tiwari and C. M. Drain, *Chemical Reviews* **2015**, *115*, 10261-10306.
- [78] a) P. P. S. Lee, P.-C. Lo, E. Y. M. Chan, W.-P. Fong, W.-H. Ko and D. K. P. Ng, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 1551-1554; b) P.-C. Lo, C. M. H. Chan, J.-Y. Liu, W.-P. Fong and D. K. P. Ng, *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50*, 2100-2107.
- [79] a) D. Wienke, G. C. Davies, D. A. Johnson, J. Sturge, M. B. K. Lambros, K. Savage, S. E. Elsheikh, A. R. Green, I. O. Ellis, D. Robertson, J. S. Reis-Filho and C. M. Isacke, *Cancer Research* **2007**, *67*, 10230; b) M. Gary-Bobo, Y. Mir, C. Rouxel, D. Brevet, I. Basile, M. Maynadier, O. Vaillant, O. Mongin, M. Blanchard-Desce, A. Morère, M. Garcia, J.-O. Durand and L. Raehm, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **2011**, *50*, 11425-11429.
- [80] V. W.-W. Yam and E. C.-C. Cheng, *Chemical Society Reviews* **2008**, *37*, 1806-1813.
- [81] C. Sánchez-de-Diego, I. Mármol, R. Pérez, S. Gascón, M. J. Rodríguez-Yoldi and E. Cerrada, *Journal of Inorganic Biochemistry* **2017**, *166*, 108-121.

- [82] V. Andermark, K. Goeke, M. Kokoschka, M. A. Abu el Maaty, C. T. Lum, T. Zou, R. W.-Y. Sun, E. Aguilo, L. Oehninger, L. Rodriguez, H. Bunjes, S. Woelfl, C.-M. Che and I. Ott, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2016**, *160*, 140-148.
- [83] R. Gavara, J. Llorca, J. C. Lima and L. Rodriguez, *Chemical Communications* **2013**, *49*, 72-74.
- [84] W. Lu, W.-M. Kwok, C. Ma, C. T.-L. Chan, M.-X. Zhu and C.-M. Che, *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 14120-14135.
- [85] a) H. M. J. Wang, C. Y. L. Chen and I. J. B. Lin, *Organometallics* **1999**, *18*, 1216-1223; b) S. Gonell, M. Poyatos and E. Peris, *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20*, 5746-5751.
- [86] a) A. Moeller, P. Bleckenwegner, U. Monkowius and F. Mohr, *Journal of Organometallic Chemistry*, **2016**, *813*, 1-6; b) A. Meyer, C. P. Bagowski, M. Kokoschka, M. Stefanopoulou, H. Alborzinia, S. Can, D. H. Vlecken, W. S. Sheldrick, S. Wölfl and I. Ott, *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 8895-8899.
- [87] E. S.-H. Lam, W. H. Lam and V. W.-W. Yam, *Inorganic Chemistry*, **2015**, *54*, 3624-3630.
- [88] a) A. L. M. Morotti, K. L. Lang, I. Carvalho, E. P. Schenkel and L. S. C. Bernardes, *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 303-307; b) M. Touaibia, A. Wellens, T. C. Shiao, Q. Wang, S. Sirois, J. Bouckaert and R. Roy, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1190-1201.
- [89] a) C. Kiefer, S. Bestgen, M. T. Gamer, M. Kuehn, S. Lebedkin, F. Weigend, M. M. Kappes and P. W. Roesky, *Chemistry a European Journal*, **2017**, *23*, 1591-1603; b) C. Kiefer, S. Bestgen, M. T. Gamer, S. Lebedkin, M. M. Kappes and P. W. Roesky, *Dalton Transaction*, **2016**, *45*, 3182.
- [90] a) W. Wolfgang, D. Oyinlola, O. B. Cillian, O. Ingo, S.-S. Goar, S. Claudia, W. Carsta, Z. Xiangming and T. Matthias, *Letters in Drug Design & Discovery* **2017**, *14*, 125-134; b) W. F. Kean, L. Hart and W. W. Buchanan, *Rheumatology* **1997**, *36*, 560-572.
- [91] O. Dada, D. Curran, C. O'Beirne, H. Müller-Bunz, X. Zhu and M. Tacke, *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *840*, 30-37.
- [92] a) Y. F. Mui, J. Fernandez-Gallardo, B. T. Elie, A. Gubran, I. Maluenda, M. Sanau, O. Navarro and M. Contel, *Organometallics* **2016**, *35*, 1218-1227; b) F. Hackenberg, H. Muller-Bunz, R. Smith, W. Streciwilk, X. Zhu and M. Tacke, *Organometallics* **2013**, *32*, 5551-5560.
- [93] M. J. Crossley, C. S. Sheehan, T. Khoury, J. R. Reimers and P. J. Santic, *New Journal of Chemistry* **2008**, *32*, 340-352.
- [94] M. O. Senge and W. W. Kalisch, *Inorganic Chemistry* **1997**, *36*, 6103-6116.
- [95] R. D. Archer, *Inorganic and Organometallic Polymers*, Canada, **2001**.
- [96] a) N. B. McKeown and P. M. Budd, *Chemical Society Reviews* **2006**, *35*, 675-683; b) J. Choi, H. Y. Yang, H. J. Kim and S. U. Son, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **2010**, *49*, 7718-7722.
- [97] *Pure Appl. Chem* **2001**, *73*, 381-394.
- [98] P. Schneider, *Applied Catalysis A: General* **1995**, *129*, 157-165.
- [99] a) K. Layek, M. L. Kantam, M. Shirai, D. Nishio-Hamane, T. Sasaki and H. Maheswaran, *Green Chemistry* **2012**, *14*, 3164-3174; b) Y. Zhang, S. Liu, W. Lu, L. Wang, J. Tian and X. Sun, *Catalysis Science & Technology* **2011**, *1*, 1142-1144; c) X.-B. Lou, L. He, Y. Qian, Y.-M. Liu, Y. Cao and K.-N. Fan, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, *353*, 281-286.
- [100] N. B. McKeown, S. Makhseed and P. M. Budd, *Chemical Communications* **2002**, 2780-2781.
- [101] M. L. Agazzi, M. B. Ballatore, E. Reynoso, E. D. Quiroga and E. N. Durantini, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *126*, 110-121.

- [102] a) K. Kawamura, T. Yamasaki, K. Kumata, K. Furutsuka, M. Takei, H. Wakizaka, M. Fujinaga, K. Kariya, J. Yui, A. Hatori, L. Xie, Y. Shimoda, H. Hashimoto, K. Hayashi and M.-R. Zhang, *Nuclear Medicine and Biology* **2014**, *41*, 17-23; b) P. V. Simpson, C. Schmidt, I. Ott, H. Bruhn and U. Schatzschneider, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2013**, *2013*, 5547-5554; c) G. T. S. Andavan, E. B. Bauer, C. S. Letko, T. K. Hollis and F. S. Tham, *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, *690*, 5938-5947; d) J.-J. Zhang, J. K. Muenzner, M. A. Abu el Maaty, B. Karge, R. Schobert, S. Wolfl and I. Ott, *Dalton Transactions* **2016**, *45*, 13161-13168.
- [103] a) S. Gonell, M. Poyatos and E. Peris, *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20*, 9716-9724; b) M. Schmidtendorf, T. Pape and F. E. Hahn, *Dalton Transactions* **2013**, *42*, 16128-16141; c) C. Radloff, F. E. Hahn, T. Pape and R. Frohlich, *Dalton Transactions* **2009**, 7215-7222.
- [104] R. Uson, A. Laguna, J. L. Spencer and D. G. Turner in *15. Chlorobis(Pentafluorophenyl)Thallium(III)*, John Wiley & Sons, Inc., **2007**, pp. 71-74.
- [105] P. J. Hay and W. R. Wadt, *The Journal of Chemical Physics* **1985**, *82*, 270-283.
- [106] G. A. Petersson, A. Bennett, T. G. Tensfeldt, M. A. Al-Laham, W. A. Shirley and J. Mantzaris, *The Journal of Chemical Physics* **1988**, *89*, 2193-2218.
- [107] G. W. T. M. J. Frisch, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman and D. J. Fox, Gaussian, *Gaussian 09, Revision A.02*, p.
- [108] D. Wu and J. C. S. Johnson, *Journal of Magnetic Resonance, Series A* **1995**, *116*, 270-272.
- [109] N. Esturau, F. Sánchez-Ferrando, J. A. Gavin, C. Roumestand, M.-A. Delsuc and T. Parella, *Journal of Magnetic Resonance* **2001**, *153*, 48-55.
- [110] M. Lo, J.-F. Lefebvre, D. Leclercq, A. van der Lee and S. Richeter, *Organic Letters* **2011**, *13*, 3110-3113.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Materials

Reactions were performed under argon using oven-dried glassware and Schlenk techniques. The gold complex [AuCl(tht)] was prepared by the procedure described in ref.^[104] Acetone (CHROMASOLV, for HPLC, $\geq 99.9\%$) was purchased from Sigma-Aldrich. Dry THF and CH₂Cl₂ were obtained by a PureSolve MD5 solvent purification system from Innovative Technology. Preparative purifications were performed by silica gel flash column chromatography (Merck 40–60 μ M). Solvents used as eluents are technical grade. ¹H, COSY, HSQC and ¹³C{¹H} spectra were recorded on a Bruker 300 Avance, 400 Avance III HD, 500 Avance III or 600 Avance III spectrometer. DOSY experiments were recorded on 400 MHz and 600 MHz spectrometers. ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectra were calibrated to TMS on the basis of the relative chemical shift of the solvent as an internal standard. Abbreviations used for ¹H NMR spectra are as follows: s, singlet; d, doublet. UV/vis absorption spectra were recorded in CH₂Cl₂ with a JASCO V-750 UV–visible–NIR spectrophotometer in 10 mm quartz cells (Hellma). High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on ESI-TOF Q instruments in positive/negative mode or on a MALDI-TOF spectrometer in positive mode using dithranol as a matrix and PEG as the internal reference. LC-MS spectra (ESI) were recorded on a HPLC using an analytical Chromolith Speed Rod RP-C18 185 Pm column (50 × 4.6 mm, 5 mm); solvent A, H₂O/HCOOH 0.1%; solvent B, CH₃CN/HCOOH 0.1%; gradient, 0% solvent B to 100% solvent B in solvent A in 3 min; flow rate, 3.0 mL min⁻¹.

Irradiation of [FbAuSMan]

This experiment was performed in a biphasic toluene:water mixture. Two samples were prepared as follows. In a test tube equipped with a stir bar, [FbAuMan] (5 mg, 3.5×10^{-6} mol, 1eq.) was dissolved in 500 μ L of toluene. Then, 500 μ L of an aqueous solution of hexadecyltrimethylammonium chloride at 7.7×10^{-3} M were added (3.9×10^{-6} mol, 1.1eq.). The two samples were vigorously stirred at room temperature. The first one was submitted to light irradiation with a halogen lamp (500 W) at 30 cm distance for 75 minutes, while the other was kept in the dark and used as a control experiment. At $t = 75$ minutes, the two mixtures were re-oxygenated by air bubbling during 10 minutes, and then submitted (or not for the control experiment) to light irradiation for additional 75 minutes (total time irradiation = 150 minutes). Then, the two samples were submitted to the same workup procedure. The organic phases were dried with MgSO₄, and toluene was evaporated under vacuum (no heating). The residues were dissolved in CD₂Cl₂ for ¹H NMR analyses at 300 MHz and 298 K. The aqueous phases were analyzed by mass spectrometry (ESI-TOF⁻).

Computational studies

The binding energies were calculated on N,N-dimethylbenzimidazol-2-ylidene derivatives used as models for the experimentally studied systems. The structures were optimized at the B3LYP^[29,30] level in combination with the LanL2DZ^[105] effective core potential (for Au) and the 6-31++G(d,f)^[106] basis set (for all other elements) using Gaussian 09 (G09)^[107]. BSSE corrections were omitted since they are expected to be negligible for the trends that we are discussing here. The solvent effect was approximated using the PCM method as implemented in G09.

2D ¹H DOSY NMR spectroscopy parameters

2D DOSY NMR were recorded on a Bruker Avance III 600 spectrometer equipped with a 5-mm TCI Prodigy Z-gradient probe. The standard gradient amplifier (GAB) generates a maximum gradient strength of 53.5 Gauss/cm at a current of 10 A. The gradient strengths were calibrated using a sample of D₂O 99.96% deuterated from Eurisotop (France). All diffusion measurements were performed with bipolar longitudinal Eddy current delay with gradients (ledbpgp),^[108] with rotation of samples at 20 Hz to avoid convection phenomenon,^[109] in a pseudo 2D mode and processed with the Bruker software T1/T2 package. For each experiment, 8 dummy scans and 16 scans were used with a relaxation delay of 3 s. Diffusion Time Δ was fixed to 0.1 s for each sample. The gradient strength δ ranged between 1.8 and 4.2 ms depends on the molecule size. Sinusoidal shapes were used for the gradients and a linear gradient ramp with 16 increments between 2 and 95% was applied for the diffusion relevant gradients. The diffusion coefficients were calculated with the Bruker software package T1/T2. All diffusion coefficients were within an error range of $\pm 5\%$.

Singlet oxygen generation

Stock solutions of each PS at 0.02 mM and a stock solution of 1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF, a singlet oxygen quencher) at 2 mM were prepared in toluene. Solutions of 2 mL were prepared (final concentrations of PS and DPBF were 1 and 100 μ M, respectively) in quartz cuvettes at room temperature. These solutions were submitted for one hour to visible light irradiation (60 W, with a Na₂Cr₂O₇ aqueous solution filter $\lambda > 510$ nm). The absorption decay of DPBF at 415 nm was measured at irradiation intervals up to 4 minutes. Plots in Figure 6 are $\ln(A_0/A)$ as a function of the elapsed irradiation time where A_0 and A are the DPBF absorbance at time = 0 and time = t , respectively. The dashed lines are linear least-squares fits to the respective data sets.

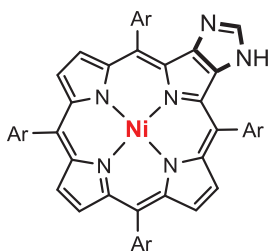
Cell culture conditions and *in vitro* phototoxicity assay

Cell culture. Human breast cancer cells MCF-7 (purchased from ATCC) were cultured in DMEM supplemented with 10% fetal bovine serum and 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ gentamycin and allowed to grow in humidified atmosphere at 37 °C under 5 % CO_2 .

In vitro phototoxicity assay. MCF-7 cancer cells were seeded into 96-well plates at a concentration of $\sim 2 \times 10^4$ cells/well in 100 μL of culture medium and allowed to grow for 24 h. Then, cells were incubated 4 or 24 h, with or without 1, 5 or 10 μM of compound solutions in DMF. After incubation of compounds, cells were submitted, or not, to laser irradiation ($\lambda = 405$ nm, 18.75 J cm^{-2}) for 10 min. For mannose reversion assay, the cells were incubated or not with mannose 10 mM, 10 min before the incubation with **[FbAuSMan]** 10 μM . After 1 hour incubation cells were irradiated. Two days after irradiation, MTT assay was performed to evaluate the cytotoxicity or phototoxicity of compounds. Briefly, cells were incubated in the presence of 0.5 mg mL^{-1} MTT during 4 h to determine mitochondrial enzyme activity. Then, MTT precipitates were dissolved in 150 μL of an ethanol/DMSO (1:1) solution and absorbance was read at 540 nm.

ROS production. The day prior to the experiment, MCF-7 cells were seeded onto glass bottom dishes (World Precision Instrument, Stevenage, UK) at a density of 10^6 cells cm^{-2} . Adherent cells were then incubated during 1 h with **[FbAuSMan]** 10 μM . Ten minutes before the incubation with **[FbAuSMan]**, medium was supplemented or not with mannose 10 mM. 45 min before irradiation, cells were incubated with 20 μM of DCFH₂-DA (abcam). Finally the cells were submitted to laser irradiation and then washed two times for 3 minutes with cells media. Fluorescence photos were performed on confocal microscope under a 535 nm wavelength excitation.

In every following Schemes, Ar means : 4-*t*BuPh

Synthesis of **4-Ni**

4-Ni was synthesized according to ref^[60]

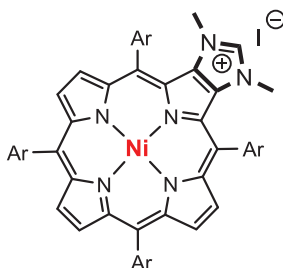
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8.90–8.70 (bs, 4H, H_{pyrr}), 8.79 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.52 (bs, 1H, H_{NH imidazole}), 8.10–7.90 (m, 8H, H_{Ar ortho}), 7.94 (s, 1H, H_{CH imidazole}), 7.90–7.75 (bs, 4H, H_{Ar meta}), 7.72 (d, 4H, H_{Ar meta}, ³J_{H-H} = 8.2 Hz), 1.62 (bs, 18H, H_{tBu}), 1.59 (s, 18H, H_{tBu}) ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ϵ) 419 (5.4), 531 (4.2), 568 (3.9 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (FAB⁺): m/z calcd for NiC₆₁H₆₁N₆: 935.4 [M+H]⁺, found 935.5.

Anal. C₆₁H₆₀N₆Ni·H₂O (953.88). calcd. C 76.81, H 6.55, N 8.81; found C 77.13, H 6.48, N 8.90.

Synthesis of Ni-I



4-Ni (125 mg, 1.3×10^{-4} mol) was dissolved in acetone (30 mL). Iodomethane (5 mL) and K_2CO_3 (500 mg) were added, and the solution was stirred at 40 °C under an argon atmosphere for 24 h. Alkylation completion was monitored by silica gel TLC. Once finished, the solvent was evaporated, and the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , eluent from CH_2Cl_2 to $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5). Crystallization from CH_2Cl_2/n -Pentane afforded **Ni-I** as red needles in 81% yield (116 mg).

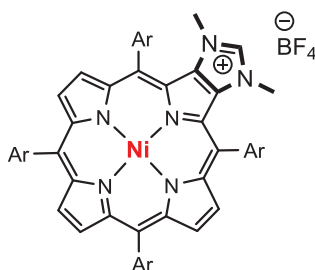
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 11.07 (s, 1H, $H_{CH\text{ imidazolium}}$), 8.78 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.75 (d, 2H, H_{pyrr} , $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 8.70 (d, 2H, H_{pyrr} , $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 8.09 (d, 4H, $H_{Ar\text{ ortho}}$, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.99 (d, 4H, $H_{Ar\text{ ortho}}$, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.84 (d, 4H, $H_{Ar\text{ meta}}$, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.76 (d, 4H, $H_{Ar\text{ meta}}$, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 3.30 (s, 6H, H_{NMe}), 1.60 (s, 18H, H_{tBu}), 1.59 (s, 18H, H_{tBu}) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 153.9, 151.9, 145.2, 144.8, 144.6, 144.3, 138.9, 137.8, 137.3, 135.5, 134.3, 133.5, 133.3, 133.1, 126.2, 125.9, 124.8, 121.5, 116.7, 36.4, 35.6, 35.3, 31.9, 31.8, 31.7 ppm.

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) 425 (5.4), 537 (4.3), 575 (3.6 L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$) nm.

MS (FAB $^+$): m/z calcd for $NiC_{63}H_{65}N_6$: 963.5 [M] $^{++}$, found 693.5.

Anal. $C_{63}H_{65}IN_6Ni \cdot H_2O$ (1109.84): calcd. C 68.18, H 6.08, I 11.43, N 7.57; found C 67.48, H 6.05, I 11.19, N 7.55.

Synthesis of **Ni-BF₄**

Ni-I (84 mg, 7.7×10^{-5} mol) was dissolved in acetone (20 mL). Then a solution of silver tetrafluoroborate (16 mg, 8.2×10^{-5} mol) in acetone (1 mL) was slowly added and the reaction mixture was stirred in the dark for 1 h. After evaporation of the solvent the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, eluent from CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Evaporation of the solvent afforded the **Ni-BF₄** as a purple solid in 92% yield (74 mg).

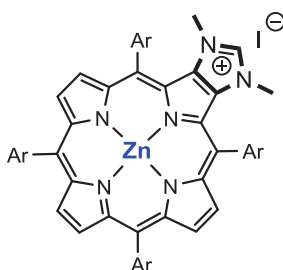
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 9.27 (s, 1H, H_{CH iminium}), 8.75 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.72 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 8.68 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 8.06 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.95 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.80 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.73 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 3.16 (s, 6H; H_{NMe}), 1.56 (s, 18H, H_{tBu}), 1.54 (s, 18H, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 157.0, 153.9, 151.8, 140.0, 139.3, 138.8, 137.0, 135.5, 135.4, 129.6, 129.3, 127.2, 126.0, 124.6, 122.4, 118.2, 36.1, 35.6, 35.4, 32.8, 32.3, 31.9, 31.8 ppm.

UV-Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 426 (5.3), 537 (4.2), 575 (3.6 L mol⁻¹ cm⁻¹ mol) nm.

MS (ESI-TOF⁺): m/z calcd for C₆₃H₆₅N₆Ni⁺: 963.46 [M]⁺, found: 963.3.

MS (ESI-TOF⁻): m/z calcd for BF₄⁻: 87.0 [M]⁻, found: 87.0.

Synthesis of **Zn-I**

4-Ni (250 mg, 2.7×10^{-4} mol, 1 equiv.) was dissolved in an $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{TFA}$ mixture (4/16 mL) and stirred at room temperature for 30 min. Upon addition of acids, the mixture turned green. After 30 min, 100 mL of CHCl_3 were added. This mixture was then poured into ice, and neutralized with $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$. Once neutralized, the reaction mixture turned purple. Afterwards, the organic layer was washed three times with water, dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated. The residue was then dissolved in a $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ mixture (25/5 mL) and $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (90 mg, 4×10^{-4} mol, 1.5 equiv) was added. The latter mixture was heated at 45°C for 1h. Once the metallation finished, the solvents were evaporated. The crude product was directly engaged in the methylation process by dissolving it in DMF (10 mL) with iodomethane (5 mL, large excess) and $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$ (37 mg, 2.7×10^{-4} mol, 1 equiv) and the reaction was stirred at room temperature for 48h. Then, solvent was evaporated and the crude product was purified by silica gel chromatography (SiO_2 , eluent from CHCl_3 to $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5). Crystallization from CHCl_3/n -Hexane afforded **Zn-I** as a purple powder in 92% yield (274 mg).

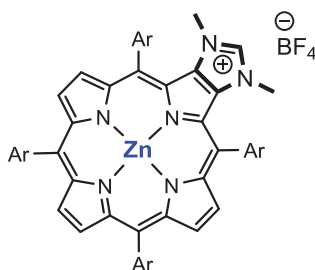
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 10.17 (s, 1H, $\text{H}_{\text{CH imidazolium}}$), 8.93 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.92 (d, 2H, H_{pyrr} , $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz), 8.81 (d, 2H, H_{pyrr} , $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz), 8.29 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar ortho}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 8.13 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar ortho}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.85 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meta}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.77 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meta}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 3.22 (s, 6H, H_{NMe}), 1.63 (s, 18H, H_{tBu}), 1.62 (s, 18H, H_{tBu}) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 151.8, 150.0, 149.9, 149.5, 146.0, 139.8, 135.8, 134.3, 132.4, 132.2, 124.4, 123.5, 122.0, 117.2, 35.1, 34.7, 34.6, 31.4, 31.3 ppm.

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) 432 (5.6), 563 (4.3), 608 (3.9 L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$) nm.

MS (ESI $^+$): m/z calcd for $\text{ZnC}_{63}\text{H}_{65}\text{N}_6$; 969.5 [M] $^{++}$ found 969.5.

Anal. $\text{C}_{63}\text{H}_{65}\text{IN}_6\text{Zn} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1116.56): calcd. C 67.77, H 6.05, N 7.53; found C 67.41, H 6.02, N 7.54.

Synthesis of **Zn-BF₄**

Zn-BF₄ was obtained in 94% yield from **Zn-I** following the same procedure as described for **Ni-BF₄**.

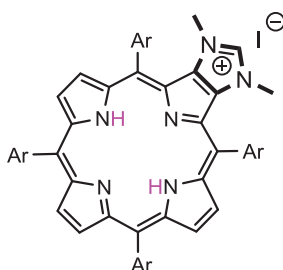
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 9.04 (s, 1H, H_{CH iminium}), 8.93 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.92 (d, 2H, H_{pyrr}, ³J_{H-H} = 5.0 Hz), 8.80 (d, 2H, H_{pyrr}, ³J_{H-H} = 5.0 Hz), 8.27 (d, 4H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 8.12 (d, 4H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 7.84 (d, 4H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 7.77 (d, 4H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 3.20 (s, 6H, H_{NMe}), 1.62 (s, 18H, H_{tBu}), 1.59 (s, 18H, H_{tBu}).

¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 153.4, 151.5, 151.3, 151.2, 151.0, 145.1, 140.5, 140.5, 139.8, 136.6, 135.0, 133.3, 133.0, 131.9, 125.3, 124.3, 123.4, 118.3, 36.4, 35.6, 35.4, 32.0, 31.9 ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ϵ) 428 (5.6), 556 (4.4), 600 (3.9 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (ESI-TOF⁺): m/z calcd for C₆₃H₆₅N₆Zn : 969.46 [M]⁺⁺, found: 969.5.

MS (ESI-TOF⁻): m/z calcd for BF₄⁻: 87.0 [M]⁻, found: 87.0.

Synthesis of **Fb-I**

4-Ni (230 mg, 2.5×10^{-4} mol, 1 equiv.) was dissolved in an $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{TFA}$ mixture (4/20 mL) and stirred at room temperature for 30 min. Upon addition of acids, the mixture turned green. After 30 min, 100 mL of CHCl_3 were added. This mixture was then poured into ice, and neutralized with $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$. Once neutralized, the reaction mixture turned purple. Afterwards, the organic layer was washed three times with water, dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated. The crude product was directly engaged in the methylation process by dissolving it in DMF (10 mL) with iodomethane (5 mL, large excess) and $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$ (30 mg, 2.2×10^{-4} mol, 1 equiv). This reaction was stirred at room temperature for 48h. Then solvent was evaporated and the crude product was purified by silica gel chromatography (SiO_2 , eluent from CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5). Crystallization from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Hexane}$ afforded **Fb-I** as a purple powder in 52% yield (147 mg).

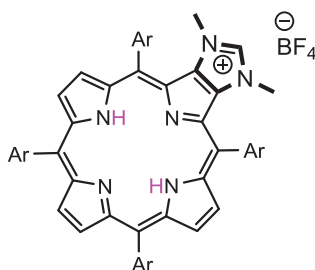
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 10.77 (s, 1H, $\text{H}_{\text{CH imidazolium}}$), 8.98 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.79 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.43 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar ortho}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 8.23 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar ortho}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.97 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meta}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.86 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meta}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 3.27 (s, 6H, H_{NMe}), 1.66 (s, 18H, H_{tBu}), 1.64 (s, 18H, H_{tBu}), -2.94 (s, 2H, H_{NH}) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 156.9, 153.8, 151.8, 145.0, 141.7, 140.0, 139.2, 138.9, 138.8, 137.0, 136.1, 135.4, 135.3, 129.5, 129.3, 125.9, 124.6, 122.4, 118.2, 36.1, 35.6, 35.4, 31.9, 31.8 ppm.

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) 428 (5.6), 528 (4.2), 568 (3.9), 595 (3.8), 657 (3.9 $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$) nm.

MS (ESI^+): m/z calcd for $\text{C}_{63}\text{H}_{67}\text{N}_6$: 907.3 $[\text{M}]^{*+}$, found 907.4.

Anal. $\text{C}_{63}\text{H}_{67}\text{IN}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1071.18): calcd. C 70.64, H 6.68, N 7.85; found C 70.56, H 6.58, N 7.79.

Synthesis of **Fb-BF₄**

Fb-BF₄ was obtained in 90% yield from **Fb-I** following the same procedure as described for **Ni-BF₄**.

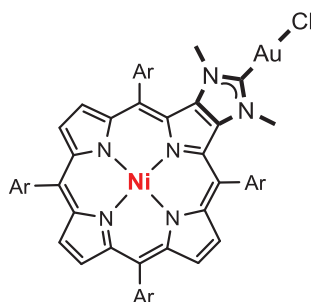
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 9.26 (s, 1H, H_{CH iminium}), 8.95 (s, 4H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H}$ = 5.0 Hz), 8.75 (s, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H}$ = 5.0 Hz), 8.39 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz), 8.20 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz), 7.93 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz), 7.82 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz), 3.16 (s, 6H, H_{NMe}), 1.62 (s, 18H, H_{tBu}), 1.61 (s, 18H, H_{tBu}), -2.97 (s, 2H, H_{NH}).

¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 154.0, 151.9, 145.1, 144.9, 144.7, 144.3, 139.0, 137.8, 137.2, 135.6, 134.4, 133.6, 133.3, 133.2, 126.2, 124.8, 121.6, 116.7, 36.4, 35.6, 35.3, 31.9, 31.8 ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 428 (5.5), 528 (4.1), 567 (3.9), 597 (3.7), 657 (3.8 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (ESI-TOF⁺): m/z calcd for C₆₃H₆₇N₆: 907.54 [M]⁺, found: 907.5.

MS (ESI-TOF⁻): m/z calcd for BF₄: 87.0 [M]⁻, found: 87.0.

Synthesis of **[NiAuCl]**

Procedure A. A solution of the porphyrin **Ni-I** (100 mg, 9.2×10^{-5} mol) was prepared in CH_2Cl_2 (10 mL). Then, Ag_2O (21 mg, 9.2×10^{-5} mol, 1 eq.) was added and the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature, under an argon atmosphere protected from light. After 6 h, $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ (30 mg, 9.2×10^{-5} mol, 1 eq.) was added and the mixture was stirred for an additional 12 hours under the same conditions. The reaction was monitored by silica gel TLC. When the reaction was complete, the solvent was evaporated and the title compound was purified by column chromatography (SiO_2 ; eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Hexane}$ 7:3). Crystallization from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ afforded **[NiAuCl]** as red needles in 50% yield (55 mg).

Procedure B. A solution of the porphyrin **Ni-BF₄** (40 mg, 3.8×10^{-5} mol, 1 eq.) and $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ (12.2 mg, 3.8×10^{-5} mol, 1 eq.) was prepared in dry THF (6 mL). Then, KO^tBu (5.1 mg, 4.6×10^{-5} mol, 1.1 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere. After 20 hours, the solvent was evaporated and the title compound was purified by column chromatography (SiO_2 ; eluent from CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5). Crystallization from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ afforded **[NiAuCl]** as red needles in 34% yield (15 mg). The starting material **Ni-BF₄** was recovered partially after column chromatography (10 mg).

Procedure C. A solution of the porphyrin **Ni-BF₄** (100 mg, 9.5×10^{-5} mol, 1 eq.) and $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ (33 mg, 1.0×10^{-4} mol, 1.1 eq.) was prepared in dry THF (8 mL). Then, a solution of KO^tBu (12 mg, 1.0×10^{-5} mol, 1.1 eq.) in a THF/MeOH (3 mL/10 drops) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere for 1 hour. Then, the solvent was evaporated and the title compound was purified by column chromatography (SiO_2 ; eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexane}$ 7:3). Crystallization from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ afforded **[NiAuCl]** as red needles in 95% yield (107 mg).

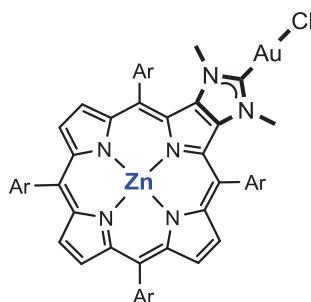
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 8.71 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.67 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.08 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar ortho}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.97 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar ortho}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.78 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meta}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.72 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meta}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 3.15 (s, 6H, H_{NMe}), 1.56 (s, 18H, H_{tBu}), 1.55 (s, 18H, H_{tBu}) ppm.
¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 182.3 (NHC), 152.9, 151.2, 144.7, 144.1, 143.6, 140.2, 137.8, 137.1, 135.3, 134.1, 132.8, 132.5, 132.4, 126.9, 125.2, 124.3, 120.8, 116.1, 37.9, 35.2, 35.1, 31.8, 32.7 ppm.

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) 426 (5.4), 537 (3.7), 573 (4.2 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

HR-MS (MALDI-TOF⁺): m/z calcd for $\text{C}_{63}\text{H}_{64}\text{AuClN}_6\text{Ni}$: 1194.3900 [M]⁺, found 1194.3892.

Anal. Calcd for $\text{C}_{63}\text{H}_{64}\text{N}_6\text{NiAuCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ [1214.37 g.mol⁻¹]: C, 62.31; H, 5.48; N, 6.92. Found: C, 62.16; H, 4.97; N, 7.02.

Synthesis of [ZnAuCl]



Synthesis of [ZnAuCl]. A solution of the porphyrin **Zn-I** (100 mg, 9.1×10^{-5} mol, 1 eq.) was prepared in dry CH_2Cl_2 (10 mL). Then, Ag_2O (21 mg, 9.1×10^{-5} mol, 1 eq.) was added and the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature under an argon atmosphere and protected from light. After 10 hours, $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ (30 mg, 9.1×10^{-5} mol, 1 eq.) was added and the mixture was stirred for 12 hours under the same conditions. The reaction was monitored by silica gel TLC. When the reaction was complete, the solvent was evaporated and the title compound was purified by column chromatography (SiO_2 , eluent CHCl_3). Crystallization from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexane afforded **[ZnAuCl]** as a pink-purple powder in 71% yield (78 mg).

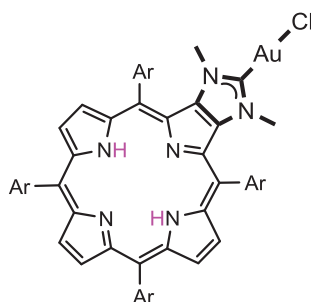
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K): δ 8.77 (s, 6H, H_{pyrr}), 8.21 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3\text{Hz}$), 8.15 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3\text{Hz}$), 7.85 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3\text{Hz}$), 7.81 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3\text{Hz}$), 3.09 (s, 6H, H_{NMe}), 1.58 (s, 18H, H_{tBu}), 1.54 (s, 18H, H_{tBu}) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K): δ 181.6 (NHC), 151.4, 149.9, 149.7, 149.5, 149.0, 140.6, 140.1, 139.4, 136.1, 134.4, 132.2, 132.1, 132.0, 131.7, 124.4, 123.6, 121.5, 117.3, 37.2, 34.8, 34.7, 31.5, 31.3 ppm.

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \varepsilon$) = 428 (5.50), 555 (4.22), 596 (3.61 $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$) nm.

MS (MALDI-TOF $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{63}\text{H}_{64}\text{AuClN}_6\text{Zn}$: 1200,4 $[\text{M}]^{+}$, found 1200,4.

^1H DOSY NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): $5.75 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{s}^{-1}$.

Synthesis of **[FbAuCl]**

Procedure A. This procedure was similar to *procedure A* described for the synthesis of **[NiAuCl]**. The target compound could not be obtained following this procedure.

Procedure B. A solution of the porphyrin **Fb-BF₄** (35 mg, 3.5×10^{-5} mol, 1 eq.) and **[AuCl(tht)]** (11.2 mg, 3.5×10^{-5} mol, 1 eq.) was prepared in dry THF (10 mL). Then, KO^tBu (4.3 mg, 3.9×10^{-5} mol, 1.1 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere. After 20 hours, the solvent was evaporated and the title compound was purified by column chromatography (SiO₂; eluent from CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Crystallization from CH₂Cl₂/MeOH afforded **[FbAuCl]** as a purple powder in 38% yield (15 mg). The starting material **Fb-BF₄** was recovered partially after column chromatography (5 mg).

Procedure C. By demetallating [ZnAuCl] with TFA. A solution of **[ZnAuCl]** (100 mg, 8.3×10^{-5} mol, 1 eq.) in acetone (40 mL) was prepared in a Schlenk tube under an argon atmosphere. Then, 20 mL of a CH₂Cl₂/TFA mixture (80:20 v/v) was added dropwise under vigorous stirring. The colour of the reaction mixture turned from dark pink to green. The demetallation reaction was monitored by UV-Vis spectroscopy (Soret band: 429 nm → 455 nm). After ten minutes, NaHCO₃(s) was added portionwise to neutralize TFA. Once the bubbling of CO₂ stopped and the colour of the reaction mixture turned to purple, NaHCO₃(s) excess was filtered off and the solvent was evaporated. The crude solid was purified by column chromatography (SiO₂, eluent CH₂Cl₂). Crystallization from CH₂Cl₂/MeOH afforded **[FbAuCl]** in 87% yield (83 mg) as a purple solid.

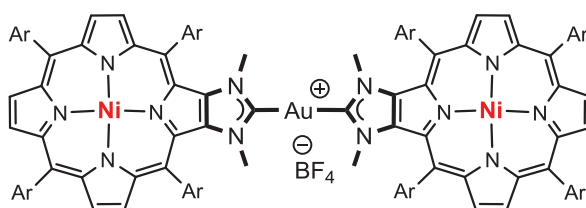
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 8.94 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 8.86 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 8.80 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.25 (d, 4H, H_{Ar ortho}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.00 (d, 4H, H_{Ar ortho}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.87 (d, 4H, H_{Ar meta}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.60 (d, 4H, H_{Ar meta}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 2.71 (s, 6H, H_{NMe}), 1.65 (s, 18H, H_{tBu}), 1.48 (s, 18H, H_{tBu}), -2.95 (broad s, 2H, H_{NH}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 181.9 (NHC), 156.2, 153.0, 151.7, 142.5, 139.5, 139.5, 139.3, 139.0, 139.0, 136.8, 135.6, 134.9, 129.0, 129.0, 125.5, 124.6, 121.8, 117.9, 37.5, 35.4, 35.3, 31.9, 31.8 ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 429 (5.6), 527 (4.2), 566 (4.0), 599 (3.8), 661 (3.8 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

HR-MS (MALDI-TOF⁺): m/z calcd for C₆₃H₆₇AuClN₆: 1139.4781 [M + H]⁺, found 1139.4768.

Anal. Calcd for C₆₃H₆₆N₆AuCl·CH₂Cl₂ [1222.42 g mol⁻¹]: C, 62.77; H, 5.60; N, 6.86. Found: C, 62.24; H, 5.28; N, 6.88.

Synthesis of $[\text{NiAuNi}]\text{BF}_4$ **Procedure A. From $[\text{NiAuCl}]$ as starting material.**

A solution of the porphyrin Ni-BF_4 (100 mg, 9.5×10^{-5} mol, 1 eq.) and $[\text{NiAuCl}]$ (125 mg, 1.0×10^{-4} mol, 1.1 eq.) was prepared in an acetone/THF (85:15 v/v) mixture (35 mL). Then, K_2CO_3 (17 mg, 1.2×10^{-4} mol, 1.3 eq.) was added and the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature under an argon atmosphere. After 15 hours, the solvent was evaporated and the target compound was purified by column chromatography (SiO_2 ; eluent from CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5). Crystallization from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentane afforded $[\text{NiAuNi}]\text{BF}_4$ as red needles in 77% yield (161 mg).

Procedure B. From $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ as starting material.

A solution of the porphyrin Ni-BF_4 (35 mg, 3.3×10^{-5} mol, 1 eq.) and $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ (5.3 mg, 1.7×10^{-5} mol, 0.5 eq.) was prepared in dry THF (3 mL). Then, KO^tBu (12.2 mg, 1.1×10^{-4} mol, 3.3 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere. After 1.5 hour, the solvent was evaporated and the target compound was purified by column chromatography (SiO_2 ; eluent from CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5). Crystallization from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentane afforded $[\text{NiAuNi}]\text{BF}_4$ as red needles in 48% yield (17 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 8.72 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.69 (d, 4H, H_{pyrr} , $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz), 8.67 (d, 4H, H_{pyrr} , $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz), 8.11 (d, 8H, $\text{H}_{\text{Ar ortho}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz), 7.94 (d, 8H, $\text{H}_{\text{Ar ortho}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz), 7.84 (d, 8H, $\text{H}_{\text{Ar meta}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz), 7.72 (d, 8H, $\text{H}_{\text{Ar meta}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz), 3.20 (s, 12H, H_{NMe}), 1.55 (s, 36H, H_{tBu}), 1.54 (s, 36H, H_{tBu}) ppm.

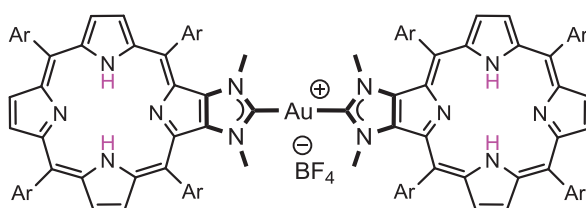
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 193.9 (NHC), 153.7, 153.2, 151.4, 144.5, 143.9, 140.9, 137.7, 137.7, 136.8, 135.2, 134.0, 133.3, 133.0, 132.8, 125.7, 125.5, 124.4, 121.2, 115.9, 37.0, 35.2, 35.0, 31.7, 31.7 ppm.

^{19}F NMR (282.2 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ -154.16 (s, $^{10}\text{BF}_4$), -154.22 (s, $^{11}\text{BF}_4$) ppm.

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) 429 (5.6), 538 (4.5), 571 (4.0 L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$) nm.

HR-MS (ESI $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{126}\text{H}_{128}\text{N}_{12}\text{AuNi}_2$: 2121.8752 $[\text{M} - \text{BF}_4]^+$, found 2121.8805.

Anal. Calcd for $\text{C}_{126}\text{H}_{128}\text{N}_{12}\text{AuNi}_2\text{BF}_4 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ [2296.58 g mol $^{-1}$]: C, 66.42; H, 5.71; N, 7.32. Found: C, 66.35; H, 5.66; N, 7.49.

Synthesis of **[FbAuFb]BF₄****Procedure A. From [FbAuCl] as starting material.**

A solution of the porphyrin **Fb-BF₄** (100 mg, 1.0×10^{-4} mol, 1 eq.) and **[FbAuCl]** (126 mg, 1.1×10^{-4} mol, 1.1 eq.) was prepared in an acetone/THF (85:15 v/v) mixture (35 mL). Then, K₂CO₃ (18 mg, 1.2×10^{-4} mol, 1.3 eq.) was added and the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature under an argon atmosphere. After 15 hours, the solvent was evaporated and the target compound was purified by column chromatography (SiO₂; eluent from CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Crystallization from CH₂Cl₂/*n*-hexane afforded **[FbAuFb]BF₄** as a purple powder in 78% yield (163 mg).

Procedure B. From [AuCl(tht)] as starting material.

A solution of the porphyrin **Fb-BF₄** (35 mg, 3.5×10^{-5} mol, 1 eq.) and [AuCl(tht)] (5.6 mg, 1.8×10^{-5} mol, 0.5 eq.) was prepared in dry THF (3 mL). Then, KO^tBu (13.0 mg, 1.2×10^{-4} mol, 3.3 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere. After 1.5 hour, the solvent was evaporated and the target compound was purified by column chromatography (SiO₂; eluent from CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Crystallization from CH₂Cl₂/*n*-hexane afforded **[FbAuFb]BF₄** as a purple powder in 48% yield (17 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 9.02 (d, 4H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 8.95 (d, 4H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 8.75 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.45 (d, 8H, H_{Ar ortho}, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz), 8.19 (d, 8H, H_{Ar ortho}, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz), 7.95 (d, 8H, H_{Ar meta}, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz), 7.85 (d, 8H, H_{Ar meta}, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz), 3.21 (s, 12H, H_{NMe}), 1.63 (s, 36H, H_{tBu}), 1.62 (s, 36H, H_{tBu}), -2.90 (broad s, 4H, H_{NH}) ppm.

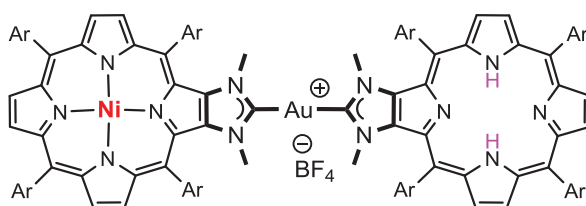
¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 194.5 (NHC), 156.5, 153.2, 151.8, 143.6, 139.8, 139.7, 139.1, 138.9, 137.2 (2C), 135.5, 135.0, 129.2 (2C), 125.8, 124.6, 122.1, 118.0, 37.7, 35.6, 35.4, 32.0, 32.0 ppm.

¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃, 298 K): δ -153.33 (s, ¹⁰BF₄), -153.58 (s, ¹¹BF₄) ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 433 (5.9), 528 (4.5), 567 (4.4), 601 (4.2), 663 (4.15 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

HR-MS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂₆H₁₃₂N₁₂Au: 2010.0358 [M - BF₄]⁺, found 2010.0419.

Anal. Calcd for C₁₂₆H₁₃₂N₁₂AuBF₄·3CH₂Cl₂ [2353.08 g mol⁻¹]: C, 65.85; H, 5.91; N, 7.14. Found: C, 65.47; H, 5.74; N, 7.40.

Synthesis of **[NiAuFb]BF₄**

A solution of the porphyrin **Fb-BF₄** (70 mg, 7.0×10^{-5} mol, 1 eq.) and **[NiAuCl]** (100 mg, 8.5×10^{-5} mol, 1.2 eq.) was prepared in an acetone/THF (85:15 v/v) mixture (35 mL). Then, K₂CO₃ (12 mg, 8.5×10^{-5} mol, 1.2 eq.) was added and the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature under an argon atmosphere. After 24 hours, the solvent was evaporated and the target compound was purified by column chromatography (SiO₂; eluent from CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Crystallization from CH₂Cl₂/*n*-hexane afforded **[NiAuFb]BF₄** as a purple powder in 75% yield (114 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 9.01 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 8.95 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 8.75 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.72 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.71 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.43 (d, 4H, H_{Ar ortho}, $^3J_{H-H} = 8.2$ Hz), 8.18 (d, 4H, H_{Ar ortho}, $^3J_{H-H} = 8.1$ Hz), 8.12 (d, 4H, H_{Ar ortho}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.95 (d, 4H, H_{Ar ortho}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.93 (d, 4H, H_{Ar meta}, $^3J_{H-H} = 8.2$ Hz), 7.84 (d, 4H, H_{Ar meta}, $^3J_{H-H} = 8.1$ Hz), 7.82 (d, 4H, H_{Ar meta}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.75 (d, 4H, H_{Ar meta}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 3.19 (s, 6H, H_{NMe}), 3.18 (s, 6H, H_{NMe}), 1.62 (s, 18H, H_{tBu}), 1.60 (s, 18H, H_{tBu}), 1.56 (s, 18H, H_{tBu}), 1.55 (s, 18H, H_{tBu}), -2.91 (broad s, 2H, H_{NH}) ppm.

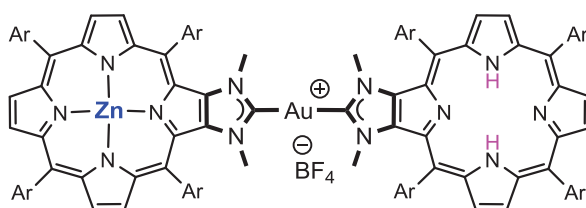
¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 194.7 (NHC), 194.2 (NHC), 156.4, 153.3, 153.2, 151.8, 151.7, 145.1, 144.5, 143.9, 143.5, 141.1, 139.8, 139.7, 139.0, 138.9, 138.4, 137.4, 137.2, 135.7, 135.5, 135.0, 134.4, 133.2, 132.8, 132.8, 129.2, 129.2, 127.2, 125.8, 125.7, 124.8, 124.6, 122.0, 121.3, 118.0, 116.5, 37.8, 37.7, 35.6, 35.5, 35.4, 35.3, 32.0, 32.0, 31.9, 31.9 ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ -153.52 (s, ¹⁰BF₄), -153.58 (s, ¹¹BF₄) ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 432 (5.8), 534 (4.5), 566 (4.2), 600 (3.8), 660 (3.7 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

HR-MS (ESI⁺): m/z calcd for C₁₂₆H₁₃₀N₁₂AuNi : 2065.9555 [M - BF₄]⁺, found 2065.9645.

Anal. Calcd for C₁₂₆H₁₃₀N₁₂AuNiBF₄·3/2CH₂Cl₂ [2280.35 g mol⁻¹]: C, 67.10; H, 5.87; N, 7.36. Found: C, 66.91; H, 5.71; N, 7.37.

Synthesis of **[ZnAuFb]BF₄**

A solution of the porphyrin **Fb-BF₄** (50 mg, 5.0×10^{-5} mol, 1 eq.) and **[ZnAuCl]** (66 mg, 5.5×10^{-5} mol, 1.1 eq.) was prepared in acetone (15 mL). Then, K₂CO₃ (9 mg, 6.5×10^{-5} mol, 1.1 eq.) was added and the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature under an argon atmosphere. After 4 hours, the solvent was evaporated and the target compound was purified by column chromatography (SiO₂, eluent from CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Crystallization from CH₂Cl₂/*n*-hexane afforded **[ZnAuFb]BF₄** as a purple powder in 53% yield (115 mg).

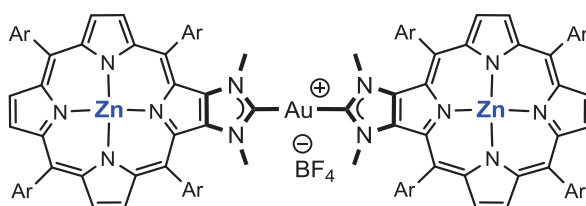
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) : δ 9.02 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 8.95 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 8.94 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 4.7$ Hz), 8.93 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.91 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 4.7$ Hz), 8.75 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.46 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.35 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 7.5$ Hz), 8.19 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.15 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz), 7.96 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.87 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 7.5$ Hz), 7.85 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.81 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz), 3.34 (s, 3H, H_{NMe}), 3.23 (s, 3H, H_{NMe}), 1.63 (s, 36H, H_{tBu}), 1.62 (s, 36H, H_{tBu}), -2.89 (bs, 2H, H_{NH}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 195.4 (NHC), 194.5 (NHC), 156.4, 153.2, 152.8, 151.8, 151.3, 151.2, 150.5, 143.6, 142.4, 141.0, 139.9, 139.8, 139.7, 139.1, 138.9, 137.2, 136.8, 135.5, 135.1(2C), 133.1, 132.9, 132.7(2C), 129.2(2C), 125.8, 125.1, 124.6, 124.3, 123.2(2C), 122.1(2C), 118.2, 118.0, 38.1, 37.7, 35.6, 35.5, 35.4, 35.3, 32.0(4C) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 298 K): δ -153.61 (s, ¹⁰BF₄), -153.37 (s, ¹¹BF₄) ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 433 (5.5), 530 (3.9), 557 (4.1), 597 (3.7), 660 (3.5 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (MALDI-TOF⁺): m/z calcd for C₁₂₆H₁₃₀AuN₁₂Zn: 2071.9493 [M+H]⁺, found 2072.9.

Synthesis of $[\text{ZnAuZn}]\text{BF}_4$ 

A solution of the porphyrin **Zn-BF₄** (100 mg, 7.0×10^{-5} mol, 1 eq.) and **[ZnAuCl]** (125 mg, 5.5×10^{-4} mol, 1.1 eq.) was prepared in acetone (25 mL). Then, K₂CO₃ (17 mg, 1.2×10^{-4} mol, 1.1 eq.) was added and the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature under an argon atmosphere. After 15 hours, the solvent was evaporated and the target compound was purified by column chromatography (SiO₂, eluent from CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Crystallization from CH₂Cl₂/*n*-hexane afforded **[ZnAuZn]BF₄** as a purple powder in 64% yield (131 mg).

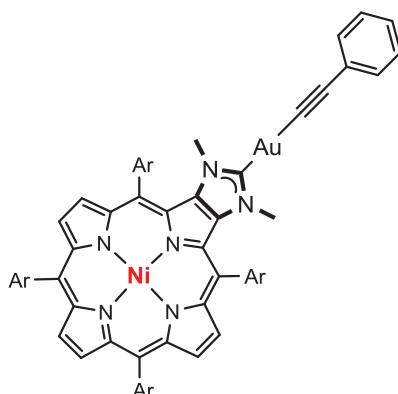
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ 8.82 (d, 4H, H_{pyrr}, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz), 8.75 (d, 4H, H_{pyrr}, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz), 8.74 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.01 (bs, 16H, H_{Ar meso}), 7.65 (d, 8H, H_{Ar meso}, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz), 7.61 (d, 8H, H_{Ar meso}, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz), 3.33 (s, 12H, H_{NMe} *often masked by the residual water peak*), 1.43 (s, 36H, H_{tBu}), 1.38 (s, 36H, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ 193.4 (NHC), 151.2, 149.8, 149.7, 149.6, 149.2, 140.8, 140.0, 139.3, 135.7, 134.3, 132.4, 132.1, 131.8, 131.5, 124.0, 123.5, 121.7, 116.9, 35.9, 34.6, 34.5, 31.2(2C) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ -148.28 (s, $^{10}\text{BF}_4$), -148.33 (s, $^{11}\text{BF}_4$) ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ϵ) = 432 (5.6), 556 (4.4), 597 (3.8 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (MALDI-TOF⁺): m/z calcd for C₁₂₆H₁₂₈AuN₁₂Zn₂: 2133.8628 [M]⁺; found 2133.9

Synthesis of **[NiAuC≡CPh]**

A solution of phenylacetylene (4.9×10^{-3} M) was prepared in THF; then, 3.8 mL (1.8×10^{-5} mol, 1.1 eq.) of the later solution were added to a Schlenk tube containing porphyrin **[NiAuCl]** (20 mg, 1.7×10^{-5} mol, 1 eq.). After the addition of a 0.25 M KOH solution in MeOH (80 μ L, 2.0×10^{-5} , 1.1 eq.), the reaction mixture was stirred at room temperature. After 24 hours, the solvent was evaporated. Crystallization from CH₂Cl₂/MeOH afforded **[NiAuC≡CPh]** in 66% yield as a red powder (14 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 8.71 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.69 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5$ Hz), 8.67 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5$ Hz), 8.07 (d, 4H, H_{Ar ortho}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.97 (d, 4H, H_{Ar ortho}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.79 (d, 4H, H_{Ar meta}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.75 (d, 4H, H_{Ar meta}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.35 (m, 2H, H_{Ph}), 7.26-7.13 (m, 3H, H_{Ph}), 3.18 (s, 6H, H_{NMe}), 1.56 (s, 18H, H_{tBu}), 1.54 (s, 18H, H_{tBu}) ppm.

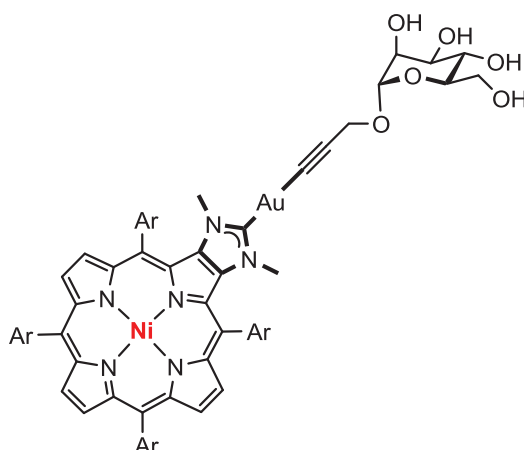
¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 198.7 (NHC), 153.3, 151.7, 145.2, 144.3, 143.7, 141.3, 138.3, 137.7, 135.7, 134.4, 132.9, 132.7, 132.5, 132.4, 130.6, 128.5, 127.8, 126.7, 126.7, 125.6, 124.7, 121.0, 116.7, 105.0, 37.9, 35.5, 35.3, 31.9, 31.8 ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 228 (4.8), 280 (4.9), 426 (5.3), 537 (4.3), 571 épaulement (3.9 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

HR-MS (ESI-TOF⁺): m/z calcd for C₇₁H₆₉AuN₆Ni : 1260.4603 [M]^{•+}, found 1260.4597.

IR (FT-ATR): $\nu = 2109$ cm⁻¹ (C≡C).

¹H DOSY NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): 5.88×10^{-10} m² s⁻¹.

Synthesis of **[NiAuC≡CMan]**

A solution of 2-propyn-1-yl α -D-mannopyranoside (1.1×10^{-2} M) was prepared in MeOH; then, KOH (8.8×10^{-5} mol, 4 eq.) was added, and the resulting mixture was allowed to stir for 1h. Afterwards, this mixture was added to a solution of **[NiAuCl]** (20 mg, 1.7×10^{-5} mol, 1 eq.) in THF (4 mL) and the resulting mixture was stirred 24h at room temperature. After that, solvents were removed under reduce pressure and the crude product recrystallized with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexane to give the title compound **[NiAuC≡CMan]** in 70% yield (16.3 mg) as a red powder.

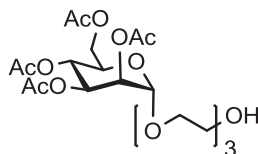
^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 8.44 (t, 4H, H_{pyrr}), 8.07 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.76 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.51 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.41 (bs, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$), 7.17 (bs, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$), 5.06 (bs, 1H, H_{anomer}), 4.70-2.70 (m, 12H, H_{sugar} , $\text{H}_{\text{alcohol}}$, $\text{H}_{\text{CH}_2\text{-CC}}$), 2.37 (s, 6H, H_{NMe}), 1.41 (s, 18H, H_{tBu}), 1.17 (s, 18H, H_{tBu}) ppm.

MS (ESI-TOF⁺): m/z calcd for $\text{C}_{72}\text{H}_{78}\text{AuN}_6\text{NiO}_6\text{Na}$: 1399.5 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, found 1399.4.

IR (FT-ATR): $\nu = 2109 \text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}\equiv\text{C}$).

Synthesis of 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]ethyl, 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranoside

9



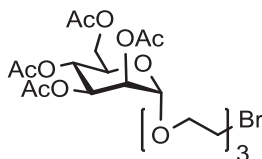
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.8 mL, 3.1×10^{-2} mol) was added dropwise to a solution of 2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]ethanol (3.1 mL, 2.3×10^{-2} mol) and 1,2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranose (3 g, 7.7×10^{-3} mol) in dry CH_2Cl_2 (20 mL) at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at room temperature for 36 hours. Then, the reaction mixture was diluted with 50 mL of CH_2Cl_2 and washed with saturated NaHCO_3 solution (2 x 20 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, AcOEt/cyclohexane , 6:4 to AcOEt/cyclohexane , 9:1) to obtain **10** (2.42 g) in 66 % yield.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 5.37 (dd, 1H, H_3 , $^3J_{\text{H-H}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz), 5.31-5.28 (m, 1H, H_4), 5.27 (dd, 1H, H_2 , $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz), 4.88 (d, 1H, H_1 , $^3J_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz), 4.28 (dd, 1H, H_6 , $^3J_{\text{H-H}} = 12.2$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz), 4.11 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$, $^3J_{\text{H-H}} = 12.2$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz), 4.08 (ddd, 1H, H_5 , $^3J_{\text{H-H}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz), 3.83 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.70-3.63 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.63-3.60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.15, 2.10, 2.04, 1.99 (4s, 12H, 4 x H_{Ac}) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 170.9, 170.2, 170.1, 169.9 (4 x OC=O), 97.8 (C1), 72.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.9, 70.5, 70.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 69.7 (C2), 69.2 (C3), 68.5 (C5), 67.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.3 (C4), 62.6 (C6), 61.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 21.0, 20.9, 20.8 (4 x OAc) ppm.

MS, ESI^+ m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_{13}$: 498.2 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, found 498.2.

Synthesis of 2-[2-(2-Bromoethoxy)ethoxy]ethyl, 2,3,4,6- tetra-O-acetyl - α -D-mannopyranoside **10**



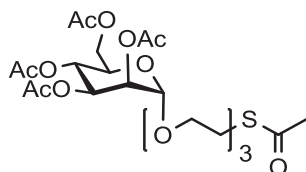
Compound **9** (2.38 g, 4.9×10^{-3} mol) and CBr_4 (1.97 g, 5.9×10^{-3} mol) were dissolved in CH_2Cl_2 . Then, PPh_3 (1.8 g, 6.9×10^{-3} mol) was added, and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. Then, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (50 mL), washed with brine (3 x 30 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, Et_2O /cyclohexane, 7:3) to obtain **9** (2.11 g) in 78 % yield.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 5.36 (dd, 1H, H_3 , $^3J_{\text{H-H}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz), 5.29 (t, 1H, H_4 , $^3J_{\text{H-H}} = 10$ Hz), 5.27 (dd, 1H, H_2 , $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz), 4.88 (d, 1H, H_1 , $^3J_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz), 4.29 (dd, 1H, H_6 , $^3J_{\text{H-H}} = 12.2$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz), 4.10 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$, $^3J_{\text{H-H}} = 12.2$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz), 4.07 (ddd, 1H, H_5 , $^3J_{\text{H-H}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz), 3.82 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz), 3.69-3.65 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.49 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $^3J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz), 2.16, 2.10, 2.04, 1.99 (4s, 12H, 4 x Ac) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 170.8, 170.2, 170.0, 169.8 (4 x $\text{OC}=\text{O}$), 97.8 (C1), 71.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.7 (C2), 70.2, 69.7 (C3), 69.2, 68.5 (C5), 67.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 67.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.3 (C4), 62.5 (C6), 30.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 21.0, 20.9, 20.9, 20.8 (4 x OAc) ppm.

MS, ESI^+ m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{BrNO}_{12}$: 561.4 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ found 562.1.

Synthesis of 2-[2-(2-Acetylthio)ethoxy]ethyl-2,3,4,6-tetraacetate- α -D-mannopyranoside **11**



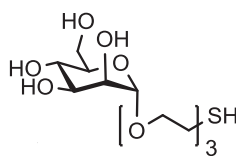
Compound **10** (2.08 g, 2.8×10^{-3} mol) and potassium thioacetate (1.3 g, 1.15×10^{-2} mol) were dissolved in 25 mL of dry DMF and heated at 45 °C overnight. Then, the reaction mixture was diluted with AcOEt (150 mL) and washed with water (50 mL) and brine (2 x 50 mL) successively. The organic layer was dried over MgSO_4 and the crude product was purified by column chromatography using AcOEt/cyclohexane (6:4) as eluent to yield compound **11** (1.82 g, 88 %).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 5.35 (dd, 1H, H_3 , $^3J_{\text{H-H}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz), 5.31-5.23 (m, 2H, H_2 , H_4), 4.87 (d, 1H, H_1 , $^3J_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz), 4.29 (dd, 1H, H_6 , $^3J_{\text{H-H}} = 12.2$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 4.9$ Hz), 4.14-4.02 (m, 2H, H_5 , H_6'), 3.80 (m, 1H, OCH_2CH_2), 3.71-3.63 (m, 9H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.09 (t, 2H, CH_2SAC , $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz), 2.33 (s, 1H, H_{SAC}), 2.15, 2.09, 2.03, 1.98 (4s, 12H, 4 x H_{Ac}), ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 195.7 (SC=O), 170.8, 170.2, 170.0, 169.9 (4 x OC=O), 97.9 (C1), 70.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.2 (C2), 69.9 (C3), 69.8 (C5), 69.3 (C4), 68.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 67.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 62.6 (C6), 30.7 (CH_2SAC), 29.0 (SAC), 21.1, 20.9, 20.9, 20.9 (4 x OAc) ppm.

MS, ESI $^+$ m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NO}_{13}\text{S}$ 556.2 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, , found 556.6

Synthesis of 2-[2-(2-Thioethoxy)ethoxy]ethyl- α -D-mannopyranoside **Man-SH**

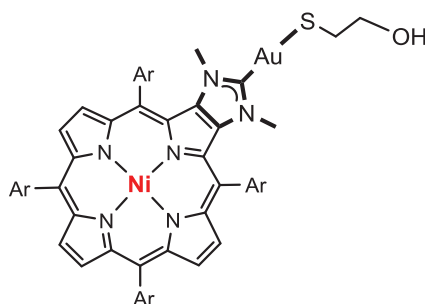


Compound **11** (490 mg, 0.9×10^{-3} mol) was dissolved in 5 mL of MeOH and NaOMe (60 mg, 1.1×10^{-3} mol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and then treated with Dowex 50WX4 (H^+) (2 g), filtered and evaporated to give **Man-SH** (277 mg, 93 %).

1H NMR (600 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 4.80 (d, 1H, H_1 , $^3J_{H-H} = 1.7$ Hz), 3.87-3.79 (m, 3H, H_2 , H_6 , OCH_2CH_2), 3.72-3.59 (m, 12H, H_3 , H_4 , H_6 , OCH_2CH_2), 3.57 (ddd, 1H, H_5 , $^3J_{H-H} = 9.9$ Hz, $^3J_{H-H} = 5.5$ Hz, $^3J_{H-H} = 2.2$ Hz), 2.66 (t, 2H, OCH_2CH_2 ; $^3J_{H-H} = 6.4$ Hz) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (151 MHz, MeOD, 298 K): δ 101.7 (C1), 74.6 (C5), 74.1 (CH_2CH_2O), 72.6 (C3), 72.1 (C2), 71.6-71.4-71.2 (3 x CH_2CH_2O), 68.6 (C4), 67.8 (CH_2CH_2O), 62.9 (C6), 24.8 (CH_2CH_2O) ppm.

MS, ESI $^+$ m/z : calcd for $C_{12}H_{24}NaO_8S$ 351.1 $[M+Na]^+$, found 351.1.

Synthesis of [NiAuSCH₂CH₂OH]

The reaction was carried out under argon atmosphere using Schlenk tube technique, degassed solvent and was protected from light. A solution of mercaptoethanol in THF was prepared (10 mL, 0.28 M) and 221 μL of this solution (6.3×10^{-5} mol, 3 eq.) were added to a mixture of THF/methanol (3 mL: 10 drops) containing KO^tBu (7.1 mg, 6.3×10^{-5} mol, 3 eq.). The obtained mixture was stirred for 30 minutes at room temperature and then, added dropwise to a solution of [NiAuCl] (25 mg, 2.1×10^{-5} mol, 1 eq.) in THF (4 mL) at 0°C (ice bath). Once the addition was finished, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred for additional 3 hours at room temperature. Then, solvents were evaporated (no heating) and the residue was recrystallized from a CH₂Cl₂/*n*-hexane mixture to obtain [NiAuSCH₂CH₂OH] as purple needles in 70% yield.

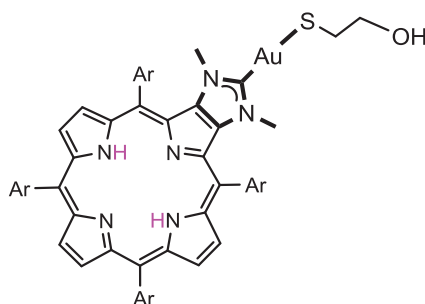
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 8.71 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.69 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz), 8.67 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz), 8.08 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.96 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.79 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.75 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 3.57 (q, 2H, H_{CH₂-O}, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz), 3.16 (s, 6H, H_{NMe}), 2.99 (t, 2H, H_{CH₂-S}, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz), 2.87 (t, 1H, H_{OH}, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz), 1.56 (s, 18H, H_{tBu}), 1.54 (s, 18H, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 194.9 (NHC), 153.3, 151.7, 145.2, 144.3, 143.8, 141.0, 138.3, 137.6, 135.7, 134.4, 132.9, 132.7, 132.5, 127.8, 125.6, 124.7, 121.0, 116.7, 66.1, 37.9, 35.5, 35.4, 32.6, 31.9, 31.8 ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ϵ) = 426 (5.17), 538 (4.03), 568 épaulement (3.55 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

¹H DOSY NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): 5.95×10^{-10} m² s⁻¹.

Synthesis of [FbAuSCH₂CH₂OH]



The reaction was carried out under argon atmosphere using Schlenk tube technique, degassed solvent and was protected from light. A solution of mercaptoethanol in THF was prepared (10 mL, 0.28 M) and 1.25 mL of this solution (3.5×10^{-4} mol, 10 eq.) were added to a mixture of THF/methanol (3 mL: 10 drops) containing KO^tBu (16 mg, 1.4×10^{-4} mol, 4 eq.). The obtained mixture was stirred for 30 minutes at room temperature and then added dropwise to a solution of [FbAuCl] (40 mg, 3.5×10^{-5} mol, 1 eq.) in THF (4 mL) at 0°C (ice bath). Once the addition was finished, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred for additional 3 hours at room temperature. Then, solvents were evaporated (no heating) and the residue was recrystallized from a CH₂Cl₂/MeOH mixture to obtain [NiAuCH₂CH₂OH]. as purple needles in 85% yield (35 mg).

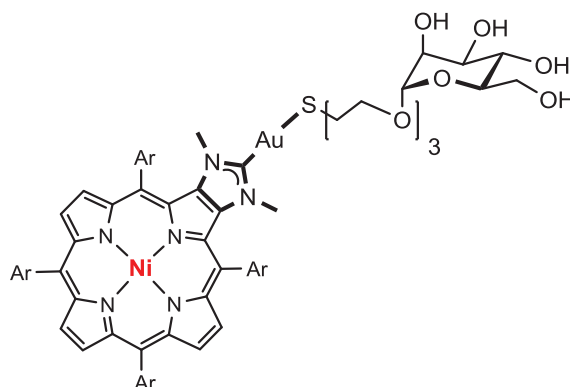
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 8.97 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 8.91 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5$ Hz), 8.73 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.35 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.19 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.87 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.84 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 3.56 (q, 2H, H_{CH₂-O}, $^3J_{H-H} = 12$ Hz, $^3J_{H-H} = 6.0$ Hz), 3.11 (s, 6H, H_{NMe}), 2.98 (t, 2H, H_{CH₂-S}, $^3J_{H-H} = 6.0$ Hz), 2.89 (t, 1H, H_{OH}, $^3J_{H-H} = 6.0$ Hz), 1.58 (s, 18H, H_{tBu}), 1.53 (s, 18H, H_{tBu}), -2.92 (s, 2H, H_{NH}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125.7 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 194.0 (NHC), 156.0, 152.7, 151.5, 142.5, 139.4, 139.1, 138.9, 137.5, 136.6, 135.4, 134.7, 128.8, 125.3, 124.4, 121.6, 117.8, 65.9, 37.0, 35.3, 35.2, 32.5, 31.8, 31.6 ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 429 (5.60), 527 (4.25), 566 (4.09), 599 (3.79), 661 (3.75 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

¹H DOSY NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): 8.56×10^{-10} m² s⁻¹.

Synthesis of [NiAuSMan]



The reaction was carried out under argon atmosphere using Schlenk tube technique, degassed solvent and was protected from light. A solution of Man-SH (14 mg, 4.2×10^{-5} mol, 1.1 eq.) was prepared in MeOH (5 mL) and 10 drops of MiliQ water were added. Then, KO^tBu (5 mg, 4.6×10^{-5} mol, 1.2 eq.) was added and the obtained mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Afterward, this solution was added dropwise to a solution of [NiAuCl] (45 mg, 3.8×10^{-5} mol, 1 eq.) in THF (6 mL) at 0°C (ice bath). Once the addition was finished, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred for additional 3 hours at room temperature. Then, solvents were evaporated (no heating) and the residue was recrystallized from a CH₂Cl₂/*n*-hexane mixture to obtain [NiAuSMan] as a red powder in 90% yield.

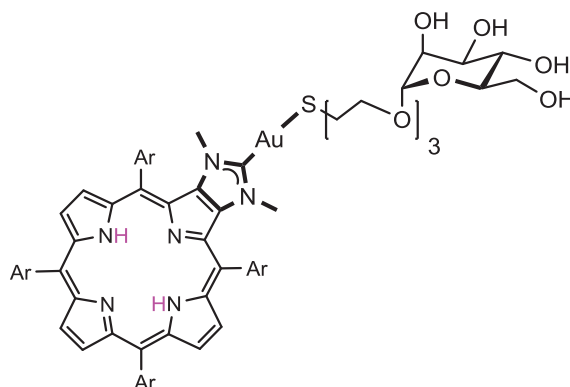
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ 8.68 (d, 2H, H_{pyrr}, ³J_{H-H} = 5.0 Hz), 8.67 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.63 (d, 2H, H_{pyrr}, ³J_{H-H} = 5.0 Hz), 8.06 (d, 4H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 7.95 (d, 4H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 7.79 (d, 8H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 4.63 (s, 1H, H_{anomeric}), 3.71-3.34 (m, 16H, H_{sugar/PEG}), 2.98 (s, 6H, H_{NMe}), 2.81 (t, 2H, H_{CH₂-S}, ³J_{H-H} = 8.0 Hz), 1.52 (s, 18H, H_{tBu}), 1.48 (s, 18H, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125.7, DMSO-*d*₆, 298 K): δ 193.6 (NHC), 152.0, 150.6, 144.0, 143.3, 142.6, 140.3, 136.9, 136.4, 134.9, 133.7, 132.7, 132.6, 132.5, 127.2, 124.9, 124.2, 120.0, 116.1, 100.0, 76.2, 73.9, 71.0, 70.3, 69.8, 69.5(2C), 66.9, 65.7, 61.2, 54.9, 36.2, 34.6, 31.3, 31.1, 26.5 ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 426 (5.33), 538 (4.20), 572 épaulement (3.70 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

¹H DOSY NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): 1.13×10^{-10} m² s⁻¹.

Synthesis of [FbAuSMan]



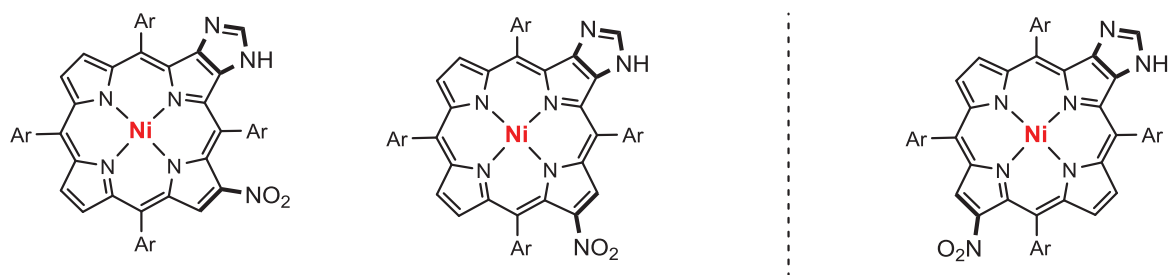
The reaction was carried out under argon atmosphere using Schlenk tube technique, degassed solvent and was protected from light. A solution of Man-SH (16 mg, 4.8×10^{-5} mol, 1.1 eq.) was prepared in MeOH (5 mL) and 10 drops of MilliQ water were added. Then, KOtBu (6 mg, 5.2×10^{-5} mol, 1.2 eq.) was added and the obtained mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Afterward, this solution was added dropwise to a solution of [FbAuCl] (50 mg, 4.4×10^{-5} mol, 1 eq.) in THF (6 mL) at 0°C (ice bath). Once the addition was finished, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred for additional 3 hours at room temperature. Then, solvents were evaporated (no heating) and the residue was recrystallized from a CH₂Cl₂/*n*-hexane mixture to obtain [FbAuSMan] as a purple powder in 98% yield.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ 8.90 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 8.79 (broad s, 2H, H_{pyrr}), 8.71 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.24 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.90 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.78 (broad s, 4H, H_{Ar meso}), 7.44 (broad s, 4H, H_{Ar meso}), 4.68 (d, 1H, H_{OH}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 4.66 (d, 1H, H_{OH}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 4.64 (s, 1H, H_{anomeric}), 4.51 (d, 1H, H_{OH}, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz), 4.38 (t, 1H, H_{OH}, $^3J_{H-H} = 6.0$ Hz), 3.73-3.34 (m, 16H, H_{sugar/PEG}), 2.82 (t, 2H, H_{CH₂-S}, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz), 2.27 (broad s, 6H, H_{NMe}), 1.60 (s, 18H, H_{tBu}), 1.34 (s, 18H, H_{tBu}), -3.01 (broad s, 2H, H_{NH}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ 192.6 (NHC), 154.9, 151.4, 150.6, 141.0, 138.1, 137.9, 137.5, 136.2, 135.6, 134.9, 134.4, 128.8, 128.5, 124.4, 124.1, 120.8, 116.8, 100.0, 76.1, 73.9, 71.0, 70.3, 69.8, 69.5(2C), 66.9, 65.7, 61.2, 54.9, 35.1, 34.7, 34.3, 31.4, 30.9, 26.5 ppm.

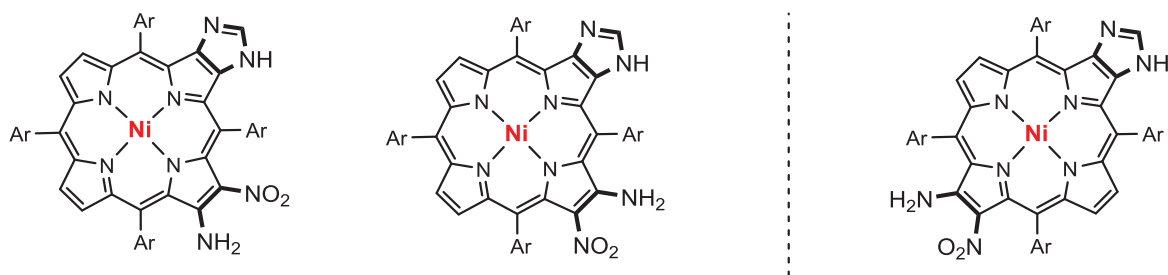
UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 430 (5.54), 528 (4.22), 566 (4.04), 600 (3.74), 660 (3.69 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

¹H DOSY NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): 9.19×10^{-11} m² s⁻¹.

Synthesis of **12-Ni** mixture

Synthesis of **12-Ni** mixture was achieved following the synthetic procedure reported in ref^[110]

MS (ESI-TOF⁺): m/z calcd for $C_{61}H_{60}N_7NiO_2$; 980.4 $[M+H]^+$, found 980.4.

Synthesis of *cis* and *trans* 13-Ni

Synthesis of *cis/trans* 13-Ni mixture was achieved following the synthetic procedure reported in ref^[110]

cis 13-Ni: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8.67 (d, 1H, H_{pyrr}, ³J_{H-H} = 5.0 Hz), 8.54 (d, 1H, H_{pyrr}, ³J_{H-H} = 5.0 Hz), 8.47 (d, 1H, H_{pyrr}, ³J_{H-H} = 5.0 Hz), 8.40 (d, 1H, H_{pyrr}, ³J_{H-H} = 5.0 Hz), 7.95-7.65 (m, 18H, H_{Ar meso}; H_{imidazole}), 6.59 (bs, 2H, H_{NH2}), 1.56-1.53 (m, 36H, H_{tBu}) ppm.

MS (ESI-TOF⁺): *m/z* calcd for C₆₁H₆₁N₈NiO₂: 995.4 [M+H]⁺, found 995.4.

UV-Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 343 (4.4), 439 (5.1), 555 (4.0), 601 (3.0 L mol⁻¹ cm⁻¹).

Anal. C₆₁H₆₀N₈NiO₂·1.5H₂O: calcd. C: 71.63, H: 6.21; N: 10.95; found C: 71.63, H: 5.82, N: 11.05.

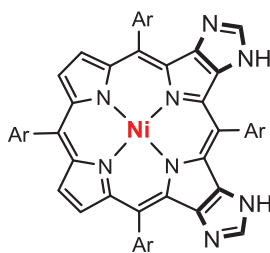
trans 13-Ni: ¹H NMR (400Mz, CDCl₃, 298 K): δ 8.63 (d, 1H, H_{pyrr}, ³J_{H-H} = 5.0 Hz), 8.60 (d, 1H, H_{pyrr}, ³J_{H-H} = 5.0 Hz), 8.52 (d, 1H, H_{pyrr}, ³J_{H-H} = 5.0 Hz), 8.46 (d, 1H, H_{pyrr}, ³J_{H-H} = 5.0 Hz), 8.00 – 7.72 (m, 16H, H_{Ar meso}; H_{imidazole}), 7.63 (d, 2H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 6.45 (bs, 2H, H_{NH2}), 1.57-1.51 (m, 36H, H_{tBu}) ppm.

MS (ESI-TOF⁺): *m/z* calcd for C₆₁H₆₁N₈NiO₂: 995.4 [M+H]⁺, found 995.5.

UV-Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 446 (5.3), 564 (4.3), 611 (3.4 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

Anal. C₆₁H₆₀N₈NiO₂·CH₂Cl₂: calcd: C: 68.90, H: 5.78, N: 10.37; found: C: 68.18, H: 5.56, N: 10.32.

Synthesis of *cis* 14-Ni



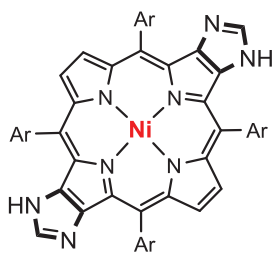
Synthesis of *cis* 14-Ni mixture was achieved following the synthetic procedure reported in ref^[110]

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8.80-8.77 (m, 4H, H_{pyrr}), 8.04-7.66 (m, 18H, H_{Ar meso}, H_{imidazole}), 1.61 (s, 9H, H_{tBu}), 1.58 (s, 18H, H_{tBu}), 1.55 (s, 9H, H_{tBu}) ppm.

MS (ESI-TOF⁺): *m/z* calcd for C₆₂H₆₁N₈Ni: 975.4 [M+H]⁺, found 975.5 (50%), 488.2 [M+2H]²⁺ (100%).

UV-Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 418 (5.4), 530 (4.3), 560 (4.1 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

Anal.: C₆₂H₆₀N₈Ni.0.5H₂O: calcd. C: 75.61, H: 6.24, N: 11.38; found: C: 75.30, H: 6.12, N: 11.31.

Synthesis of **trans 14-Ni**

Same procedure as for the synthesis of **cis 14-Ni**.

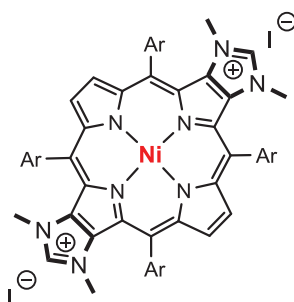
trans 13-Ni (253 mg, 0.25 mmol) was used as starting material. **trans 14-Ni** was purified by column chromatography (SiO₂, eluent CHCl₃). Crystallization from CH₂Cl₂/*n*-Pentane afforded **trans 14-Ni** as a purple solid in 81% yield (200 mg).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8.82 (s, 4H, H_{pyrr}), 7.96 (d, 8H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 5.0 Hz), 7.92 (s, 2H, H_{imidazole}), 7.79 (d, 8H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 5.0 Hz), 1.59 (s, 36H, H_{tBu}) ppm.

MS (ESI-TOF⁺): *m/z* calcd for C₆₂H₆₁N₈Ni: 975.4 [M+H]⁺, found 975.5 (50%), 488.2 [M+2H]²⁺ (100%).

UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ϵ) 417 (5.4), 535 (4.1), 581 (4.4 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

Anal. C₆₂H₆₀N₈Ni.H₂O: calcd. C: 74.92, H: 6.29, N: 11.27; found: C: 74.69, H: 6.13, N: 11.42.

Synthesis of *trans* Ni-I

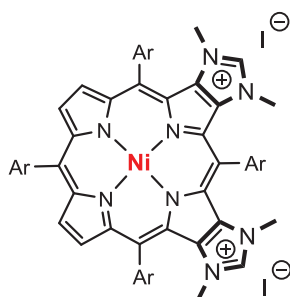
***trans* 14-Ni** (120 mg, 1.2×10^{-4} mol, 1 eq.) was dissolved in 20 mL of DMF. Then, K_2CO_3 (34 mg, 2.4×10^{-4} mol, 2 eq.) and iodomethane (10 mL, large excess) were added. The solution was stirred at room temperature for 48 hours. Afterwards, DMF was removed under reduced pressure, and the crude product was purified by silica gel chromatography (SiO_2 ; eluent from CH_2Cl_2 to $CH_2Cl_2/MeOH$ 95:5). Crystallization from CH_2Cl_2/n -hexane afforded ***trans* Ni-I** as red needles in 95% yield (146 mg).

1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 10.79 (s, 2H, $H_{imidazolium}$), 8.60 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.13 (d, 8H, $H_{Ar\ meso}$, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.80 (d, 8H, $H_{Ar\ meso}$, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 3.20 (s, 12H, H_{NMe}), 1.56 (s, 36H, H_{tBu}) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (125.7 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 154.3, 147.0, 145.1, 139.0, 136.8, 135.5, 133.8, 128.6, 126.2, 118.9, 36.3, 35.5, 31.6 ppm.

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 422 (5.4), 540 (4.2), 574 (3.8 L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$) nm.

MS (MALDI-TOF $^+$): m/z calcd for $C_{66}H_{70}N_8Ni$: 1031.4 [M-2I] $^{++}$, found 1031.4 [M-2I] $^{++}$.

Synthesis of *cis* Ni-I

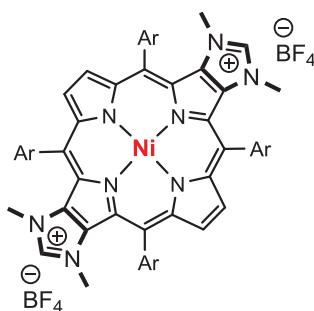
***cis* 14-Ni** (150 mg, 1.5×10^{-4} mol, 1 equiv.) was dissolved in 20 mL of DMF. Then, K_2CO_3 (43 mg, 3.1×10^{-4} mol, 2 equiv.) and iodomethane (10 mL, large excess) were added. The solution was stirred at room temperature for 48 hours. Afterwards, DMF was removed under reduced pressure, and the crude product was purified by silica gel chromatography (SiO_2 ; eluent from CH_2Cl_2 to $CH_2Cl_2/MeOH$ 95:5). Crystallization from CH_2Cl_2/n -hexane afforded ***cis* Ni-I** as red needles in 90% yield (180 mg).

1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 10.70 (s, 2H, $H_{imidazolium}$), 8.67 (d, 2H, H_{pyrr} , $^3J_{H-H} = 5$ Hz), 8.64 (d, 2H, H_{pyrr} , $^3J_{H-H} = 5$ Hz), 8.32 (d, 2H, $H_{Ar\ meso}$, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.17 (d, 4H, $H_{Ar\ meso}$, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.02 (d, 4H, $H_{Ar\ meso}$, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.90 (d, 4H, $H_{Ar\ meso}$, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.81 (d, 2H, $H_{Ar\ meso}$, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 3.19 (s, 6H, H_{NMe}), 3.05 (s, 6H, H_{NMe}), 1.58 (9H, H_{tBu}), 1.57 (9H, H_{tBu}), 1.56 (18H, H_{tBu}) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (125.7 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 156.1, 154.2, 152.3, 147.7, 147.4, 145.1, 139.2, 138.8, 137.3, 136.7, 136.3, 135.9, 135.8, 134.8, 133.6, 133.5, 128.6, 128.1, 127.7, 126.2, 125.1, 123.3, 119.0, 114.4, 36.2, 36.1, 35.7, 35.5, 35.3, 31.7, 31.6, 31.6 ppm.

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 432 (5.3), 542 (4.2), 576 (3.7 L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$) nm.

MS (MALDI-TOF $^+$): m/z calcd for $C_{66}H_{70}I_2N_8Ni$: 1031.4 $[M-2I]^+$, found 1031.4 $[M-2I]^+$.

Synthesis of *trans* Ni-BF₄

***trans* Ni-I** (80 mg, 6.2×10^{-5} mol, 1 eq.) was dissolved in acetone (50 mL). Then, a solution of AgBF₄ (36 mg, 1.9×10^{-4} mol, 3 eq.) in 3 mL of acetone was added under stirring. The resulting mixture was kept stirring at room temperature and protected from light during 1 hour. Afterwards, acetone was removed under reduced pressure, and the crude product was purified by silica gel chromatography (SiO₂; eluent from CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Crystallization from CH₂Cl₂/*n*-hexane afforded ***trans* Ni-BF₄** as red needles in 61% yield (46 mg).

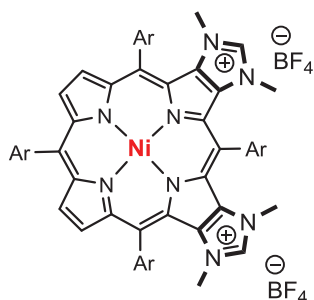
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 9.04 (s, 2H, H_{imidazolium}), 8.62 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.14 (d, 8H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.90 (d, 8H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 3.11 (s, 12H, H_{NMe}), 1.57 (s, 36H, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125.7 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 154.3, 147.0, 145.0, 139.0, 136.9, 135.5, 133.8, 128.5, 126.2, 119.0, 36.1, 35.5, 31.6 ppm.

¹⁹F NMR (282.2 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ -151.4 (s, ¹⁰BF₄), -151.4 (s, ¹¹BF₄) ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 432 (5.3), 542 (4.1), 576 (3.6 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (MALDI-TOF⁺): m/z calcd for C₆₆H₇₀B₂F₈N₈Ni : 1031.4 [M-2BF₄]⁺⁺, found 1031.4 [M-2BF₄]⁺⁺.

Synthesis of *cis* Ni-BF₄

***cis* Ni-I** (80 mg, 6.2×10^{-5} mol, 1 eq.) was dissolved in acetone (50 mL). Then a solution of AgBF₄ (36 mg, 1.9×10^{-4} mol, 3 equiv.) in 3 mL of acetone was added under stirring. The resulting mixture was kept stirring at room temperature and protected from light during 1 hour. Afterwards, acetone was removed under reduced pressure, and the crude product was purified by silica gel chromatography (SiO₂; eluent from CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Crystallization from CH₂Cl₂/*n*-hexane afforded ***cis* Ni-BF₄** as red needles in 87% yield (65 mg).

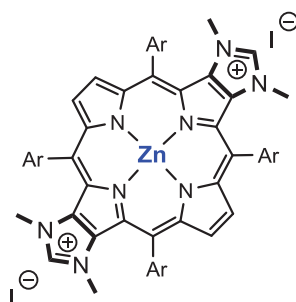
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 8.96 (s, 2H, H_{imidazolium}), 8.68 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5$ Hz), 8.65 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5$ Hz), 8.31 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.17 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.02 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.02 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.91 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.82 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 3.10 (s, 6H, H_{NMe}), 2.96 (s, 6H, H_{NMe}), 1.58 (9H, H_{tBu}), 1.57 (9H, H_{tBu}), 1.57 (18H, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125.7 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 156.2, 154.4, 152.4, 147.8, 147.5, 145.0, 139.3, 138.9, 137.3, 136.7, 136.3, 135.9, 135.8, 134.9, 133.6 (2C), 128.6, 128.0, 127.8, 126.2, 125.0, 123.4, 119.1, 144.4, 36.1, 36.0, 35.1, 35.5, 35.3, 31.7, 31.6, 31.5 ppm.

¹⁹F NMR (282.2 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ -151.4 (s, ¹⁰BF₄), -151.5 (s, ¹¹BF₄) ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 432 (5.5), 542 (4.3), 576 (3.8 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (MALDI-TOF⁺) : m/z calcd for C₆₆H₇₀B₂F₈N₈Ni ; 1031.4 [M-2BF₄]⁺, found 1031.4 [M-2BF₄]⁺.

Synthesis of *trans* Zn-I

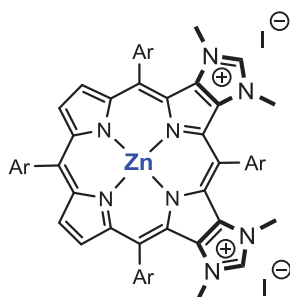
***trans* 14-Ni** (150 mg, 1.5×10^{-4} mol, 1 equiv.) was dissolved in a $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{TFA}$ mixture (3:10 mL) and stirred at room temperature. Upon addition of acids, the mixture turned green. After 30 minutes, CHCl_3 (100 mL) was added. Then, the mixture was poured on ice and neutralized with $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$ until the reaction mixture turned purple. Afterwards, the organic layer was washed three times with water and dried over MgSO_4 . The solvent was then evaporated and the residue was dissolved in a $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ mixture (30:5 mL) and $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (50 mg, 2.3×10^{-4} mol, 1.5 eq.) was added. The latter mixture was heated at 45°C for 1 hour. Once the metallation was completed, the solvents were evaporated, and the crude product was purified by silica gel chromatography (SiO_2 ; eluent from CHCl_3 to $\text{CHCl}_3/\text{acetone}$ 97:3). Crystallization from CHCl_3/n -hexane afforded ***trans* 15-Zn** as a purple powder in 65% yield (98 mg). This compound was directly engaged in the methylation process by dissolving it in a $\text{CHCl}_3/\text{acetone}$ mixture (1:1, 15 mL) with iodomethane (5 mL, large excess) and $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$ (27 mg, 2.0×10^{-4} mol, 2 eq.). This reaction was stirred at room temperature for 48 hours. Then, solvents were evaporated and the crude product was purified by silica gel chromatography (SiO_2 ; eluent from CHCl_3 to $\text{CHCl}_3/\text{acetone}$ 3:7). Crystallization from CHCl_3/n -hexane afforded ***trans* Zn-I** as a green powder in 34% yield (44 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 10.05 (s, 2H, $\text{H}_{\text{imidazolium}}$), 8.34 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.15 (bs, 8H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$), 7.77 (s, 8H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$), 2.83 (s, 12H, H_{NMe}), 1.56 (s, 36H, H_{tBu}) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.7 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 152.2, 150.0, 143.1, 140.5, 139.7, 136.7, 132.3, 132.0, 124.8, 118.5, 35.2, 35.1, 31.8 ppm.

UV/Vis (CHCl_3): λ_{max} ($\log \varepsilon$) = 449 (5.2), 585 (3.9), 633 (3.8 $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$) nm.

MS (MALDI-TOF $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{66}\text{H}_{70}\text{N}_8\text{Zn}$: 1038.5 [$\text{M}-2\text{I}$] $^{*+}$, found 1038.5.

Synthesis of *cis* Zn-I

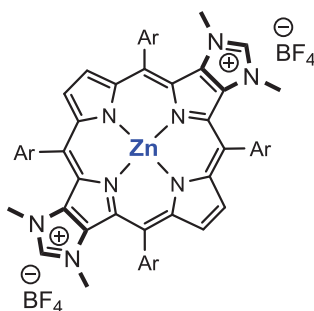
cis 14-Ni (150 mg, 1.5×10^{-4} mol, 1 equiv.) was dissolved in an $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{TFA}$ mixture (3:10 mL) and stirred at room temperature for 30 min. Upon addition of acids, the mixture turned green. After 30 minutes, CHCl_3 (100 mL) was added. Then, the mixture was poured on ice and neutralized with $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$ until the reaction mixture turned purple. Afterwards, the organic layer was washed three times with water and dried over MgSO_4 . The solvent was then evaporated and the residue was dissolved in a $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ mixture (30:5 mL) and $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (50 mg, 2.3×10^{-4} mol, 1.5 eq.) was added. The latter mixture was heated at 45°C for 1 hour. Once the metallation was completed, the solvents were evaporated, and the crude product was purified by silica gel chromatography (SiO_2 ; eluent from CHCl_3 to $\text{CHCl}_3/\text{acetone}$ 97:3). Crystallization from CHCl_3/n -hexane afforded **trans 15-Zn** as a purple powder in 74% yield (113 mg). This compound was directly engaged in the methylation process by dissolving it in a $\text{CHCl}_3/\text{acetone}$ CO mixture (1:1, 15 mL) with iodomethane (5 mL, large excess) and $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$ (27 mg, 2.0×10^{-4} mol, 2 eq.). This reaction was stirred at room temperature for 48 hours. Then, solvents were evaporated and the crude product was purified by silica gel chromatography (SiO_2 ; eluent from CHCl_3 to $\text{CHCl}_3/\text{acetone}$ 3:7). Crystallization from CHCl_3/n -hexane afforded **cis Zn-I** as a green powder in 98% yield (146 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 9.53 (s, 2H, $\text{H}_{\text{imidazolium}}$), 8.69 (m, 4H, H_{pyrr}), 8.50 (d, 2H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 8.29 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 8.13 (d, 2H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.90 (d, 2H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.83 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.79 (d, 2H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 2.95 (s, 6H, H_{NMe}), 2.78 (s, 6H, H_{NMe}), 1.61 (s, 9H, H_{tBu}), 1.56 (s, 18H, H_{tBu}), 1.53 (s, 9H, H_{tBu}) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.7 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 154.6, 152.8, 152.1, 151.1, 150.9, 143.3, 140.1, 139.3, 139.2, 138.9, 137.3, 137.0, 135.6, 133.3, 132.8, 131.6, 130.8, 126.7, 125.2, 124.0, 123.7, 119.2, 114.7, 35.7, 35.5, 35.4, 35.2, 35.1, 31.8 ppm.

UV/Vis (CHCl_3): λ_{max} (log ϵ) = 447 (5.4), 581 (4.0), 630 (3.8 $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$) nm.

MS (MALDI-TOF $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{66}\text{H}_{70}\text{N}_8\text{Zn}$: 1038.5 $[\text{M}-2\text{I}]^{*+}$, found 1038.5.

Synthesis of *trans* Zn-BF₄

***trans* Zn-I** (120 mg, 9.3×10^{-5} mol, 1 equiv.) was dissolved in 30 ml of acetone. Then, a solution of AgBF₄ (54 mg, 2.8×10^{-4} mol, 3 equiv.) in 3 mL of acetone was added under stirring. The resulting mixture was kept at room temperature and protected from light during 1 hour. Afterwards, acetone was removed under reduced pressure, and the crude product was purified by silica gel chromatography (SiO₂; eluent from CHCl₃ to CHCl₃/MeOH 95:5). Crystallization from CHCl₃/*n*-hexane afforded ***trans* Zn-BF₄** as a green powder in 68% yield (77 mg).

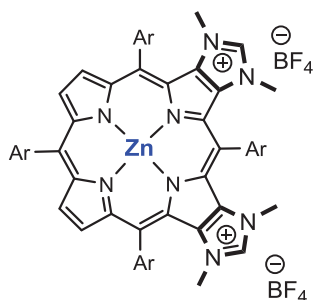
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8.54 (s, 2H, H_{imidazolium}), 8.37 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.14 (bs, 8H, H_{Ar meso}), 7.77 (s, 8H, H_{Ar meso}), 2.69 (s, 12H, H_{NMe}), 1.55 (s, 36H, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 152.2, 150.0, 143.9, 140.2, 139.8, 136.6, 132.4, 132.0, 124.9, 118.5, 35.1, 34.7, 31.7 ppm.

¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃, 298 K): δ -154.09 (s, BF₄) ppm.

UV/Vis (CHCl₃): λ_{max} (log ϵ) = 444 (5.6), 577 (4.2), 623 (4.0 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (MALDI-TOF⁺): m/z calcd for C₆₆H₇₀N₈Ni : 1031.4 [M-2BF₄]⁺⁺, found 1031.4.

Synthesis of *cis* Zn-BF₄

***cis* Zn-I** (76 mg, 5.9×10^{-5} mol, 1 equiv.) was dissolved in 20 ml of acetone. Then, a solution of AgBF₄ (34 mg, 1.8×10^{-4} mol, 3 equiv.) in 3 mL of acetone was added under stirring. The resulting mixture was kept at room temperature and protected from light during 1 hour. Afterwards, acetone was removed under reduced pressure, and the crude product was purified by silica gel chromatography (SiO₂; eluent from CHCl₃ to CHCl₃/MeOH 95:5). Crystallization from CHCl₃/*n*-hexane afforded ***cis* Zn-BF₄** as a green powder in 80% yield (61 mg).

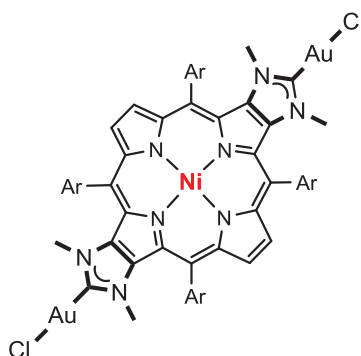
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8.65 (bm, 4H, H_{pyrr}), 8.53 (s, 2H, H_{imidazolium}), 8.42 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.20 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.12 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.91 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.81 (d, 6H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 2.88 (s, 6H, H_{NMe}), 2.71 (s, 6H, H_{NMe}), 1.64 (s, 9H, H_{tBu}), 1.56 (s, 18H, H_{tBu}), 1.53 (s, 9H, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 154.7, 152.9, 151.9, 151.1, 151.0, 144.0, 140.0, 139.3, 139.2, 138.8, 137.2, 136.9, 135.6, 133.3, 132.7, 131.5, 130.9, 126.8, 125.2, 124.1, 123.7, 119.2, 114.6, 35.5, 35.4, 35.2, 35.1, 31.9, 31.7, 31.6 ppm.

¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃, 298 K): δ -152.68 (s, BF₄) ppm.

UV/Vis (CHCl₃): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 445 (5.5), 580 (4.1), 630 (4.0 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (MALDI-TOF⁺) : m/z calcd for C₆₆H₇₀N₈Ni : 1031.4 [M-2BF₄]⁺, found 1031.4.

Synthesis of *trans* [Ni(AuCl)₂]

Procedure A. A solution of the porphyrin *trans* Ni-I (60 mg, 4.7×10^{-5} mol, 1 eq.) was prepared in CH₂Cl₂ (8 mL). Then Ag₂O (21.6 mg, 9.3×10^{-5} mol, 2 eq.) was added, and the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature under an argon atmosphere and protected from light. After 6 hours, [AuCl(tht)] (29 mg, 9.3×10^{-5} mol, 2 eq.) was added and the mixture was stirred for 12 hours under the same conditions. The reaction was monitored by silica gel TLC. When the reaction was completed, the solvent was evaporated and the title compound was purified by column chromatography (SiO₂; eluent from CH₂Cl₂/*n*-hexane 7:3 to CH₂Cl₂). Crystallization from CH₂Cl₂/MeOH afforded *trans* [Ni(AuCl)₂] as red needles in 66% yield (46 mg).

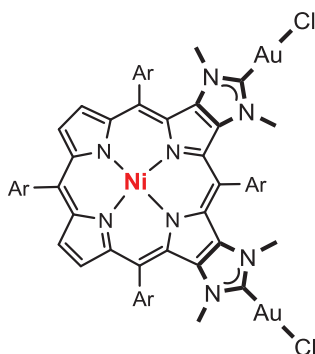
Procedure B. A solution of the porphyrin *trans* Ni-BF₄ (30 mg, 2.5×10^{-5} mol, 1 eq.) and [AuCl(tht)] (28 mg, 8.7×10^{-5} mol, 3.5 eq.) was prepared in dry THF (6mL). Then a solution of KO^tBu (7 mg, 6.3×10^{-5} mol, 2.5 eq.) in a THF/MeOH mixture (3 mL/10 drops) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour and monitored by silica gel TLC analysis. When the reaction was completed, the solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, eluent from CH₂Cl₂/*n*-hexane 8:3 to CH₂Cl₂). Crystallization from CH₂Cl₂/MeOH afforded *trans* [Ni(AuCl)₂] as red needles in 78% yield (29 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 8.52 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.13 (d, 8H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.85 (d, 8H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 3.10 (s, 12H, H_{NMe}), 1.55 (s, 36H, H_{tBu}).

¹³C{¹H} NMR (125.7 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 182.7 (NHC), 153.6, 146.8, 140.5, 137.5, 135.6, 132.9, 129.5, 125.9, 118.4, 38.0, 35.4, 34.7 ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 432 (5.4), 542 (4.2), 576 (3.7 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (MALDI-TOF⁺) : m/z calcd for C₆₆H₆₈Au₂Cl₂N₈Ni : 1494.4 [M]⁺, found 1494.4.

Synthesis of *cis* [Ni(AuCl)₂]

Procedure A. A solution of the porphyrin *cis* Ni-I (60 mg, 4.7×10^{-5} mol, 1 eq.) was prepared in CH₂Cl₂ (8 mL). Then Ag₂O (21.6 mg, 9.3×10^{-5} mol, 2 eq.) was added, and the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature under an argon atmosphere and protected from light. After 6 hours, [AuCl(tht)] (29 mg, 9.3×10^{-5} mol, 2 eq.) was added and the mixture was stirred for 12 hours under the same conditions. The reaction was monitored by silica gel TLC analysis. When the reaction was completed, the solvent was evaporated and the title compound was purified by column chromatography (SiO₂; eluent CH₂Cl₂). Crystallization from CH₂Cl₂/MeOH afforded *cis* [Ni(AuCl)₂] as red needles in 30% yield (20 mg).

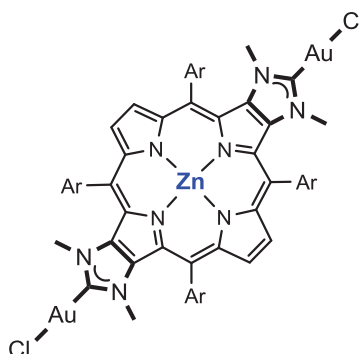
Procedure B. A solution of the porphyrin *cis* Ni-BF₄ (30 mg, 2.5×10^{-5} mol, 1 eq.) and [AuCl(tht)] (28 mg, 8.7×10^{-5} mol, 3.5 eq.) was prepared in dry THF (6 mL). Then, a solution of KOtBu (7 mg, 6.3×10^{-5} mol, 2.5 eq.) in a THF/MeOH mixture (3 mL/10 drops) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour and monitored by silica gel TLC analysis. When the reaction was completed, the solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, eluent CH₂Cl₂). Crystallization from CH₂Cl₂/MeOH afforded *cis* [Ni(AuCl)₂] as red needles in 98% yield (38 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 8.64 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5$ Hz), 8.58 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5$ Hz), 8.28 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.16 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.02 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.95 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.86 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.80 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 3.10 (s, 6H, H_{NMe}), 2.95 (s, 6H, H_{NMe}), 1.58 (s, 9H, H_{tBu}), 1.57 (s, 9H, H_{tBu}), 1.56 (s, 18H, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125.7 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 182.8 (NHC), 155.1, 153.6, 152.0, 147.4, 146.4, 141.1, 140.4, 138.0, 137.4, 136.8, 136.0, 135.9, 134.9, 132.7, 132.4, 130.2, 128.8, 127.3, 126.0, 124.9, 122.2, 118.5, 114.4, 38.0, 37.8, 35.6, 35.4, 35.2, 31.7, 31.7, 30.1 ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 434 (5.4), 544 (4.2), 576 (3.8 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (MALDI-TOF⁺): m/z calcd for C₆₆H₆₈Au₂Cl₂N₈Ni : 1494.4 [M]⁺⁺, found 1494.4.

Synthesis of *trans* [Zn(AuCl)₂]

Procedure A. A solution of the porphyrin *trans* Zn-I (45 mg, 3.9×10^{-5} mol, 1 eq.) was prepared in a CH₂Cl₂/CHCl₃ mixture (10/5 mL). Then, Ag₂O (18 mg, 7.7×10^{-5} mol, 2 eq.) was added, and the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature, under an argon atmosphere protected from light. After 6 hours, [AuCl(tht)] (25 mg, 7.7×10^{-5} mol, 2 eq.) was added and the mixture was stirred for 12 hours under the same conditions. The reaction was monitored by silica gel TLC analysis. When the reaction was completed, the solvent was evaporated and the title compound was purified by column chromatography (SiO₂; eluent CHCl₃). Crystallization from CHCl₃/*n*-hexane afforded *trans* [Zn(AuCl)₂] as green powder in 85% yield (49 mg).

Procedure B. A solution of the porphyrin *trans* Zn-BF₄ (60 mg, 4.9×10^{-5} mol, 1 eq.) and [AuCl(tht)] (74 mg, 1.6×10^{-4} mol, 5 eq.) was prepared in dry THF (6 mL). Then, a solution of KO^tBu (18 mg, 1.6×10^{-4} mol, 3.5 eq.) in a THF/MeOH mixture (3 mL/10 drops) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour and monitored by TLC analysis. When the reaction was completed, the solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, eluent CHCl₃). Crystallization from CHCl₃/*n*-hexane afforded *trans* [Zn(AuCl)₂] as a green powder in 67% yield (50 mg).

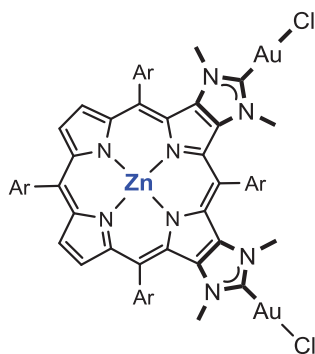
¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 8.61 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.28 (d, 8H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.85 (d, 8H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 3.04 (s, 12H, H_{NMe}), 1.61 (s, 36H, H_{tBu}).

¹³C{¹H} NMR (125.7 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 182.0 (NHC), 152.8, 150.8, 141.3, 140.1, 136.5, 132.8, 132.4, 125.0, 118.9, 37.7, 35.3, 31.8 ppm.

UV/Vis (CHCl₃): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 444 (5.1), 574 (3.7), 622 (3.5 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (MALDI-TOF⁺): m/z calcd for C₆₆H₆₈Au₂Cl₂N₈Zn : 1500.35 [M]⁺, found 1500.3 [M]⁺.

¹H DOSY NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): 2.62×10^{-10} m² s⁻¹.

Synthesis of *cis* [Zn(AuCl)₂]

Procedure A. Several attempts failed to prepare *cis* [Zn(AuCl)₂] using *procedure A*

Procedure B. A solution of the porphyrin *trans* Zn-BF₄ (20 mg, 1.5×10^{-5} mol, 1 eq.) and [AuCl(tht)] (24 mg, 7.7×10^{-5} mol, 5 eq.) was prepared in dry THF (6 mL). Then, a solution of KO^tBu (6 mg, 5.4×10^{-5} mol, 3.5 eq.) in a THF/MeOH mixture (3 mL/10 drops) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour and monitored by silica gel TLC analysis. When the reaction was completed, the solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, eluent CHCl₃). Crystallization from CHCl₃/*n*-hexane afforded *cis* [Zn(AuCl)₂] as a green powder in 95% yield (22 mg).

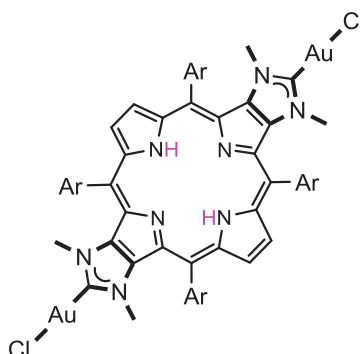
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8.88 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5$ Hz), 8.81 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H} = 5$ Hz), 8.53 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.36 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 8.19 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.98 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.89 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.81 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 3.14 (s, 6H, H_{NMe}), 2.90 (s, 6H, H_{NMe}), 1.62 (s, 9H, H_{tBu}), 1.61 (s, 9H, H_{tBu}), 1.60 (s, 18H, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 398 K): δ 183.2, 154.6, 152.9, 151.2, 150.9, 150.8, 140.7, 140.7, 140.1, 139.2, 138.7, 137.2, 136.9, 133.0, 132.6, 131.9, 131.7, 126.9, 125.3, 124.2, 123.5, 119.4, 115.1, 37.9, 37.5, 35.5, 35.3, 35.1 ppm.

UV/Vis (CHCl₃): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 449 (5.4), 580 (4.1), 629 (3.9 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (MALDI-TOF⁺): m/z calcd for C₆₆H₆₈Au₂Cl₂N₈Zn : 1500.35 [M]^{•+}, found 1500.3 [M]^{•+}.

¹H DOSY NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): 2.11×10^{-10} m² s⁻¹.

Synthesis of *trans* [Fb(AuCl)₂]

A solution of *trans* [Zn(AuCl)₂] (40 mg, 2.7×10^{-5} mol, 1 eq.) in an acetone/CHCl₃ mixture (10 mL, 1:1) was prepared in a Schlenk tube under an argon atmosphere. Then, 25 mL of a CHCl₃/TFA mixture (90:10 v/v) was added dropwise under vigorous stirring. The colour of the reaction mixture turned from dark pink to green. The demetallation reaction was monitored by UV-Vis spectroscopy (Soret band: 429 nm $\rightarrow$ 455 nm). After ten minutes, NaHCO₃(s) was added portionwise to neutralize TFA. Once the bubbling of CO₂ stopped and the colour of the reaction mixture turned to purple, NaHCO₃(s) excess was filtered off and the solvent was evaporated. The crude solid was purified by column chromatography (SiO₂, eluent CHCl₃). Crystallization from CH₂Cl₂/MeOH afforded *trans* [Fb(AuCl)₂] in 52% yield (20 mg) as a purple solid.

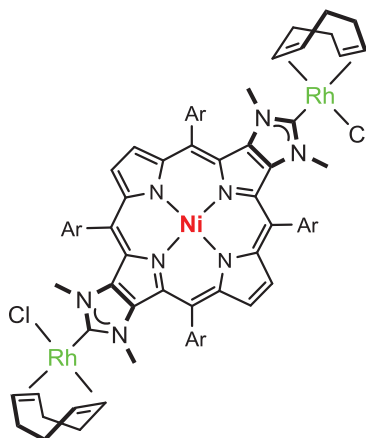
¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 8.78 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.42 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.95 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 3.11 (s, 12H, H_{NMe}), 1.60 (s, 36H, H_{tBu}), -2.93 (broad s, 2H, H_{NH}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 183.2 (NHC), 153.5, 142.6, 139.7, 138.7, 138.1, 137.0, 129.2, 126.0, 118.9, 37.7, 35.4, 31.7 ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 442 (5.2), 540 (3.9), 582 (3.5), 609 (3.5), 673 (3.5 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

HR-MS (MALDI-TOF⁺): m/z calcd for C₆₆H₇₀Au₂Cl₂N₈: 1438.44 [M + H]⁺, found 1438.4.

Synthesis of *trans* [Ni(RhCl(COD))₂]



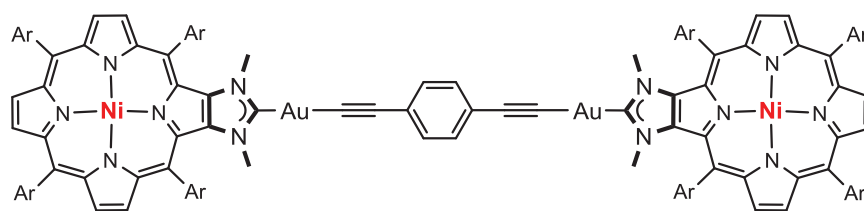
A Schlenk tube was charged with *trans* **Ni-BF₄** (30 mg, 2.5×10^{-5} mol, 1 eq.), [RhCl(COD)₂]₂ (12.2 mg, 2.5×10^{-5} mol, 1 eq.) and KO^tBu (7 mg, 6.2×10^{-5} mol, 2.5 eq.) and a solution of THF/MeOH (10 mL, 9:1, v/v) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1h. Then, the solvents were evaporated under reduce pressure and the crude was recrystallized from a CH₂Cl₂/MeOH mixture. ***trans* [Ni(RhCl(COD))₂]** was obtained after filtration in 42% yield (16 mg) as a red powder.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 283 K): δ 8.57 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.51 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.44 (d, 4H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 8.15 (d, 2H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 8.09 (d, 2H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 7.96 (d, 4H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 7.85 (d, 2H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 7.84 (d, 2H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 7.80 (d, 4H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 7.74 (d, 4H, H_{Ar meso}, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 4.90-4.81 (m, 6H, H_{COD}), 3.50 (bs, 4H, H_{COD}), 3.38 (s, 5H, H_{NMe}), 3.32 (s, 11H, H_{NMe}), 3.11 (bs, 2H, H_{COD}), 2.51-2.22 (m, 12H, H_{COD}), 2.09-1.81 (m, 12H, H_{COD}), 1.59-1.56 (3*s, 60H, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (127.6 MHz, CD₂Cl₂, 283 K): δ 197.9 (d, NHC, ¹J_{C-Rh} = 51.3 Hz), 197.0 (d, NHC, ¹J_{C-Rh} = 51.3 Hz), 152.9, 152.7, 145.9, 145.7, 141.9, 141.8, 137.9, 137.8, 135.6, 135.5, 132.2, 132.1, 129.0, 128.9, 125.6, 125.4, 117.7, 117.7, 99.1, 69.0, 68.9, 37.1, 36.9, 35.2, 33.2, 32.9, 31.6, 30.0 ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 436 (5.0), 546 (3.9), 583 (3.5 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (MALDI-TOF⁺): m/z calcd for NiC₇₄H₈₁ClN₈Rh :1277.4 [M - Rh(COD)Cl], found 1139.4768.

Synthesis of **16-Ni**

A solution of 1,4-diethynylbenzene (2.6×10^{-3} M) was prepared in THF. Then, 4.3 mL (1.12×10^{-5} mol, 0.45 eq.) of the later solution were added to a Schlenk tube containing porphyrin **[NiAuCl]** (30 mg, 2.5×10^{-5} mol, 1 eq.). After a final addition of a 0.25 M KOH solution in MeOH (224 μ L, 5.6×10^{-5} mol, 5 eq.), the reaction mixture was stirred at room temperature. After 48 hours the solvent was evaporated. Crystallization from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ afforded **16-Ni** in 95% yield as a red powder (26 mg).

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 8.71 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.69 (d, 4H, H_{pyrr} , $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz), 8.67 (d, 4H, H_{pyrr} , $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz), 8.08 (d, 8H, $\text{H}_{\text{Ar ortho}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.97 (d, 8H, $\text{H}_{\text{Ar ortho}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.79 (d, 8H, $\text{H}_{\text{Ar meta}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.75 (d, 8H, $\text{H}_{\text{Ar meta}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.21 (s, 4H, H_{Ph}), 3.18 (s, 12H, H_{NMe}), 1.56 (s, 36H, H_{tBu}), 1.55 (s, 36H, H_{tBu}) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.7 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 198.6 (NHC), 153.3, 151.7, 145.2, 144.3, 143.7, 141.3, 138.3, 137.6, 135.7, 134.4, 132.9, 132.7, 132.5, 132.0, 127.8, 125.7, 124.7, 124.4, 120.9, 116.7, 37.9, 35.5, 35.3, 31.9, 31.8 ppm.

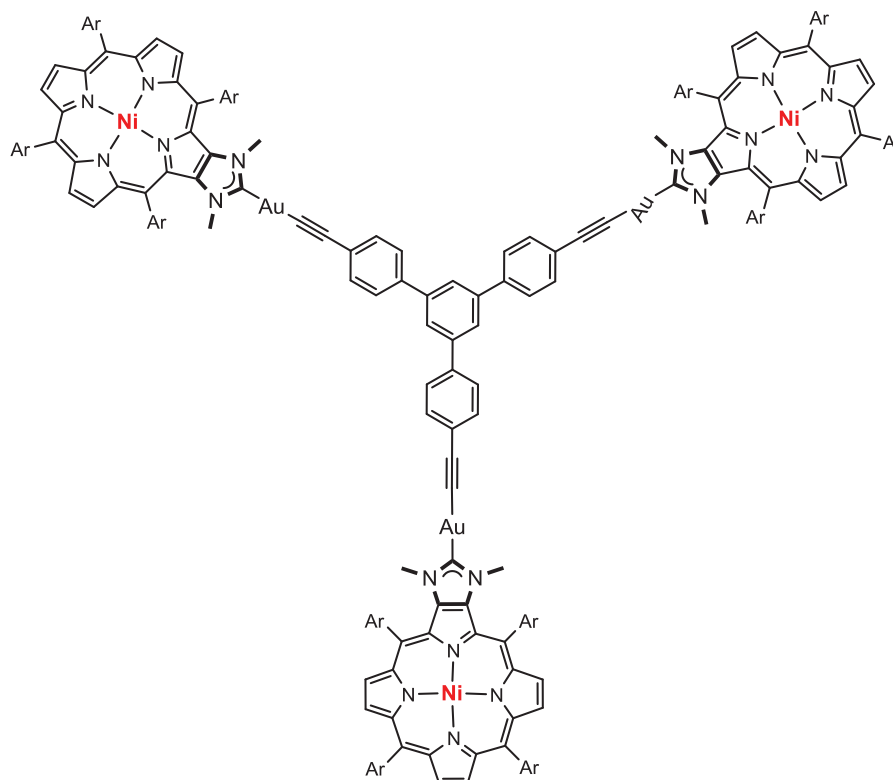
UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) = 311 (4.8), 328 (4.9), 426 (5.5), 537 (4.5), 572 épaulement (4 L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$) nm.

MS (MALDI-TOF $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{136}\text{H}_{132}\text{Au}_2\text{N}_{12}\text{Ni}_2$:2242.8736 $[\text{M}]^{*+}$, found 2242.8.

IR (FT-ATR): $\nu = 2109$ cm $^{-1}$ ($\text{C}\equiv\text{C}$).

^1H DOSY NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): 3.95×10^{-10} m 2 s $^{-1}$.

Synthesis of 17-Ni



A solution of 1,3,5-tris(4-ethynylphenyl)benzene (1.8×10^{-3} M) was prepared in THF. Then, 4.3 mL (2.6×10^{-5} mol, 0.3 equiv) of the later solution were added to a Schlenk tube containing porphyrin **[NiAuCl]** (30 mg, 2.5×10^{-5} mol, 1 eq.). After a final addition of a 0.25 M KOH solution in MeOH (188 μ L, 4.5×10^{-5} mol, 2 eq.), the reaction mixture was stirred at room temperature. After 72 hours, a red precipitate appeared. THF (3-5 mL) was added and the title compound was isolated by vacuum filtration in 75 % yield as a red powder (23 mg).

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 8.71 (s, 6H, H_{pyrr}), 8.70 (d, 6H, H_{pyrr} , $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz), 8.68 (d, 6H, H_{pyrr} , $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz), 8.10 (d, 12H, $\text{H}_{\text{Ar ortho}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.97 (d, 12H, $\text{H}_{\text{Ar ortho}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.81 (d, 12H, $\text{H}_{\text{Ar ortho}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.76 (s, 3H, H_{Ph}), 7.75 (d, 12H, $\text{H}_{\text{Ar ortho}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.60 (d, 6H, H_{Ph} , $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.46 (d, 6H, H_{Ph} , $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 3.22 (s, 18H, H_{NMe}), 1.56 (s, 108H, H_{tBu}) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.7 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 198.8 (NHC), 153.5, 151.6, 145.2, 144.3, 143.7, 143.5, 142.3, 141.7, 141.3, 139.2(2C), 138.4, 137.6, 135.7, 134.4, 132.8, 132.7, 132.5, 127.8, 127.4, 126, 125.7, 124.7, 123.9, 120.9, 116.7, 38, 35.5, 35.3, 31.9(2C) ppm.

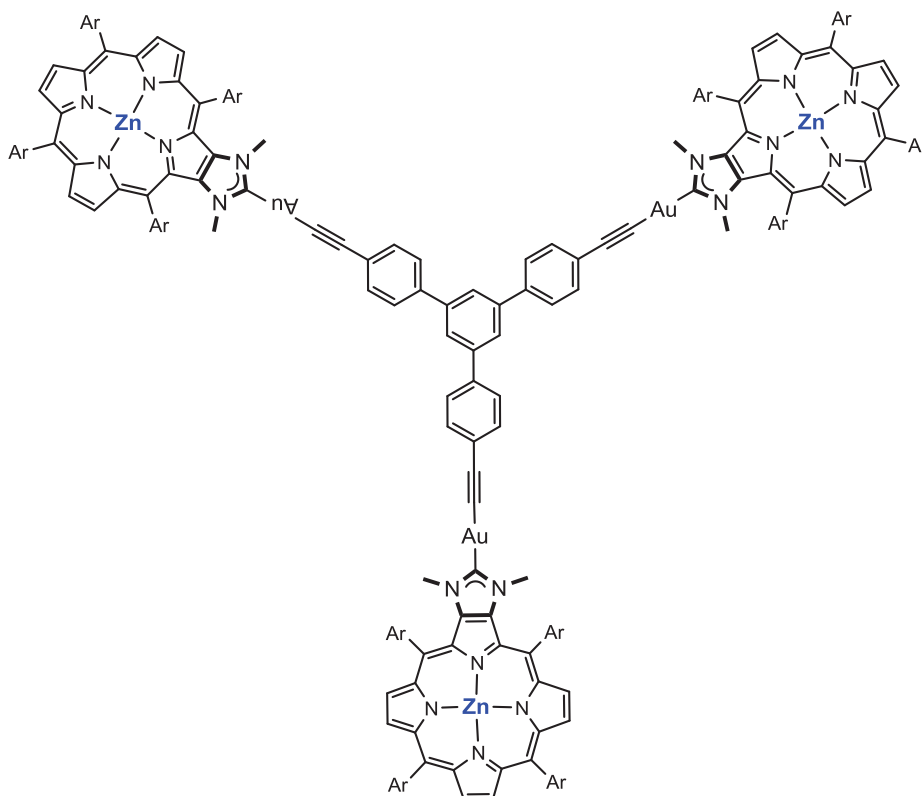
UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) = 316 (5.1), 425 (5.7), 537 (4.7), 572 épaulement (4.3 L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$) nm.

MS (MALDI-TOF $^{+}$): m/z calcd for $\text{C}_{219}\text{H}_{208}\text{Au}_3\text{N}_{18}\text{Ni}_3$: 3854.3886 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$, found 3854.4.

IR (FT-ATR): $\nu = 2109$ cm $^{-1}$ ($\text{C}\equiv\text{C}$).

^1H DOSY NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): 3.07×10^{-10} m 2 s $^{-1}$.

Synthesis of 17-Zn



A solution of 1,3,5-tris(4-ethynylphenyl)benzene (1.8×10^{-3} M) was prepared in THF. Then, 4.3 mL (2.6×10^{-5} mol, 0.3 eq.) of the later solution were added to a Schlenk tube containing porphyrin **[ZnAuCl]** (30 mg, 2.5×10^{-5} mol, 1 eq.). After a final addition of a 0.25 M KOH solution in MeOH (300 μ L, 7.5×10^{-5} mol, 3 eq.), the reaction mixture was stirred at room temperature. After 72 hours, a dark purple precipitate appeared. After filtration, the solid was redispersed in fresh MeOH (10 mL) and submitted to ultrasounds for 10 minutes. The title compound was isolated after vacuum filtration in 85 % yield as a purple powder (28 mg).

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 8.96 (d, 6H, H_{pyrr} , $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz), 8.95 (s, 6H, H_{pyrr}), 8.90 (d, 6H, H_{pyrr} , $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz), 8.21 (d, 12H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 8.17 (d, 12H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.82 (s, 3H, H_{Ph}), 7.81 (d, 12H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.76 (d, 12H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.65 (d, 6H, H_{Ph} , $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.48 (d, 6H, H_{Ph} , $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 3.22 (s, 18H, H_{NMe}), 1.62 (s, 54H, H_{tBu}), 1.57 (s, 54H, H_{tBu}) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.7 MHz, CD_2Cl_2): δ 199.4 (NHC), 152.9, 151.3, 151, 150.3, 142.4, 142.2, 140.7, 140, 139.2, 136.7, 135.1, 133.4, 132.9(2C), 132.7, 132.5, 132.1, 127.4, 126.1, 125, 124.3, 122.9, 118.4, 110.6, 105.1, 38, 35.5, 35.4, 34.7, 32, 31.9 ppm.

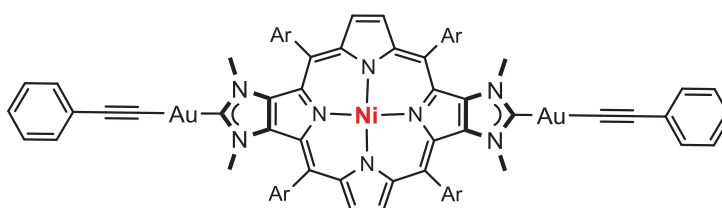
UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) = 316 (5.3), 428 (6.2), 556 (4.8), 596 (4.3 L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$) nm.

MS (MALDI-TOF $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{219}\text{H}_{207}\text{Au}_3\text{N}_{18}\text{Zn}_3$: 3878.2307 [M] $^{3+}$, found 3878.3.

IR (FT-ATR): $\nu = 2110$ cm $^{-1}$ ($\text{C}\equiv\text{C}$).

^1H DOSY NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): 2.80×10^{-10} m 2 s $^{-1}$.

Synthesis of *trans* [Ni(AuC≡CPh)₂]



A solution of phenylacetylene (4.9×10^{-3} M) was prepared in THF. Then, 10.2 mL (5.0×10^{-5} mol, 2.5 eq.) of the later solution were added to a Schlenk tube containing porphyrin *trans* [Ni(AuCl)₂] (30 mg, 2.0×10^{-5} mol, 1 eq.). After the addition of a 0.25 M KOH solution in MeOH (800 μ L, 20.0×10^{-5} , 10 equiv), the reaction mixture was stirred at room temperature. After 24 hours, the solvent was evaporated. Crystallization from CH₂Cl₂/MeOH afforded *trans* [Ni(AuC≡CPh)₂] in 80% yield as a red powder (26 mg).

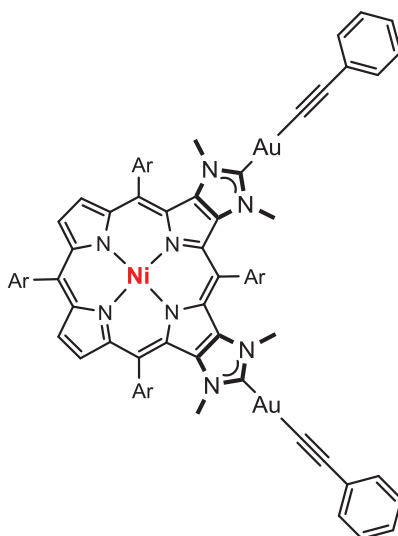
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 8.56 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.14 (d, 8H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.86 (d, 8H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz), 7.33 (m, 4H, H_{Ph}), 7.26-7.10 (m, 6H, H_{Ph}), 3.14 (s, 12H, H_{NMe}), 1.55 (s, 36H, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125.7 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 198.4 (NHC), 153.4, 146.6, 141.0, 137.7, 135.6, 132.8, 132.2, 130.4, 129.6, 128.4, 126.6, 125.9, 118.3, 104.9, 37.6, 35.4, 31.7 ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 435 (5.5), 544 (4.4), 584 (4.0 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (MALDI-TOF⁺): m/z calcd for C₈₂H₈₀Au₂N₈Ni : 1628.5 [M]⁺, found 1626.5.

IR (FT-ATR): $\nu = 2115$ cm⁻¹ (C≡C).

Synthesis of *cis* [Ni(AuC≡CPh)₂]

A solution of phenylacetylene (4.9×10^{-3} M) was prepared in THF. Then, 10.2 mL (5.0×10^{-5} mol, 2.5 eq.) of the later solution were added to a Schlenk tube containing porphyrin *cis* [Ni(AuCl)₂] (30 mg, 2.0×10^{-5} mol, 1 eq.). After the addition of a 0.25 M KOH solution in MeOH (800 μ L, 20.0×10^{-5} , 10 eq.), the reaction mixture was stirred at room temperature. After 24 hours, the solvent was evaporated. Crystallization from CH₂Cl₂/MeOH afforded *cis* [Ni(AuC≡CPh)₂] in 73% yield as a red powder (24 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 8.64 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H}$ = 5 Hz), 8.58 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{H-H}$ = 5 Hz), 8.30 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz), 8.17 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz), 8.03 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz), 7.96 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz), 7.86 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz), 7.80 (d, 2H, H_{Ar meso}, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz), 7.32 (m, 4H, H_{Ph}), 7.26-7.10 (m, 6H, H_{Ph}), 3.13 (s, 6H, H_{NMe}), 2.97 (s, 6H, H_{NMe}), 1.59 (s, 9H, H_{tBu}), 1.57 (s, 9H, H_{tBu}), 1.56 (s, 18H, H_{tBu}) ppm.

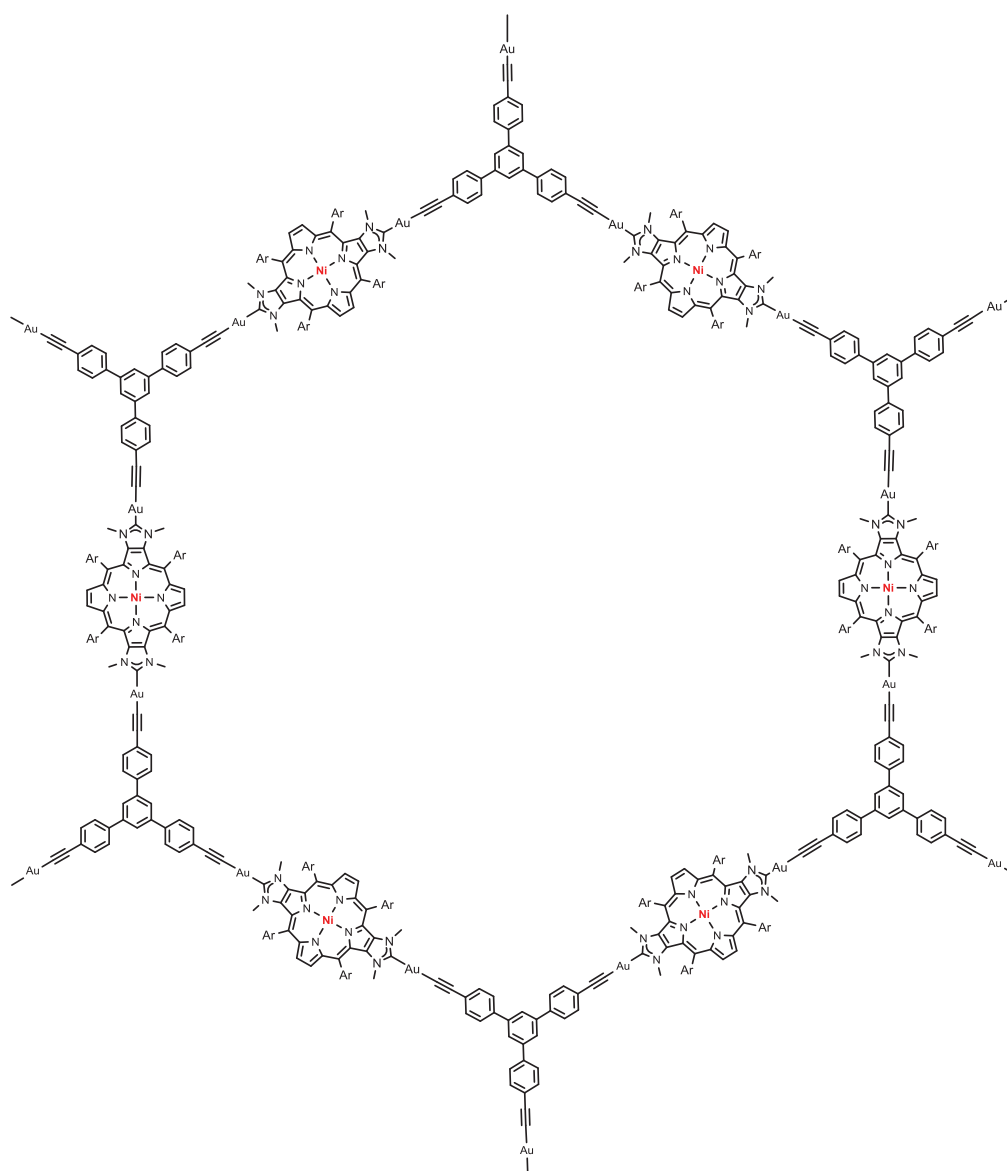
¹³C{¹H} NMR (125.7 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ 198.5, 155.0, 153.5, 152.0, 147.3, 146.2, 141.6, 141.0, 138.1, 137.5, 136.9, 136.0, 135.9, 134.9, 132.5, 132.2, 132.2, 130.3, 128.9, 128.4, 127.3, 126.5, 126.5, 125.9, 124.9, 122.1, 118.5, 114.4, 104.9, 37.6, 37.4, 35.6, 35.4, 35.3, 31.7, 31.7 ppm.

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 434 (5.5), 543 (4.3), 575 (3.8 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

MS (MALDI-TOF⁺) : m/z calcd for C₈₂H₈₀Au₂N₈Ni : 1628.5 [M]^{•+}, found 1626.5.

IR (FT-ATR): ν = 2114 cm⁻¹ (C≡C).

Synthesis of 18-Ni

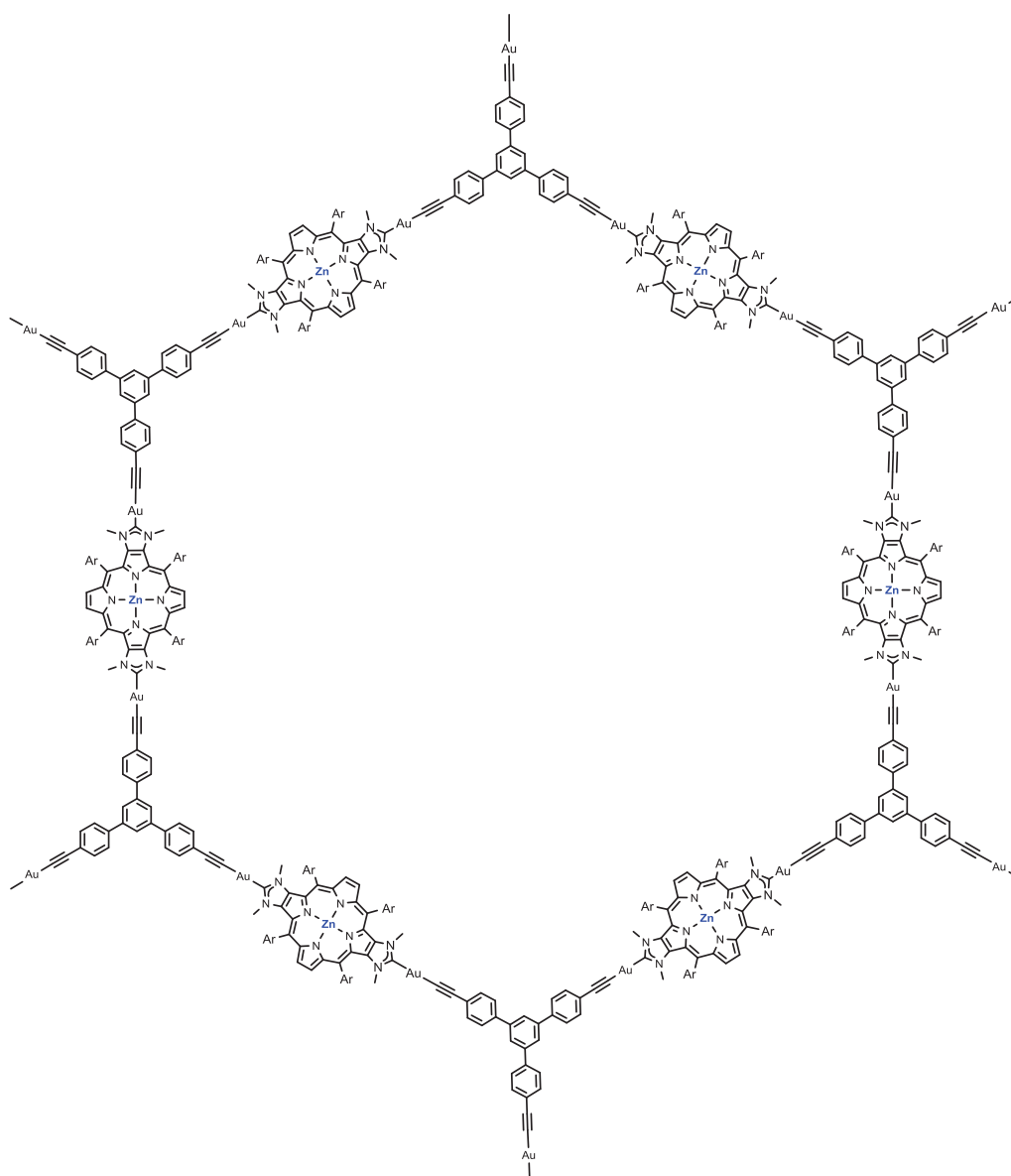


A solution of 1,3,5-tris(4-ethynylphenyl)benzene (1.8×10^{-3} M) was prepared in THF. Then, 7.5 mL (1.3×10^{-5} mol, 1 eq.) of the later solution were added to a Schlenk tube containing porphyrin **trans** $[\text{Ni}(\text{AuCl})_2]$ (30 mg, 2.0×10^{-5} mol, 1.5 eq.). After the addition of a 0.25 M KOH solution in MeOH (800 μL , 2.0×10^{-4} mol, 15 eq.), the reaction mixture was stirred for 6 hours at 50°C and a red precipitate appeared. The title compound was isolated by vacuum filtration in 74 % yield as a red powder (25 mg).

Elem. Anal. calc (%) for $(\text{C}_{129}\text{H}_{117}\text{Au}_3\text{N}_{12}\text{Ni}_{1.5})_n$: C 61.64, H 4.70, N 6.68, found C 60.3, H 4.75, N 6.35.

IR (ATR): $\nu = 2100 \text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}\equiv\text{C}$)

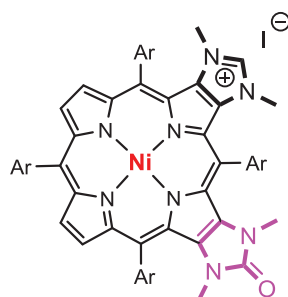
Synthesis of 18-Zn



A solution of 1,3,5-tris(4-ethynylphenyl)benzene (1.8×10^{-3} M) was prepared in THF. Then, 7.5 mL (1.3×10^{-5} mol, 1 eq.) of the later solution were added to a Schlenk tube containing porphyrin **trans** [Zn(AuCl)₂] (30 mg, 2.0×10^{-5} mol, 1.5 eq.). After the addition of a 0.25 M KOH solution in MeOH (800 μ L, 2.0×10^{-4} mol, 15 eq.), the reaction mixture was stirred for 4 hours at 50°C and a dark purple precipitate appeared. The title compound was isolated by vacuum filtration in 83 % yield as a red powder (28 mg).

Elem. Anal. calc (%) for (C₁₂₉H₁₁₇Au₃N₁₂Zn_{1.5})_n : C 61.42, H 4.68, N 6.66, found C 58.6, H 4.89, N 6.80.

IR (ATR): $\nu = 2104$ cm⁻¹ (C $\equiv$ C)

Synthesis of **15-Fb**

cis Ni-I (60 mg, 4.6×10^{-5} mol, 1 equiv.) was dissolved in an $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{TFA}$ mixture (1.5/5 mL) and stirred at room temperature for 30 min. Upon addition of acids, the mixture turned green. After 30 minutes, 100 mL of CH_2Cl_2 were added. This mixture was then poured on ice, and neutralized with $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$. Once neutralized, the reaction mixture turned purple/brown. Afterwards, the organic layer was washed three times with water, dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated. The crude product was purified by silica gel chromatography (SiO_2 ; eluent from CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ 8:2) to afford **15-Fb** in 15% yield (7 mg).

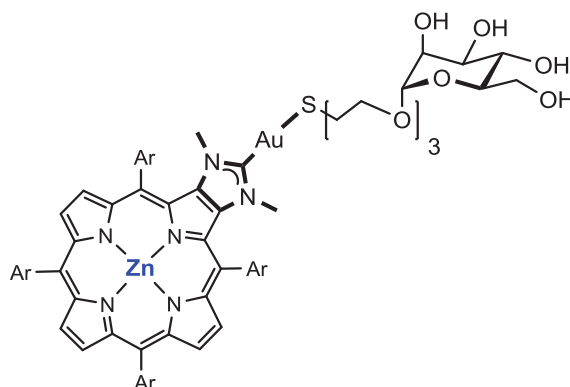
^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 10.12 (s, 1H, $\text{H}_{\text{imidazolium}}$), 8.89 (d, 1H, H_{pyrr} , $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz), 8.78 (s, 1H, H_{pyrr} , $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz), 8.56 (d, 2H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 8.52 (d, 1H, H_{pyrr} , $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz), 8.45 (d, 1H, H_{pyrr} , $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz), 8.41 (d, 2H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 8.15 (d, 2H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 8.00 (d, 2H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.92 (d, 2H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.85 (d, 2H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.79 (d, 2H, $\text{H}_{\text{Ar meso}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 3.06 (s, 3H, H_{NMe}), 2.89 (s, 6H, H_{NMe}), 2.56 (s, 6H, H_{NMe}), 2.39 (s, 6H, H_{NMe}), 1.55 (s, 9H, H_{tBu}), 1.54 (s, 9H, H_{tBu}), 1.53 (s, 9H, H_{tBu}), 1.52 (s, 9H, H_{tBu}), -2.61 (bs, 1H, H_{NH}), -3.63 (bs, 1H, H_{NH}) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.7 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 159.1, 156.6, 156.2, 154.5, 153.2, 152.7, 151.3, 143.5, 139.9, 139.7, 139.6, 138.6, 138.5, 138.2, 137.9, 137.0, 136.8, 135.5, 135.0, 134.4, 134.3, 134.1, 129.8, 123.5, 128.5, 128.4, 127.0, 125.8, 125.2, 124.3, 123.2, 121.7, 121.2, 119.4, 117.4, 115.6, 35.3, 35.3, 35.2, 35.0, 35.0, 34.8, 31.4, 31.3, 31.2 ppm.

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \varepsilon$) = 422 (5.4), 540 (4.2), 572 (3.8 $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$) nm.

MS (MALDI-TOF $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{66}\text{H}_{71}\text{N}_8\text{O}$: 991.6 $[\text{M-I}]^+$, found 991.6.

IR (FT-ATR): $\nu = 1708 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

Synthesis of **[ZnAuSMan]**

The reaction was carried out under argon atmosphere using Schlenk tube technique, degassed solvent and was protected from light. A solution of **Man-SH** (12 mg, 3.7×10^{-5} mol, 1.1 eq.) was prepared in MeOH (5 mL) and 10 drops of MiliQ water were added. Then, KO^tBu (4.3 mg, 3.9×10^{-5} mol, 1.2 eq.) was added and the obtained mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Afterward, this solution was added dropwise to a solution of **[ZnAuCl]** (40 mg, 3.3×10^{-5} mol, 1 eq.) in THF (6 mL) at 0°C (ice bath). Once the addition was finished, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred for additional 3 hours at room temperature. Then, solvents were evaporated (no heating) and the residue was recrystallized from CHCl₃/*n*-hexane mixture affording **[ZnAuSMan]** as a green powder in 92% yield.

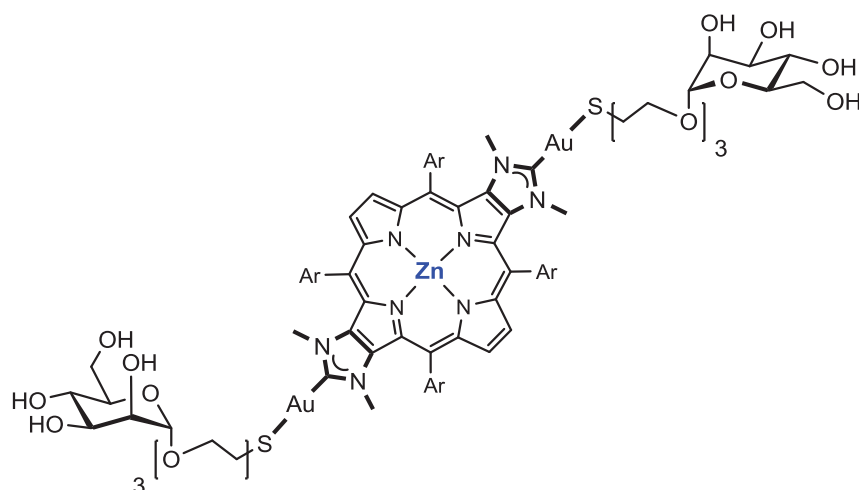
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ 8.81 (s, 2H, H_{pyrr}), 8.79 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz), 8.64 (d, 2H, H_{pyrr}, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz), 8.19 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.86 (d, 4H, H_{Ar meso}, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.82 (bs, 4H, H_{Ar meso}), 7.47 (bs, 4H, H_{Ar meso}), 4.63 (s, 1H, H_{anomeric}), 3.80-3.20 (m, 16H, H_{sugar/PEG}), 2.84 (t, 2H, H_{CH₂-S}, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz), 2.68 (s, 6H, H_{NMe}), 1.60 (s, 18H, H_{tBu}), 1.40 (s, 18H, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125.7, DMSO-*d*₆, 298 K): δ 193.6, 151.0, 149.8, 149.6, 149.5, 149.0, 140.3, 139.8, 139.5, 135.8, 134.6, 132.2, 131.9, 131.8, 131.6, 124.0, 123.6, 121.4, 117.0, 100.0, 76.2, 73.9, 70.9, 70.3, 69.8, 69.6, 69.5, 66.9, 65.7, 61.2, 36.1, 34.7, 34.5, 31.5, 31.2, 26.6 ppm.

UV/Vis (CHCl₃): λ_{max} (log ϵ) 437(5.7), 568(4.4), 612 (4.1 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

¹H DOSY NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): 2.15×10^{-10} m² s⁻¹.

Synthesis of *trans* [Zn(AuSMan)₂]



The reaction was carried out under an argon atmosphere using Schlenk tube technique, degassed solvent and was protected from light. A solution of **Man-SH** (18 mg, 5.6×10^{-5} mol, 2.1 eq.) was prepared in MeOH (5 mL) and 10 drops of MilliQ water were added. Then, KO^tBu (7 mg, 5.9×10^{-5} mol, 2.2 eq.) was added and the obtained mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Afterward, this solution was added dropwise to a solution of ***trans* [Zn(AuCl)₂]** (40 mg, 2.6×10^{-5} mol, 1 eq.) in THF (6 mL) at 0°C (ice bath). Once the addition was finished, the ice bath was withdrawn and the reaction mixture was stirred for additional 3 hours at room temperature. Then, solvents were evaporated (no heating) and the residue was recrystallized from CHCl₃-MeOH/*n*-hexane mixture affording ***trans* [Zn(AuSMan)₂]** as a green powder in 96% yield.

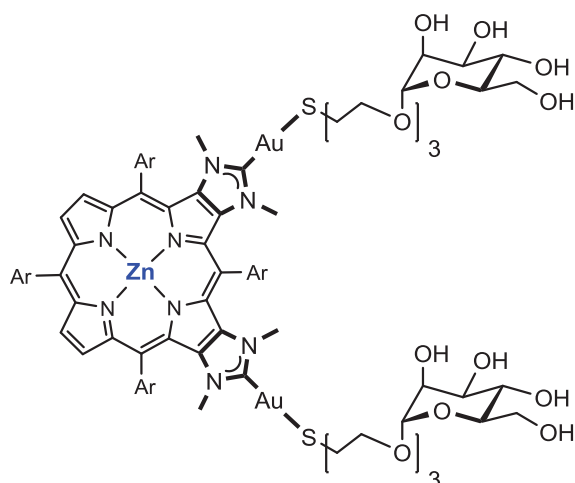
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ 8.64 (s, 4H, H_{pyrr}), 8.27 (bs, 8H, H_{Ar meso}), 7.86 (bs, 8H, H_{Ar meso}), 4.69 (d, 2H, H_{OH}, $^3J_{H-H} = 5.5$ Hz), 4.67 (d, 2H, H_{OH}, $^3J_{H-H} = 5.5$ Hz), 4.63 (s, 2H, H_{anomeric}), 4.52 (d, 2H, H_{OH}, $^3J_{H-H} = 5.5$ Hz), 4.39 (t, 2H, H_{OH}, $^3J_{H-H} = 5.5$ Hz), 3.74-3.38 (m, 32H, H_{sugar/PEG}), 3.02 (s, 6H, H_{NMe}), 2.82 (t, 2H, H_{CH₂-S}, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz), 1.54 (s, 36H, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125.7, DMSO-*d*₆, 298 K): δ 151.5, 149.6, 140.6, 139.6, 136.2, 132.4, 132.2, 124.7, 118.2, 100.0, 76.2, 73.9, 70.9, 70.3, 69.8, 69.5, 66.9, 65.7, 61.2, 34.7, 31.3, 26.6 ppm (NHC not observed).

UV/Vis (CHCl₃): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 449(5.4), 581(4.2), 627 (4.1 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

¹H DOSY NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): 1.58×10^{-10} m² s⁻¹.

Synthesis of *cis* [Zn(AuSMan)₂]



The reaction was carried out under an argon atmosphere using Schlenk tube technique, degassed solvent and was protected from light. A solution of **Man-SH** (18 mg, 5.6×10^{-5} mol, 2.1 eq.) was prepared in MeOH (5 mL) and 10 drops of MiliQ water were added. Then, KO^tBu (7 mg, 5.9×10^{-5} mol, 2.2 eq.) was added and the obtained mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Afterward, this solution was added dropwise to a solution of *cis* [Zn(AuCl)₂] (40 mg, 2.6×10^{-5} mol, 1 eq.) in THF (6 mL) at 0°C (ice bath). Once the addition was finished, the ice bath was withdrawn and the reaction mixture was stirred for additional 3 hours at room temperature. Then, solvents were evaporated (no heating) and the residue was recrystallized from CHCl₃-MeOH/*n*-hexane mixture affording *cis* [Zn(AuSMan)₂] as a green powder in 94% yield.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ 8.98-8.78 (very bs, 2H, H_{pyrr}), 8.73 (bs, 2H, H_{pyrr}), 8.62-7.14 (broad signals, 16H, H_{Ar meso}), 4.71 (bs, 4H, H_{OH}), 4.64 (s, 2H, H_{anomeric}), 4.54 (bs, 2H, H_{OH}), 4.41 (bs, 2H, H_{OH}), 3.76-3.41 (m, 32H, H_{sugar/PEG}), 3.11 (bs, 6H, H_{NMe}), 2.81 (bs, 2H, H_{CH₂-S}), 1.56 (s, 36, H_{tBu}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125.7, DMSO-*d*₆, 298 K): δ 151.5, 150.3, 149.6, 140.3, 139.0, 136.6, 135.3, 132.4, 132.0, 125.0, 123.9, 118.3, 100.1, 76.2, 73.9, 70.9, 70.3, 69.8, 69.6, 66.9, 65.7, 61.3, 34.7, 31.5, 31.3, 31.1, 26.5 ppm (NHC not observed).

UV/Vis (CHCl₃): λ_{max} (log ϵ) 449(5.4), 581(4.2), 627 (4.1 L mol⁻¹ cm⁻¹) nm.

¹H DOSY NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): 1.04×10^{-10} m² s⁻¹.

DONNÉES CRISTALLOGRAPHIQUES

Fb-I

formula	C ₆₃ H ₆₅ AuCl ₂ N ₆
moiety	C ₆₃ H ₆₅ N ₆ •CH ₂ Cl ₂ I
<i>T</i> (K)	175
space group	<i>P</i> -1
crystal system	triclinic
<i>a</i> (Å)	11.3072(10)
<i>b</i> (Å)	15.9169(15)
<i>c</i> (Å)	18.8810(15)
α (°)	100.574(7)
β (°)	107.045(7)
γ (°)	109.056(8)
<i>V</i> (Å ³)	2920.6(2)
<i>Z</i>	2
ρ (gcm ⁻³)	1.271
<i>M_r</i> (gmol ⁻¹)	1118.04
μ (mm ⁻¹)	0.684
<i>R</i> _{int}	0.065
θ (°)	24.952
resolution (Å)	1.05
crystal size (mm ³)	0.25x0.30x0.40

[ZnAuCl]

formula	C ₇₀ H ₇₃ AuCl ₅ N ₇ Zn
moiety	C ₆₈ H ₆₉ AuClN ₇ Zn, 2(CH ₂ Cl ₂)
<i>T</i> (K)	175
space group	<i>P</i> -1
crystal system	triclinic
<i>a</i> (Å)	18.4624(6)
<i>b</i> (Å)	19.1874(6)
<i>c</i> (Å)	21.3553(7)
α (°)	63.359(3)
β (°)	87.208(3)
γ (°)	87.208(3)
<i>V</i> (Å ³)	6744.5(2)
<i>Z</i>	4
ρ (gcm ⁻³)	1.430
<i>M_r</i> (gmol ⁻¹)	1451.97
μ (mm ⁻¹)	2.772
<i>R</i> _{int}	0.051
θ (°)	29.329
resolution (Å)	0.83
crystal size (mm ³)	0.16x0.35x0.38

cis 14-Ni

formula	C ₇₂ H ₆₅ F ₁₅ N ₈ NiO ₁₀
moiety	C ₆₂ H ₆₂ N ₈ Ni•3C ₂ H ₂ F ₃ O ₂ •C ₂ F ₃ O ₂
<i>T</i> (K)	173
space group	<i>P</i> -1
crystal system	triclinic
<i>a</i> (Å)	12.1781(3)
<i>b</i> (Å)	18.0930(4)
<i>c</i> (Å)	18.6755(4)
α (°)	94.0274(17)
β (°)	108.2509(19)
γ (°)	99.0435(17)
<i>V</i> (Å ³)	3827.91(15)
<i>Z</i>	2
ρ (gcm ⁻³)	1.341
<i>M_r</i> (gmol ⁻¹)	1546.01
μ (mm ⁻¹)	0.350
<i>R</i> _{int}	0.053
θ (°)	29.031
resolution (Å)	1.05
crystal size (mm ³)	0.25x0.30x0.40

RÉSUMÉ

Ce travail de thèse est consacré à la synthèse de porphyrines fusionnées à des cycles imidazolium et à l'utilisation de ces derniers comme précurseurs de ligands carbènes N-hétérocycliques (NHC). Ces composés possèdent donc deux sites de coordination, *interne* (le macrocycle) et *externe* (le ligand NHC), permettant la synthèse de complexes dinucléaires. Cette étude est principalement axée sur la synthèse de métalloporphyrines conjuguées avec des complexes d'or(I) périphériques de type [(NHC)AuCl]. En vue d'application en thérapie photodynamique (PDT), la fonctionnalisation de ces complexes par des carbohydrates (mannose) a été réalisée par substitution des ligands chlorures des complexes d'or(I) périphériques. Les tests biologiques sur cultures cellulaires montrent une nette potentialisation des propriétés photodynamiques des photosensibilisateurs comportant des ligands mannoses liés à l'or(I). Suite à cette étude, la synthèse de porphyrines fusionnées à deux cycles imidazolium a été réalisée permettant pour la première fois la synthèse de complexes trinucléaires de type Au/M/Au (M = métal interne dans la porphyrine) possédant différentes géométries. Ces composés ont ouvert des perspectives intéressantes dans le but d'obtenir des photosensibilisateurs possédant deux groupements carbohydrates à leur périphérie. De plus, il a été mis en évidence que les complexes trinucléaires de type Au/Zn/Au peuvent être utilisés comme briques de construction moléculaires pour la synthèse de polymères organométalliques en vue d'applications en (photo)catalyse.

Mots clefs : *porphyrine, carbène N-hétérocyclique, or, thérapie photodynamique, oxygène singulet, polymère organométallique.*

ABSTRACT

This PhD work is devoted to the synthesis of porphyrins fused to imidazolium rings and their use as precursors of N-heterocyclic carbene ligands (NHC). Therefore, these compounds possess two coordination sites, the *internal* (the macrocycle) and the *external* (the NHC ligand) ones, allowing the synthesis of dinuclear complexes. This study is mainly centered on the synthesis of metalloporphyrins conjugated with peripheral gold(I) complexes such as [(NHC)AuCl]. In view of applications in photodynamic therapy (PDT), the functionalization of these complexes by carbohydrates was achieved through the substitution of chloride ligands of peripheral gold(I) complexes. Biological tests on cell cultures show a clear potentialization of the photodynamic properties of the photosensitizers bearing mannose ligands bound to gold(I). Following this study, the synthesis of porphyrins fused to two imidazolium rings was achieved allowing for the first time the synthesis of trinuclear species such as Au/M/Au (M = inner metal in the porphyrin core) with different geometries. These compounds open interesting perspectives in view of obtaining photosensitizers having two carbohydrates at their periphery. Moreover, it was shown that trinuclear species such as Au/Zn/Au can be used as molecular building-blocks for the synthesis of organometallic polymers in view of applications in (photo)catalysis.

Key-words: *porphyrins, N-heterocyclic carbenes, gold, photodynamic therapy, singlet oxygen, organometallic polymer.*