



HAL
open science

Fabrication de cages moléculaires organométalliques à partir de zwitterions organiques quinonoïdes

Minghui Yuan

► **To cite this version:**

Minghui Yuan. Fabrication de cages moléculaires organométalliques à partir de zwitterions organiques quinonoïdes. Chimie de coordination. Université de Strasbourg; Université de Neuchâtel (Neuchâtel, Suisse). Faculté des sciences, 2016. Français. NNT : 2016STRAF064 . tel-04560819

HAL Id: tel-04560819

<https://theses.hal.science/tel-04560819>

Submitted on 26 Apr 2024

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES (ED 222)

Institut de Chimie (UMR 7177)

en cotutelle avec l'**UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL**

THÈSE présentée par :

Minghui YUAN

soutenue en : 28 Septembre 2016

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : chimie de coordination

**Fabrication de cages moléculaires organométalliques à partir
de zwitterions organiques quinonoïdes**

THÈSE dirigée par :

Mr BRAUNSTEIN Pierre

Mr THERRIEN Bruno

Directeur de recherche émérite CNRS, université de Strasbourg

Professeur associé, université de Neuchâtel

RAPPORTEURS :

Mme MOUCHERON Cécile

Mr BONNET Sylvestre

Professeur, université libre de Bruxelles

Professeur associé, université de Leyde

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Mr WARD Thomas R

Mme ROUTABOUL Lucie

Professeur, université de Bâle

Maître de conférences, université de Strasbourg

A mes parents

A Fan

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je souhaiterais remercier vivement mes deux directeurs de thèse, le Dr. Pierre Braunstein de l'université de Strasbourg et le Prof. Bruno Therrien de l'université de Neuchâtel, pour m'avoir permis d'effectuer ma thèse au sein de leur laboratoire de recherche. J'aimerais leur exprimer ma gratitude pour m'avoir épaulé durant cette période.

Je souhaiterais également remercier les professeurs Cécile Moucheron, Sylvestre Bonnet ainsi que Thomas Ward pour me faire l'honneur de juger mon travail de recherche.

Je remercie notamment le Docteur Lucie Routaboul pour son encadrement, sa patience et ses encouragements.

Je tiens à remercier la région Alsace et l'université de Neuchâtel pour avoir financé ce projet en cotutelle.

Mes remerciements s'adressent également à toutes les personnes qui m'ont aidé dans mes travaux : messieurs Coppe, Vincent et Allouche (service RMN de Strasbourg), le docteur Diego Carnevale (service RMN de Neuchâtel), madame Heinrich (service d'analyses, mesures physiques et de spectroscopie de Strasbourg), mesdames Nierengarten et Lebreton (service de spectrométrie de masse de Strasbourg) et monsieur Fredy Nydegger (service de spectrométrie de masse de Fribourg), les techniciens du service d'analyse élémentaire de l'université de Zurich, madame Tortrotau (magasin de Strasbourg) et monsieur Habib Abdelkhalek (magasin de Neuchâtel).

J'aimerais aussi remercier toutes les personnes de l'institut de chimie de Strasbourg, notamment Pengfei, Fan, Thomas, Xiaoyu, Alessio, Martin, Paulin, Sophie, Valentine, Marc, Jacky, Marcel, Andreas, Alexandre, Béatrice, Mélanie et Pierre ; et ceux de l'institut de chimie de Neuchâtel : David, Bing, Balázs, Julien, Amine, Raja, Gupta, Thomas, Johanna, Vidya, Cristina et tout particulièrement Marie, pour avoir corrigé mes fautes de français.

Merci à mes amis en dehors de l'université, avec qui j'ai passé d'excellents moments. Christophe, Karine et Vincent.

Pour finir, je ne saurais oublier ma famille et Fan qui m'ont soutenu d'une manière inconditionnelle pendant toute cette période. Votre soutien a été très important à mes yeux.

Table des matières

Liste des abréviations	1
<u>Chapitre I</u>.....	3
Introduction générale	3
I.1. La chimie supramoléculaire.....	3
I.1.1. La chimie « hôte-invité »	3
I.1.2. Auto-assemblages comme systèmes hôtes	5
I.1.3. Assemblages arène ruthénium comme systèmes hôtes.....	6
I.1.4. Assemblages arène ruthénium comme un transporteur de médicament.....	8
I.2. Complexe ruthénium	10
I.2.1. Activités anticancéreuses des complexes de ruthénium	10
I.2.2. Activités anticancéreuses des complexes arène ruthénium	11
I.2.2.1. Préparation des complexes arène ruthénium.....	12
I.2.2.2. Réactivité des complexes arène ruthénium	13
I.2.2.3. Activité anticancéreuse des complexes prismatiques arène ruthénium	16
I.3 Zwitterions organiques quinonoïdes	19
I.3.1 Découverte et définition.....	19
I.3.2 Réactivité du zwitterion organique quinonoïde	21
I.4 Objectifs de la thèse	26
Références :	27
<u>Chapitre II</u> :.....	32
Fabrication d'une cage moléculaire organométallique	32
Article: Synthesis and Electrochemical Behaviour of a Zwitterion-Bridged Metalla-Cage.....	38

LISTE DES ABREVIATIONS

3-tp	2,4,6-tri(pyridin-3-yl)-1,3,5-triazine
4-bpy	4,4'-bipyridine
4-tétra-peb	1,2,4,5-tétrakis(2-(pyridin-4-yl)éthynyl)benzène
4-tétra-pvb	1,2,4,5-tétrakis(2-(pyridin-4-yl)vinyl)benzène
4-tp-2H	5,10,15,20-tétra(pyridin-4-yl)prophyrine
4-tp	2,4,6-tri(pyridyl)-1,3,5-triazine
4-tpvb	1,3,5-tri(2-(pyridin-4-yl)vinyl)benzène
A2780	Cancer du ovarien humain
A2780cisR	Cancer du ovarien humain (résistante au cisplatine)
acac	Acétylacétonate
ADN	Acide désoxyribonucléique
AP	Acide picrique
ATP	Adénosine-5'-triphosphate
CAM	Membrane chorioallantoïque
MeOD	Méthanol deutéré
COSY	Spectroscopie de Correlation
DAPI	4',6-diamidino-2-phénylindole
DBU	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undéc-7-ène
DE ₅₀	Dose d'effet médian
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DNB	Dinitro benzène
DNT	Dinitro toluène
DOSY	Spectroscopie de diffusion ordonnée
ECRF24	Cellules endotheliales immortalisées
EDD	Jour de développement de l'embryon
EPR	Enhanced permeability and retention effect
ESI-MS	Ionisation par électronébuliseur en spectrométrie de masse
HEK293	Humaine de rein embryonnaire de la cellule 293

HMBC	Heteronuclear Multi-Bond Connectivity
IC ₅₀	Concentration inhibitrice médiane
IR	Infrarouge
KP1019	<i>Trans</i> -bis(1H-indazole)tétrachlororuthénate d'imidazolium
NAMI-A	<i>Trans</i> -diméthylsulfoxyde-imidazole tétrachlororuthénate d'imidazolium
NKP1339	<i>Trans</i> -bis(1H-indazole) tétrachlororuthénate de sodium
NOESY	Spectroscopie de l'effet Overhauser nucléaire
[ox]	Oxydant
RAED-C	$[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]^+$ (en = 1.2-éthylènediamine)
RAPTA-C	$[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})\text{Ru}(\text{P-pta})\text{Cl}_2]$ (pta = 1,3,5-triaza-7- phospha-tricyclo-[3.3.1.1]decane)
[red]	Réducteur
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayons X
SW480	Cancer du côlon
T.A.	Température ambiante
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
TNB	Trinitro benzène
TNT	Trinitro toluène
UV	Ultraviolet

CHAPITRE I

INTRODUCTION GENERALE

I.1. La chimie supramoléculaire

La chimie supramoléculaire est un multi-domaine le quel croisse des plusieurs disciplines. Elle contient les caractères chimique, physique et biologique plus compliqué que les molécules eux-mêmes, ces molécules reconnaissent ensemble par les interactions intermoléculaires (non-covalente), telle que les liaisons hydrogènes, les interactions d'empilage de π - π , les interactions de Van der Waals et les effets électrostatiques.^[1] Ces interactions non-covalents portent les systèmes organisés polymoléculaires, et définissent leurs stabilité/fragilité, la tendance d'association/isolation et leur sélectivité : affinité, la catégorie de la structure et la capacité de reconnaissance.^[2] A l'année 1906, Ehrlich est reconnaissant : les molécules n'agit pas s'ils ne se sont pas attachées.^[3] Il a introduit un concept de récepteur. Mais les attachements moléculaires deviennent sélectifs, quel sont énoncé par Fischer en année 1894.^[4]

Ainsi que, les assemblages supramoléculaires possèdent en général de nombreux sites de reconnaissance leur permettant de se lier sélectivement avec des molécules invitées. Les reconnaissances moléculaires se lient notamment la chimie "hôte-invité".^[5]

I.1.1. La chimie « hôte-invité »

La chimie "hôte-invité" a été proposée par Cram en 1974 dans le cadre d'une réaction enzymatique et décrit une association entre un récepteur ou une molécule hôte avec un substrat ou une molécule invitée, conduisant ainsi à un complexe moléculaire.^[2] La chimie "hôte-invité" représente une partie de la chimie supramoléculaire qui repose sur les reconnaissances moléculaires. Ces dernières impliquent une complémentarité de formes, de charges et de tailles entre le récepteur

et le substrat. Plus les degrés de complémentarité stérique et électronique entre le récepteur et le substrat sont élevés, plus la reconnaissance moléculaire est forte. Par ailleurs, une association se fait par des processus réversibles qui conduisent à un équilibre chimique entre le récepteur (hôte), le substrat libre (molécule invitée) et le complexe (système hôte-invité) (Schéma 1).^[6] Cet équilibre est caractérisé par une constante d'équilibre K (un paramètre thermodynamique) ; ainsi, une constante d'équilibre K plus élevée correspond à une énergie d'association plus élevée (valeur de ΔG grande). Cette constante peut être déterminée grâce aux constantes cinétiques de formation (k_f) et de dissociation (k_d).

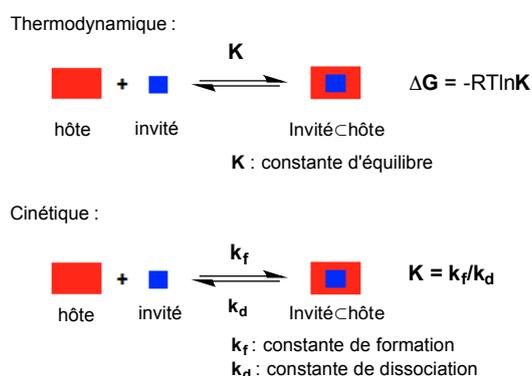


Schéma 1 : Association entre le récepteur et le substrat^[6]

Certaines études “hôte-invité” ont été effectuées suite à la synthèse d’un ionophore pour les complexes d’ion métalliques et des molécules macrocycliques. En 1967, le premier éther couronne a été découvert par Pedersen^[7] et Lehn a développé le cryptand en 1968.^[8] Par la suite, les premiers sphérants sont obtenus par Cram^[9] (Figure 1). En 1983, Cram a proposé le terme de carciplex pour définir ces système “hôte-invité” qui permettent d’encapsuler des molécules invitées dans une cavité du récepteur.^[10] La chimie “hôte-invité” est utilisée dans plusieurs domaines, comme la catalyse, la fabrication de senseurs, la chimie de coordination et la chimie pharmaceutique.^[11]

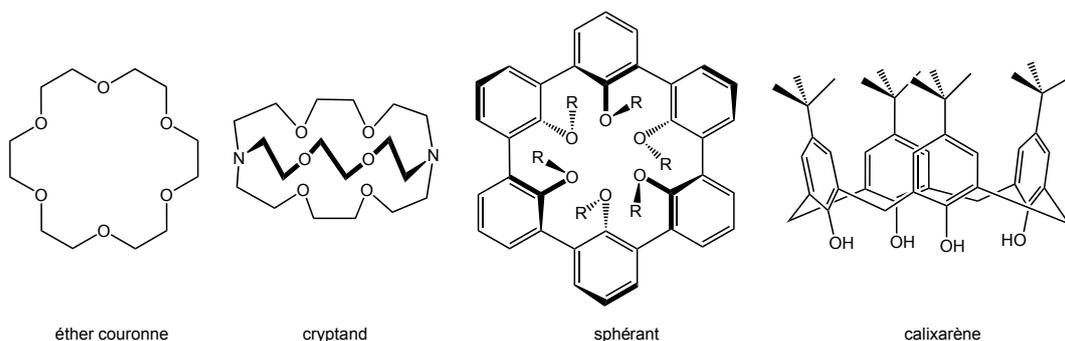


Figure 1 : Supramolécules macrocycliques

I.1.2. Auto-assemblages comme systèmes hôtes

Depuis les découvertes des éthers couronnes, les molécules macrocycliques ou métalla-macrocycliques ont été beaucoup utilisées en reconnaissance moléculaire et en chimie supramoléculaire. Les auto-assemblages métalliques développés peuvent donc être de différentes formes selon les ligands. La forme du ligand dépend de l'angle entre les sites de coordination. Par exemple, dans un ligand linéaire tel que la 4,4'-bipyridine (4-bpy), l'angle entre les deux sites de coordination est de 180° , alors que le ligand 2,4,6-tri(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazine (4-tpt) possède des angles de 120° entre deux sites de coordination adjacents. Enfin, le ligand 5,10,15,20-tétra(pyridin-4-yl)prophyrine (4-tpp-2H) possède des angles de 90° entre deux sites de coordination adjacents (Figure 2).

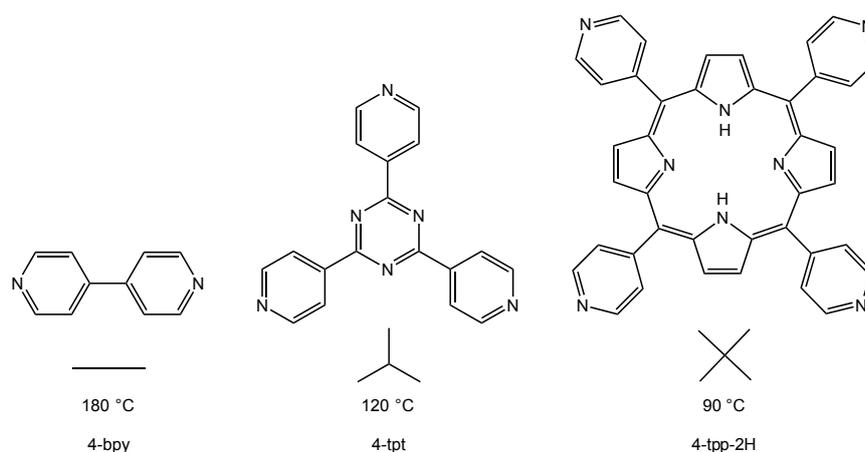


Figure 2 : Représentation des différentes formes des ligands.

De plus, la forme des assemblages métalliques souhaitée est liée à la stéréochimie du métal de transition utilisé, laquelle dépend du métal de transition lui-même (du champ cristallin et de l'état d'oxydation), du nombre de coordination et de la nature du ligand. Tous ces facteurs influencent fortement la forme des assemblages métalliques ainsi que leur prédisposition en tant que système "hôte". En 1990, Fujita a synthétisé le premier rectangle tétranucléaire de palladium, où les quatre atomes de palladium sont liés par des ligands 4,4'-bipyridine.^[12] Ce métalla-rectangle assemblé est constitué de deux types de charpente en ratio stœchiométrique 1 : 1, un ligand linéaire et un nœud métallique (Pd(II) cis-protégé) (Schéma 2). Dans la littérature, de nombreux exemples de macrocycles métalliques ont été reportés, les premiers travaux ayant été décrits par Fujita^[13] et Stang.^[11, 14]

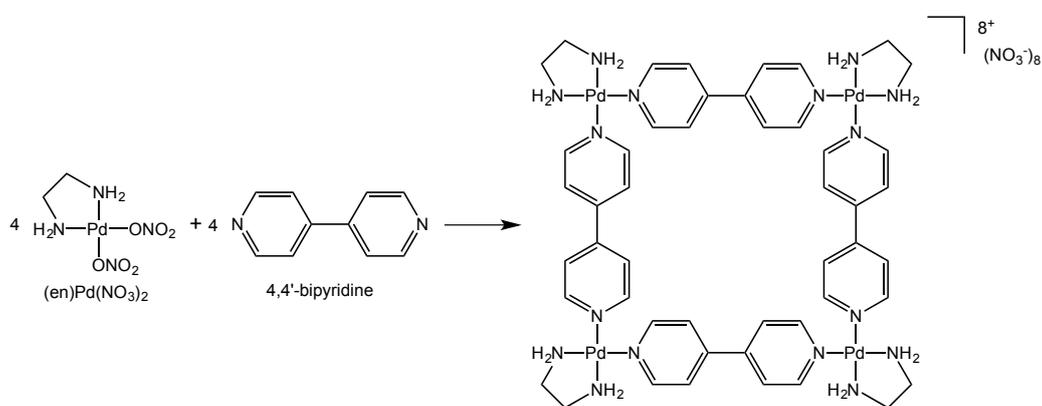


Schéma 2 : Synthèse du métalla-rectangle tétranucléaire de palladium.^[12]

I.1.3. Assemblages arène ruthénium comme systèmes hôtes.

Durant ces deux dernières décennies, les assemblages métalliques ont suscité beaucoup d'intérêt pour nombre d'applications prometteuses : les senseurs,^[15] les réacteurs moléculaires^[16] et la catalyse.^[16b, 17] Des complexes macrocycliques furent développés avec différents métaux de transition tels que le platine, le palladium et le ruthénium,^[18] mais les assemblages arène ruthénium ont également été le sujet d'une grande attention grâce à leurs propriétés intéressantes.^[19] En 1997, Süss-Fink a décrit le premier rectangle métallique à base d'un système arène ruthénium.^[20] Cette structure en forme de rectangle tétranucléaire où les quatre unités arène ruthénium sont liées par deux ligand oxalato et deux 4,4'-bipyridine, a été synthétisée à partir

d'un complexe dinucléaire oxalato intermédiaire (le clip moléculaire). Les complexes dinucléaires basés sur l'accepteur arène ruthénium sont pontés par les espacements du ligand N-donneur en parallèle. Par la suite, différents rectangles tétranucléaires furent synthétisés à partir de différents complexes dinucléaires et de ligands donneurs (Schéma 3).^[21]

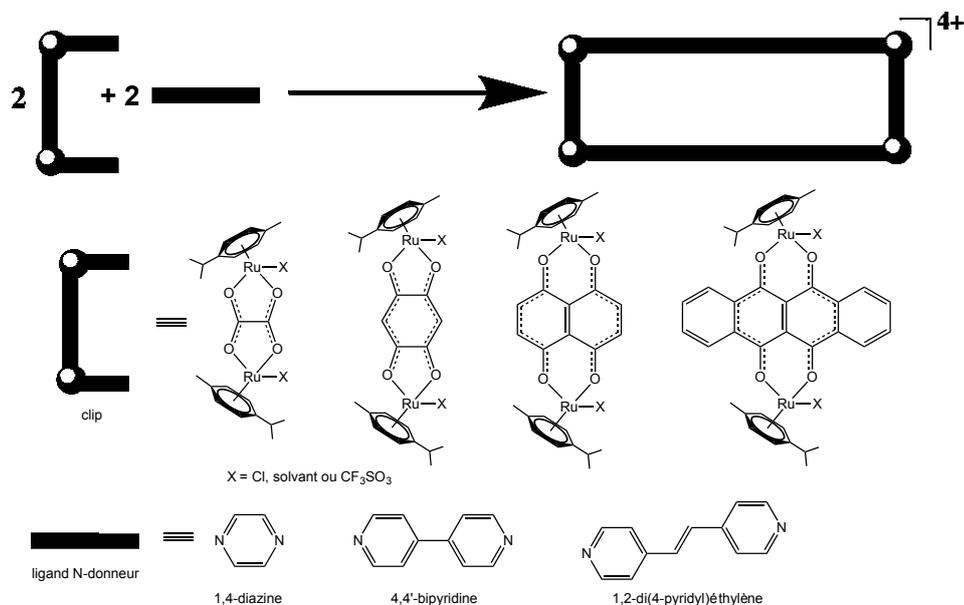


Schéma 3 : Représentation de la synthèse des rectangles tétranucléaires arène ruthénium.^[21c]

Depuis 2008, Therrien et ses collaborateurs ont décrit des cages hexa- ou octanucléaires comme de nouveaux systèmes hôtes avec différentes formes de ligands N-donneurs et les clips dinucléaires arène ruthénium intermédiaires (Schéma 4).^[21c, 22] Ainsi, pour les cages hexanucléaires, les ligands N-donneurs sont des ligands tridentates comme le 2,4,6-tri(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazine (4-tpt), le 2,4,6-tri(pyridin-3-yl)-1,3,5-triazine (3-tpt) ou le 1,3,5-tri(2-(pyridin-4-yl)vinyl)benzène (4-tpvb) ; pour les cages octanucléaires, les ligands N-donneurs sont des ligands tétradentates comme le 1,2,4,5-tétrakis(2-(pyridin-4-yl)vinyl)benzène (4-tétra-pvb) ou le 1,2,4,5-tétrakis(2-(pyridin-4-yl)éthynyl)benzène (4-tétra-peb).

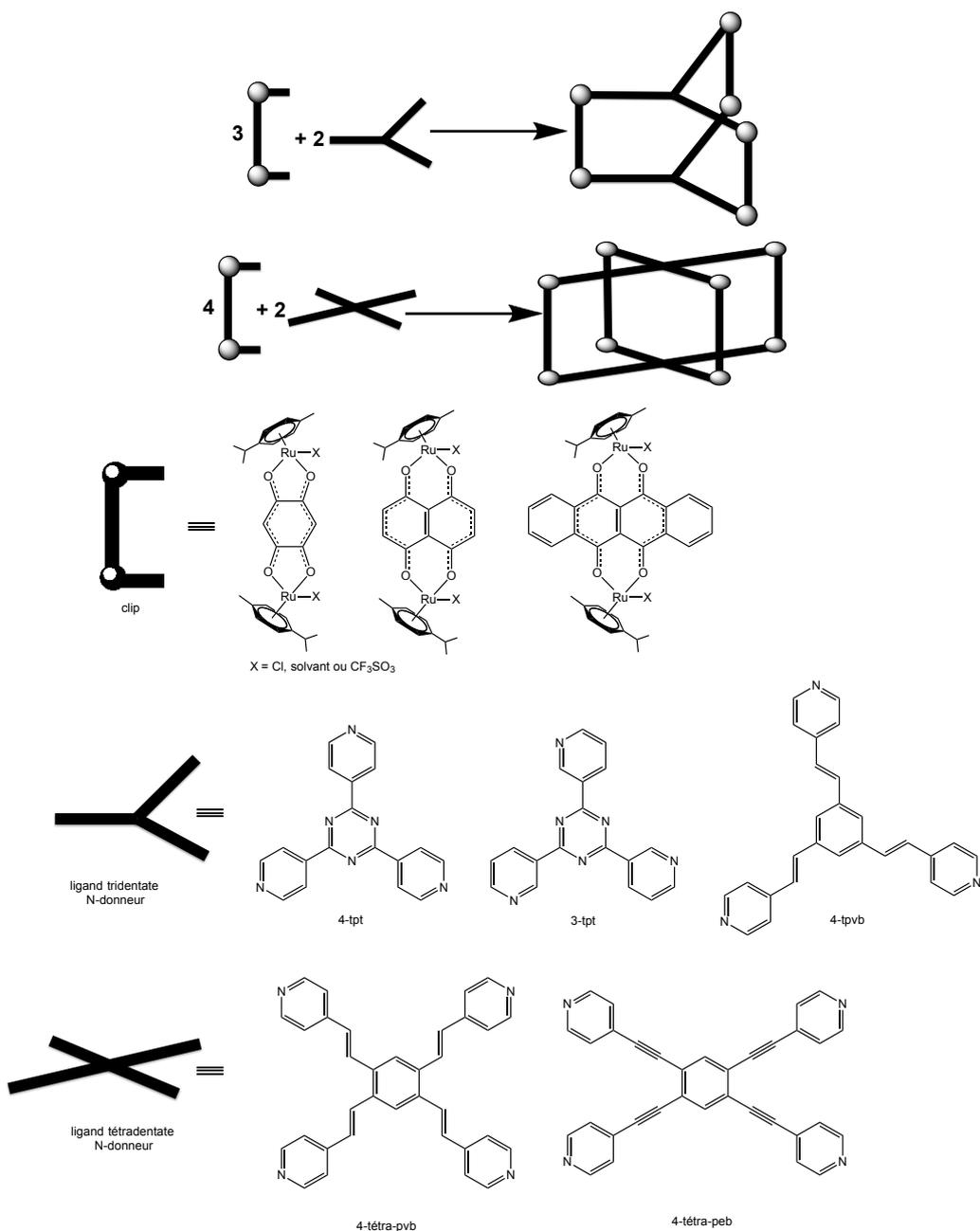


Schéma 4 : Représentation de la synthèse des métalla-cages arène ruthénium.^[11, 21c]

1.1.4. Assemblages arène ruthénium comme un transporteur de médicament.

Un transporteur de médicament permet d'augmenter la solubilité du médicament dans les milieux physiologiques (eau/sang), ainsi que la stabilité du médicament et de contrôler le relargage de la molécule thérapeutique au sein des cellules ciblées.^[23] Au cours des deux dernières décennies, les molécules de plus grande taille sont devenues

intéressantes dans le domaine de l'oncologie.^[21b, 24] Un édifice macromoléculaire peut plus facilement s'accumuler dans les tissus tumoraux, un concept découvert en 1986 par le Prof. Maeda (enhanced permeability and retention (EPR) effect).^[25] Le but d'un système transporteur de médicament est d'augmenter l'effet thérapeutique du médicament, tout en réduisant la toxicité générale pour les cellules saines, et par conséquent les effets secondaires du médicament.

Les assemblages multi arène ruthénium découverts dans l'équipe de Therrien sont des molécules cationiques qui possèdent des cavités suffisamment grandes pour encapsuler des molécules planes telles que les molécules polyaromatiques (le pyrène et ses dérivés fonctionnalisés) ou des complexes de structure plan carré ($M(\text{acac})_2$, $M = \text{Pd}$ ou Pt).^[26] Une addition de ces complexes pendant la synthèse du complexe prismatique peut conduire à leur inclusion dans la molécule hôte (Schéma 5).

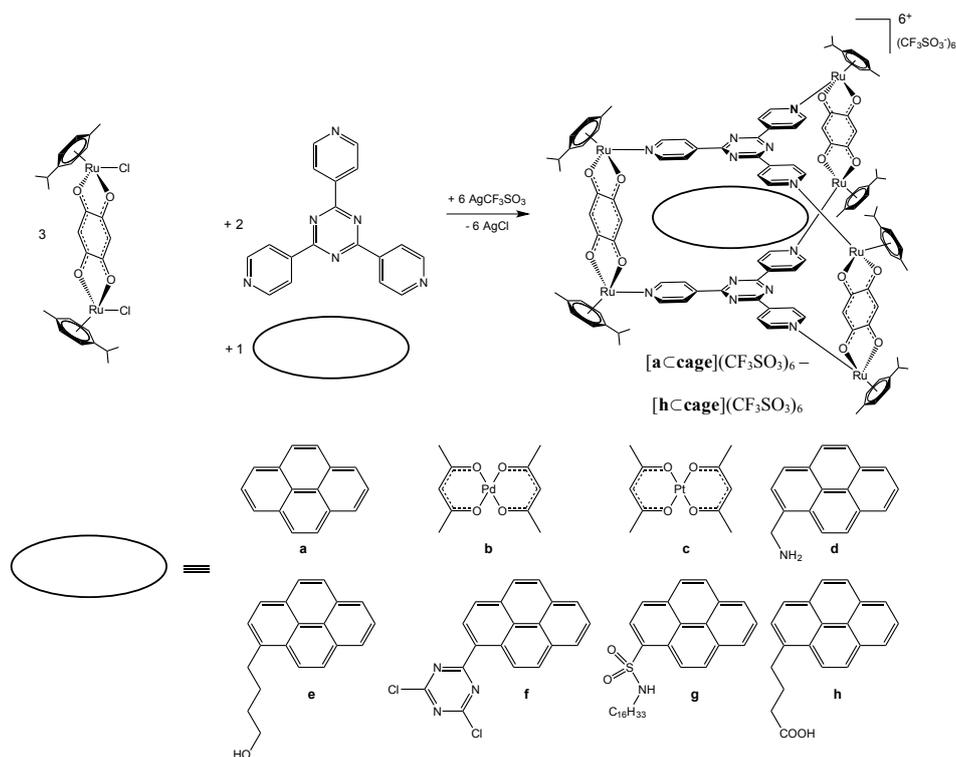


Schéma 5 : Synthèse des complexes prismatiques avec une molécule invitée dans sa cavité.

Tous ces assemblages métalliques “hôte-invité” sont actifs pour traiter la lignée cellulaire A2780, et présentent des valeurs de IC₅₀ allant de 1 μM à 21 μM.^[26b] Le complexe prismatique ([cage](CF₃SO₃)₆) a également fait l'objet de tests biologiques, il possède une valeur de IC₅₀ de 23 μM.^[26a] En particulier, le complexe de palladium

[Pd(acac)₂] n'est pas actif car insoluble dans l'eau. Le complexe prismatique ([bCage](CF₃SO₃)₆), contenant ce complexe dans sa cavité, a une valeur de IC₅₀ de 1 μM, la cytotoxicité a été augmentée par un facteur vingt vis-à-vis de la cage prismatique vide. Cette façon de transporter une molécule hydrophobe encapsulée dans la cavité d'une cage hydrophile au sein des cellules cancéreuses est appelé une stratégie de "cheval de Troie".^[26a] Ce système « hôte-invité » offre un effet synergique, parce que le complexe prismatique lui-même est cytotoxique, et la cytotoxicité est augmentée par libération du complexe encapsulé.

I.2. Complexe ruthénium

Les assemblages prismatiques arène ruthénium ont doubles intérêts, non seulement à transporter le médicament, il est aussi un complexe ruthénium lequel lui-même possède les activités anticancéreuses.

I.2.1. Activités anticancéreuses des complexes de ruthénium

Les propriétés anticancéreuses des complexes de ruthénium furent rapportées par Clarke en 1980.^[27] Il a proposé l'hypothèse suivante : l'activité anticancéreuse de ruthénium(III) a besoin d'une activation avant sa coordination à l'ADN et ainsi conduire à du ruthénium(II) après réduction dans un environnement tumoral hypoxique (Schéma 6).^[27-28]

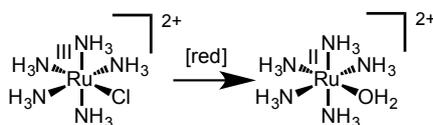


Schéma 6 : Réduction de ruthénium de +III à +II^[27]

Durant les 30 dernières années, un grand nombre de complexes de ruthénium ont été étudiés et notamment leur cytotoxicité. Trois candidats prometteurs, NAMI-A (*trans*-diméthylsulfoxyde-imidazole tétrachlororuthénate d'imidazolium),^[29] KP1019 (*trans*-bis(1H-indazole) tétrachlororuthénate d'imidazolium)^[30] et NKP1339 (*trans*-bis(1H-indazole) tétrachlororuthénate de sodium)^[30], ont passé l'essai clinique de phase I. Dans ces études, NAMI-A n'a pas montré une excellente inhibition des

tumeurs primitives comme le cisplatine mais a beaucoup diminué la vitesse d'apparition des métastases cancéreuses.^[29] KP1019 a montré quant à lui une faible toxicité générale par rapport au cisplatine et offre une meilleure sélectivité tumorale : ceci lui donne un fort avantage comparé aux autres métalla-médicaments anticancéreux. NKP1339 est maintenant en phase clinique II.^[30b]

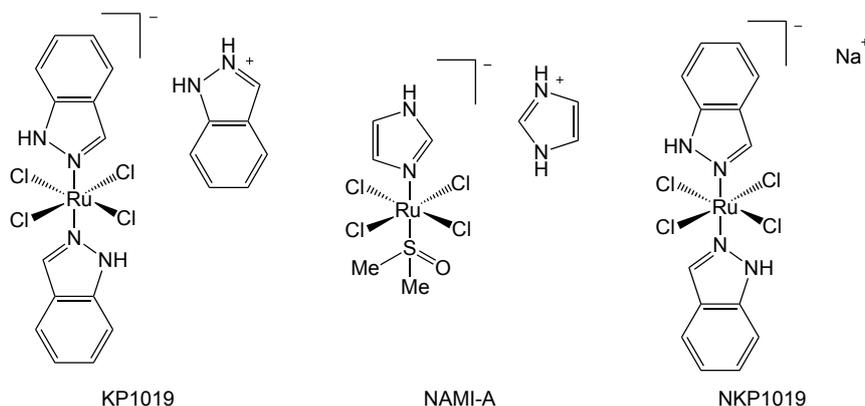


Figure 3 : Structures de KP1019, NAMI-A, et NKP1339.^[30a]

1.2.2. Activités anticancéreuses des complexes arène ruthénium

Le ruthénium est un métal de transition avec une configuration électronique $[\text{Kr}]4d^75s^1$ ^[31] et fait partie du groupe du platine (Ru, Rh, Pd, Os, Ir, Pt)^[32] et du sous-groupe VIII dans le tableau périodique. La chimie organométallique du ruthénium se caractérise par des états d'oxydation de 0 à VIII, les valences les plus stables étant II, III et IV.^[33] Les complexes de ruthénium à 18 électrons possèdent principalement une géométrie de coordination octaédrique. Cependant, des exceptions peuvent exister, comme le complexe triisopropylphosphine de ruthénium ($[\text{CpRuCl}(\text{PPr}^i_3)]$) possédant 16 électrons.^[34] Ces complexes de ruthénium ont aussi d'importantes propriétés biologiques.^[32] Une introduction du ligand arène sur le ruthénium conduit à la stabilité de degrés d'oxydation du ruthénium. Les ligands arènes sont facilement fonctionnalisés par substitution électrophile en attachant différents substituants sur le cycle benzénique.^[35] Les complexes arène ruthénium forment une famille de composés organométalliques très intéressante. Depuis une soixantaine d'années, l'étude de leurs structures, de leurs propriétés et surtout leur potentiel pharmaceutique connaît un fort développement.^[33a, 36]

1.2.2.1. Préparation des complexes arène ruthénium

Le premier complexe aromatique de ruthénium a été synthétisé par Fischer et Böttcher en 1957 par réduction de RuCl_3 en présence d'Al, d' AlCl_3 et de mésitylène ($\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_3$). Un complexe diamagnétique cationique ($[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_3)_2]^{2+}$) a été obtenu sous forme d'un solide jaune pâle.^[37]

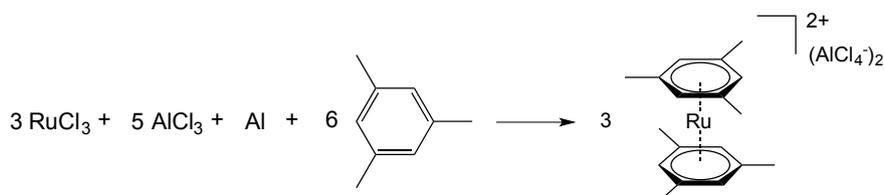


Schéma 7 : Synthèse du complexe de ruthénium (II) avec le mésitylène^[37]

Le premier complexe arène ruthénium avec des ligands chlorures pontants a été préparé en 1967 par Winkhaus et Singer par réaction entre le 1,3-cyclohexadiène et le trichlorure de ruthénium hydraté ($\text{RuCl}_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$).^[36] Ce complexe diamagnétique a été obtenu sous la forme de précipité rouge brique. Ils ont proposé une structure polymérique avec la formule $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_n$.^[36]

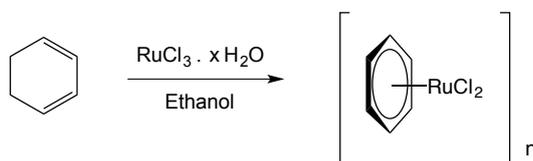


Schéma 8 : Synthèse du complexe benzène ruthénium dichlorure

En 1972, cette structure polymérique fut remise en question par Baird.^[38] Puis, Bennett a démontré que ce complexe est un dimère ($[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$) dans lequel chaque atome de ruthénium est à l'état d'oxydation II et que le ligand benzène fonctionne comme donneur de 6 électrons π en mode η^6 . Les deux ligands chlorures sont liés en pont entre les deux unités de $(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}$.^[39]

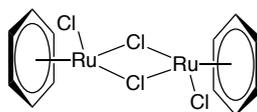


Figure 4 : Structure du complexe diruthénium $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

Par la suite, de nombreux complexes arène ruthénium dinucléaire ont été décrits. La plupart des voies de synthèse dépendent de la nature de l'arène. La stratégie la plus utilisée est celle découverte initialement par Winkhaus et Singer.^[38] Le précurseur des clips dinucléaires, utilisé lors de ces travaux de thèse, a été préparé par la réaction du α -phellandrène avec $\text{RuCl}_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$.^[38]

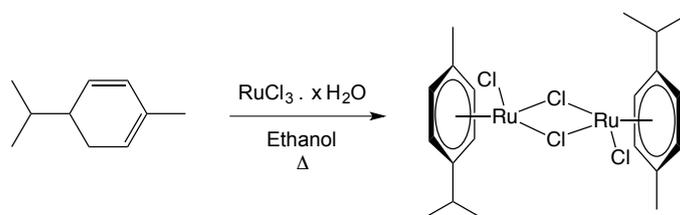


Schéma 9 : Synthèse du complexe diruthénium avec *p*-cymène

1.2.2.2. Réactivité des complexes arène ruthénium

L'occupation structurelle des trois sites de coordination force le complexe d'arène ruthénium à adopter une géométrie pseudo-octaédrique. Ce type de complexe fut donc appelé complexe en tabouret de piano.^[40]

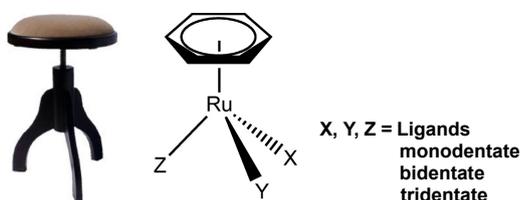


Figure 5 : Tabouret de piano (gauche) et un complexe en tabouret de piano (droite).^[40]

D'un point de vue de la réactivité chimique, les ligands arène sont assez inertes vis-à-vis des réactions de substitution. Cela signifie que les unités arène ruthénium sont relativement stables vis-à-vis d'une grande variété de réactifs chimiques et de conditions de réaction.^[41] Les propriétés du complexe arène ruthénium peuvent être modifiées par des substituants de l'arène et par des ligands X, Y, Z (Figure 5).^[40-42] Les réactions de $[(\eta^6\text{-arène})\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ avec des ligands donneurs de deux électrons (les phosphines, les phosphites, les arsines, les stibines, les pyridines, les isonitriles, le monoxyde de carbone ou le diméthylsulfoxyde) conduisent à la formation de complexes mononucléaires $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_n(\text{L})_{3-n}]^{(2-n)+}$ (avec $n = 0, 1$ et 2). Ces complexes arène ruthénium peuvent être utilisés dans plusieurs domaines : la

conception de catalyseurs,^[43] d'ensembles supramoléculaires^[21a] et des métalla-pharmaceutiques.^[43-44]

Les propriétés antitumorales et antimétastatiques des complexes arène ruthénium font l'objet d'études par Dyson et Sadler. Les complexes RAPTA-C^[45] ($[(\eta^6\text{-arène})\text{Ru}(P\text{-pta})\text{Cl}_2]$ (pta = 1,3,5-triaza-7-phospha-tricyclo-[3.3.1.1]decane)) et RAED-C^[46], ($[(\eta^6\text{-arène})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]^+$ (en = 1.2-éthylènediamine)) sont considérés comme deux molécules prometteuses^[47] et sont en cours d'essais cliniques (phase I) (Figure 6). Le complexe RAPTA-C a montré une faible activité durant les tests *in vitro*, alors qu'il est très actif lors des tests *in vivo* : il présente une bonne capacité antimétastatique face au cancer du poumon.^[48] Le complexe RAED-C présente une forte cytotoxicité et une forte activité contre les tumeurs primitives, tout comme le cisplatine.^[49] Ces complexes sont formés avec un ligand arène qui est hydrophobe et qui possède un centre métallique hydrophile. Ils possèdent une grande stabilité à l'air et une excellente capacité de coordination, lui permettant ainsi de favoriser les interactions avec l'ADN. Ces complexes contenant des ligands chlorures peuvent se dissocier et favoriser l'hydrolyse en milieu physiologique. Ils auront donc une grande solubilité dans l'eau ce qui est un avantage au niveau de leurs applications biologiques.

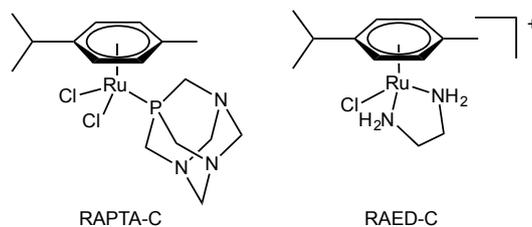


Figure 6 : Complexes arène ruthénium possédant les potentielles propriétés anticancéreuses

Les complexes multinucléaires arène ruthénium se sont rapidement développés. Le nombre d'unités arène ruthénium et le type de connecteur utilisé influencent la toxicité et la sélectivité de ces composés métalla-assemblés. Un complexe dinucléaire arène ruthénium, où les deux atomes de ruthénium sont connectés par un ligand de type O,O,O,O-pyridone (Figure 7), présente une bonne cytotoxicité en lien avec la longueur du connecteur (lipophilicité et solubilité dans l'eau) pour le traitement des cellules cancéreuses A2780 (cancer ovarien humaine) et SW480 (cancer du côlon).^[50]

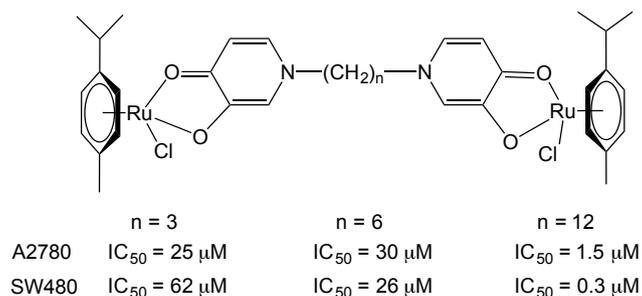


Figure 7 : Complexe dinucléaire arène ruthénium connecté avec un ligand O,O,O,O-pyridone dérivé.^[50]

Süss-Fink et ses collaborateurs ont reporté un complexe dinucléaire arène ruthénium triplement ponté par des thiophénolates (Figure 8) : il montre une cytotoxicité de l'ordre de la nanomole pour le traitement des cellules cancéreuses A2780.^[51]

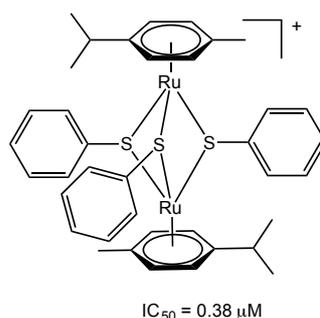


Figure 8 : Complexe dinucléaire arène ruthénium connecté avec trois thiophénolates.^[51]

Les complexes trinucléaires arène ruthénium peuvent également être évalués en tant que médicaments anticancéreux. En 2007, un cluster d'arène ruthénium (Figure 9) a été décrit par Süss-Fink et Dyson et présente une bonne cytotoxicité sur la lignée cellulaire cancéreuse A2780.^[52]

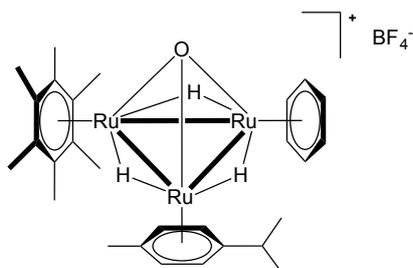


Figure 9 : Complexe trinucléaire arène ruthénium^[52a]

Ce cluster trinucléaire arène ruthénium possède une poche hydrophobe située entre les trois ligands arène. Le ligand μ_3 -oxo favorise les interactions avec le groupement hydroxyle ainsi que les différentes fonctions des biomolécules.

Les dendrimères multinucléaires arène ruthénium ont été utilisés pour améliorer la cytotoxicité de médicament anticancéreux. Ces derniers complexes sont synthétisés en présence d'une grande périphérie dendritique pour exploiter l'effet *EPR* (*enhanced permeability and retention effect*) dans les tissus tumoraux. L'effet *EPR* est un phénomène selon lequel de grosses molécules s'accumulent dans les tumeurs en raison d'une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins.^[25, 53] Cette famille dendritique de complexes tétra- et octanucléaires arène ruthénium (Figure 10) a montré une corrélation entre la cytotoxicité et la taille de la molécule pour le traitement des cellules cancéreuses A2780.^[19b]

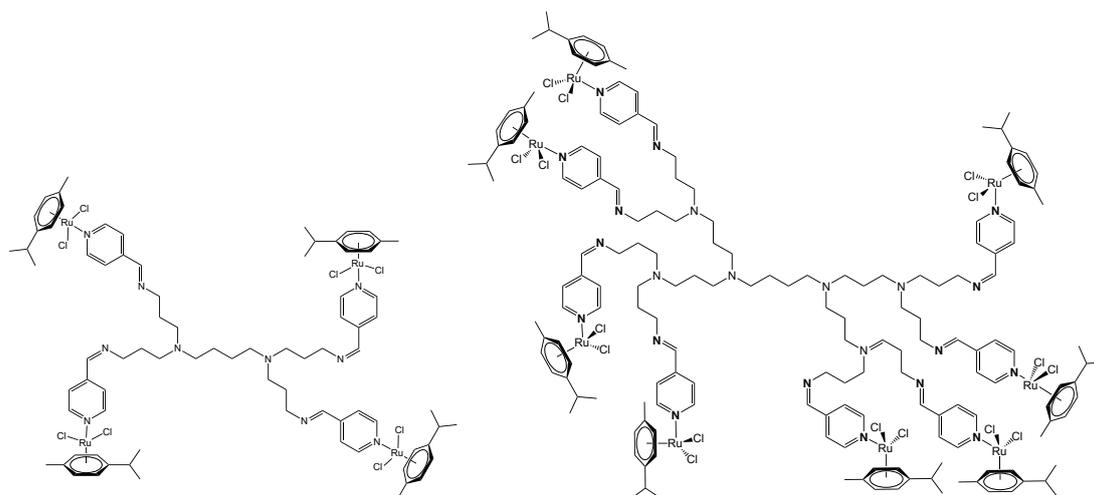
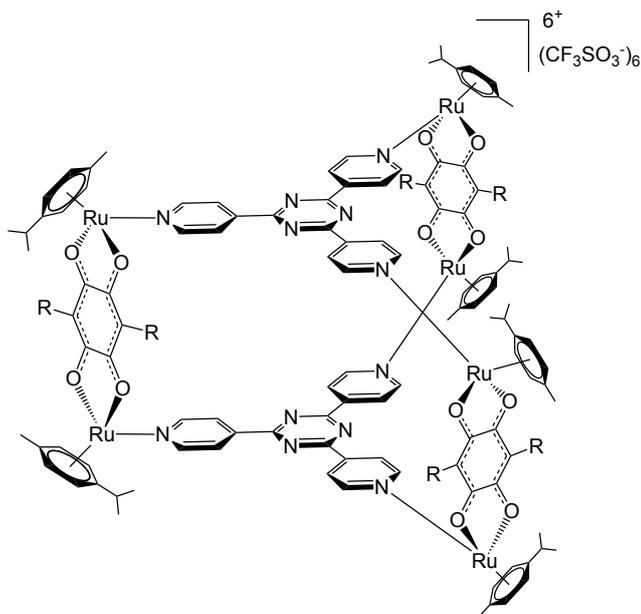


Figure 10 : Complexes tétra- et octanucléaires arène ruthénium.^[19b]

1.2.2.3. Activité anticancéreuse des complexes prismatiques arène ruthénium

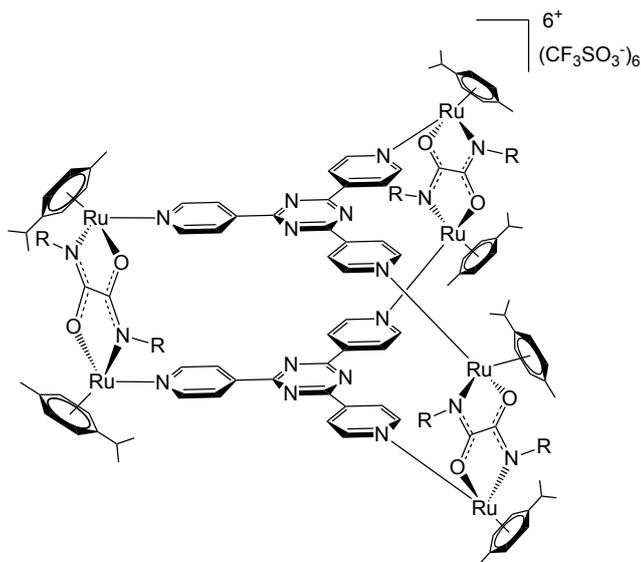
Depuis les assemblages prismatiques arène ruthénium, à partir des clips dinucléaires avec les ligands bis-chélates OOOO comme l'oxalato et 2,5-dioxydo-1,4-benzoquinonato, ont été découverts dans l'équipe de Therrien.^[54] Certains de ces complexes prismatiques arène ruthénium ont été testés *in vitro* et ils ont montré des propriétés anticancéreuses.



	Prisme	IC ₅₀ (μM) HT-29
a		5.0 ± 0.3
b		> 10

Tableau 1 : Valeur d'IC₅₀ des prismes par rapport à une lignée cellulaire cancéreuse (HT-29) après 48 h de l'incubation. HT-29 : les cellules de cancer colorectal humain

Ces deux complexes prismatiques ont montré une différente cytotoxicité par rapport à une lignée cellulaire cancéreuse avec une introduction de différente fonction sur la partie de dihydroxybenzoquinone. Ces dérivés de dihydroxybenzoquinone ont été basés sur un stratégie synthétique développé par Grée,^[55] quelle impliqué une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura.^[56]



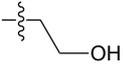
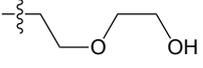
Prisme	IC ₅₀ (μM)	
	HEK293	A2780
c 	1.6 ± 0.3	0.3 ± 0.1
d 	2.4 ± 0.2	0.3 ± 0.1

Tableau 2 : Valeur d'IC₅₀ des prismes par rapport à une lignée cellulaire cancéreuse (A2780) et une lignée cellulaire saine (HEK) après 72 h de l'incubation

En outre, les autres complexes prismatiques, à partir des N-dérivés d'oxamide, ont été obtenus et effectués leurs tests biologiques par rapport à une lignée cellulaire cancéreuse et une lignée cellulaire saine. Les résultats biologiques de ces complexes prismatiques à ruthénium montrent qu'une activité anticancéreuse dépend de leur substituant. Cependant, ces oxamide de départ doivent être synthétisés à basse température sous une atmosphère inerte et ils ne sont pas stables thermodynamiquement.^[57]

Ces exemples montrent que nous pouvons fonctionnaliser le système supramoléculaire pour améliorer l'activité biologique de ces assemblages prismatiques par une modification de leur propriété chimique et/ou physique. Par contre, les ligands de départ de ces complexes prismatiques ne sont pas facilement obtenus, les méthodes sont lourdes et compliquées. Il est donc très intéressant de

découvrir un candidat lequel est obtenu facile, générale, tolérant envers les différents groupements fonctionnels.

Le zwitterion quinonoïde pourrait être potentiellement un bon candidat à proposer pour synthétiser une nouvelle série de cage hexanucléaire arène ruthénium.

I.3 Zwitterions organiques quinonoïdes

Le zwitterion organique quinonoïde est un ligand bis-chélate N,O pour une diversité de métaux transitions. La molécule est globalement neutre mais possède deux systèmes à six électrons π délocalisés. Le système cationique est relié au système anionique par deux liaisons simples carbone-carbone. Ces dernières ne permettent donc pas la communication électronique entre les deux sous-systèmes électroniques. De plus, ces zwitterions présentent un fort moment dipolaire de 10 D (Schéma 10).^[58]

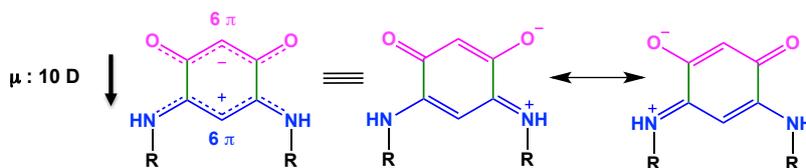


Schéma 10 : La délocalisation $6\pi + 6\pi$ pour le zwitterion organique quinonoïde

I.3.1 Découverte et définition

En 1989, Pyne et Truscott ont présenté la première molécule avec le système N,N,O,O-*p*-quinone imine.^[59] Ils ont oxydé le catéchol **4** en 1,2-benzoquinone **5**. A la suite d'une oxydation du 1,2-benzoquinone à pH 11.7 en présence d'une amine aliphatique primaire, le produit attendu **8** est obtenu après une imination (Schéma 11). Puis, ils ont proposé la structure correspondant à un mélange de deux *p*-quinone imines présentant une interconversion rapide des formes tautomères : un mécanisme a été proposé comme décrit ci-dessous (Schéma 12).^[59-60]

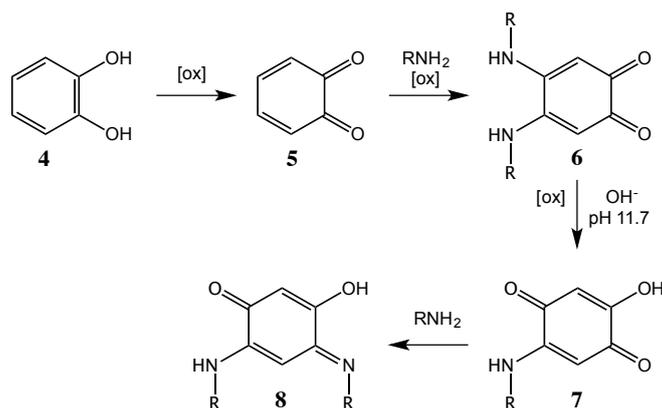


Schéma 11 : La synthèse de la N,N,O,O-*p*-quinone imine. R : CH₂CH₂Ph ou CH₂CH₂CH₂CH₃.

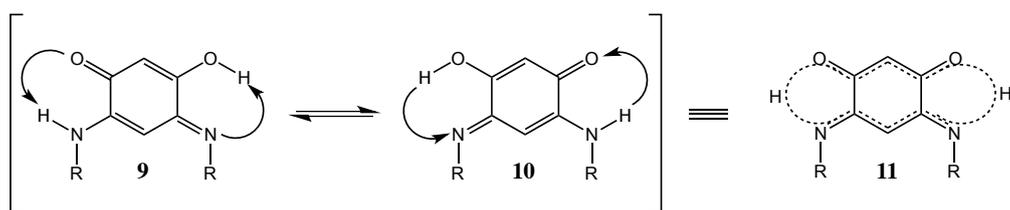


Schéma 12 : Formes de résonances-stabilisées par les liaisons hydrogènes pour les tautomères symétriques^[59-60]

En 2002, un nouveau zwitterion organique quinonoïde fut décrit par Braunstein et Siri du Laboratoire de Chimie de Coordination de Strasbourg.^[61] Cette fois-ci, la synthèse consiste en une oxydation du tétraaminobenzène **12** pour former **13**. Ce dernier est ensuite traité avec un chlorure d'acyle et de l'eau pour produire **14**. Une réduction de **14** suivie par une extraction avec CH₂Cl₂ à l'air conduit à un produit intermédiaire **15**. La première molécule zwitterionique quinonoïde est obtenue par un réarrangement de **15** ainsi qu'une migration de proton de l'atome d'oxygène à un atome d'azote plus basique (**Schéma 13**).^[61] Cette molécule zwitterionique, possédant 12 électrons π , fut ensuite obtenue par une synthèse *one-pot* à partir d'une molécule aromatique N,N,O,O (**Schéma 17**).^[61]

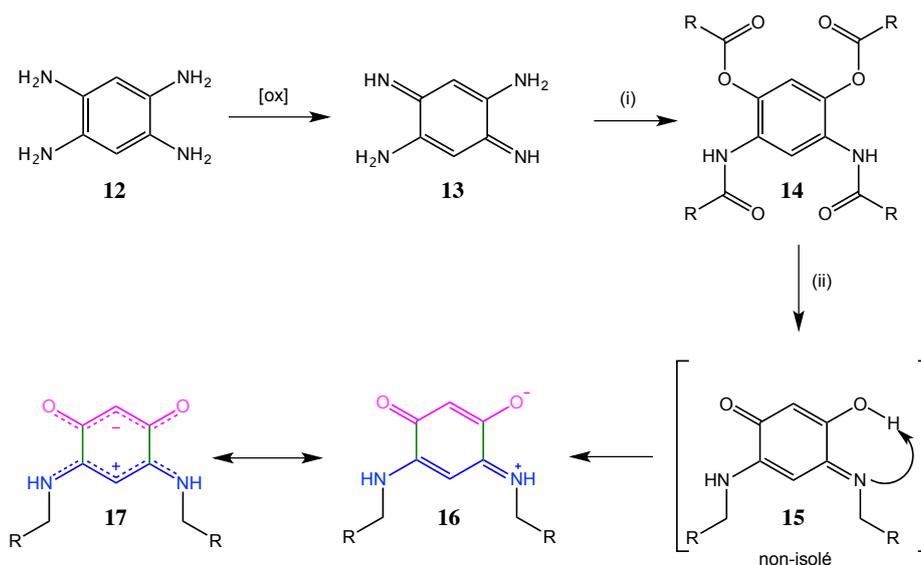


Schéma 13 : Synthèse du premier zwitterion quinonoïde R = *t*-Bu. (i) : *t*-BuC(O)Cl (4 équiv.)/MeCN/H₂O ; (ii) : LiAlH₄/THF/(Ar) suivie d'une extraction avec CH₂Cl₂ à l'air.^[61]

La règle de Hückel est le critère d'aromaticité, pour une molécule plane, qui possède $4n+2$ électrons π délocalisés dans un système cyclique. Breslow a proposé une définition d'antiaromaticité avec $4n$ électrons π délocalisés dans un système cyclique planaire.^[62] Cependant, le zwitterion quinonoïde ne correspond pas à ces situations. En 2003, Braunstein a proposé une définition de “*potentiellement antiaromatique*” pour ce système du zwitterion quinonoïde : une seule excitation de $\pi - \pi^*$ dans ce système de $4n$ électrons π est suffisante pour complètement ramener la délocalisation π et l'antiaromaticité.^{[63],[64]}

1.3.2 Réactivité du zwitterion organique quinonoïde

La découverte de ce nouveau zwitterion quinonoïde permet d'accéder à de nouveaux précurseurs en chimie organique et en chimie de coordination, qui donnent accès à de nouveaux ligands et complexes avec une structure de benzoquinonemonoimine. La réactivité du zwitterion quinonoïde **17** a été testée par Braunstein et ses collaborateurs en 2003.^[63] Tout d'abord, ils ont utilisé le plus simple électrophile H⁺ et ont trouvé qu'une protonation d'un atome oxygène de **17** se produit facilement lors d'un traitement avec des acides forts comme HCl, donnant alors le composé **18** (Schéma 14). Un équilibre intramoléculaire céto-énolique conduit à deux tautomères (**18** et **19**) en solution. La structure **18** possède deux systèmes π

conjugués : un système non-délocalisé entre la partie O-C-C-C-O et un système délocalisé entre la partie N-C-C-C-N. La formation de la *p*-benzoquinonemonoimine **17** possédant deux systèmes π délocalisés peut se rétablir par déprotonation de **18** avec une base faible comme NEt_3 .^[63] Un composé d'O-méthylation **20** est obtenu par traitement avec un électrophile comme $(\text{R}_3\text{O})\text{BF}_4$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}$).^[63]

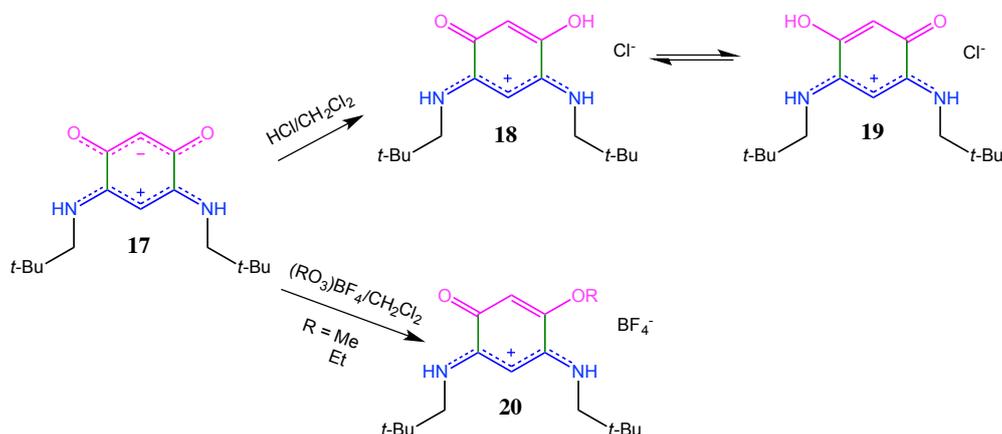


Schéma 14 : Réaction de **17** avec les électrophiles^[63]

En d'autres termes, le pH joue un rôle important dans la réactivité du zwitterion quinonoïde. Une protonation du zwitterion quinonoïde **17** donne la molécule **18** décrit précédemment en présence HCl (pH acide), une mono-déprotonation du zwitterion quinonoïde **17** produit la molécule **21**, le composé intermédiaire alcoolate **22** est obtenu à partir de **21** dans un mélange de THF/ H_2O en présence de LiOH (pH basique). **22** pourrait être hydrolysé, et conduire à l'amino-*p*-benzoquinone OH-substituée **23** (Schéma 15).^[65] La benzoquinone contenant un groupement OH est considérée d'un grand intérêt particulièrement dans le domaine de la biochimie (Figure 11).^[66]

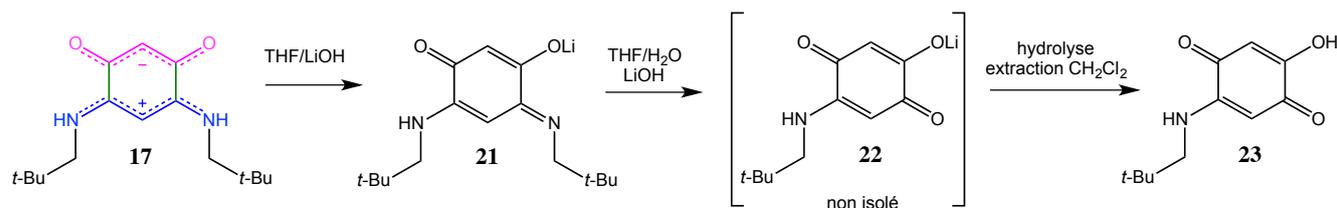


Schéma 15 : Réaction de **17** avec une base^[65]

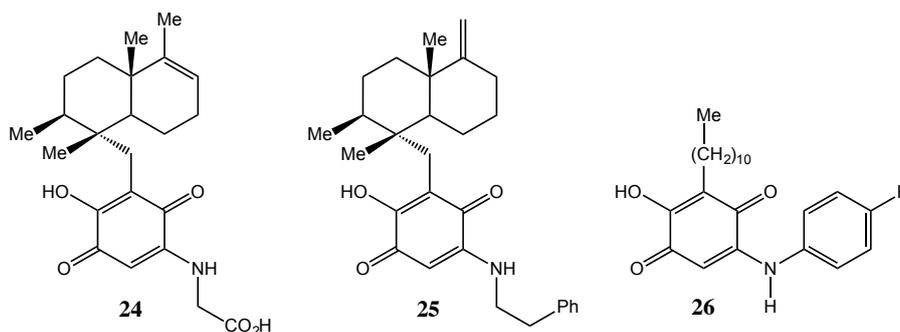


Figure 11 : Benzoquinones contenant un groupement OH.^[65]

La réactivité du zwitterion quinonoïde **17** a aussi été examinée avec des électrophiles inorganiques d'un point de vue de la chimie de coordination. Les deux zwitterions quinonoïdes sont coordonnés sur Pd par la réaction de **17** avec le complexe précurseur $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$, donnant **28**. Ce complexe résulte de la formation d'une liaison σ entre l'oxygène et le métal central et d'une liaison dative entre l'azote et le métal central. Il est aussi possible de déprotoner sélectivement un groupe NH par la réaction avec $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ et d'isoler un intermédiaire **27** (Schéma 16).^[63]

Selon l'électrophile utilisé, il est possible de contrôler la délocalisation du système π . Quand un simple électrophile organique est ajouté au zwitterion, il n'y a plus de délocalisation électronique dans le système négatif mais seulement sur le système positif au sein de la partie N-C-C-C-N. De plus, la réaction avec un électrophile inorganique $[\text{M}(\text{acac})_2]$ produit le complexe **28**, où aucune charge n'est présente dans le système qui puisse être délocalisée.^[67]

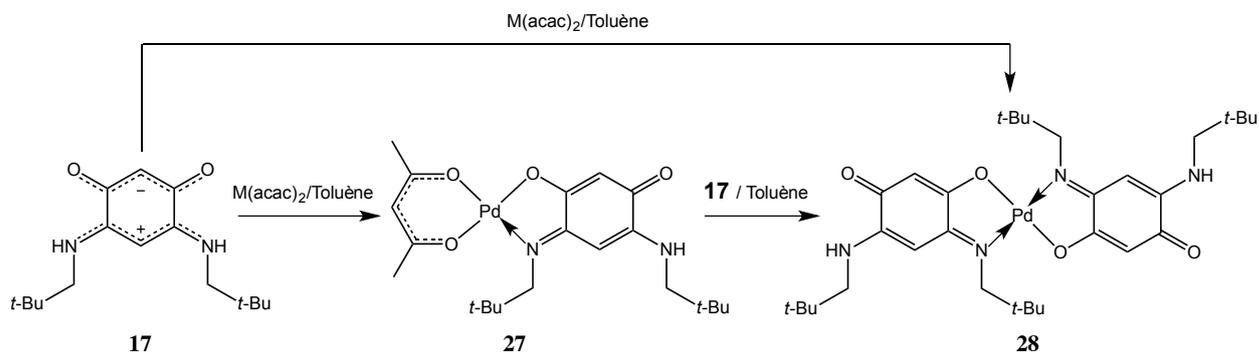


Schéma 16 : Réaction de **17** avec $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$.^[63]

Une méthode *one-pot* de synthèse de zwitterions quinonoïdes du type de **17** a été mise au point à partir du diaminorésorcinol (**29**) en présence d'un excès d'amine primaire dans l'eau ou dans un alcool (Schéma 17). Le zwitterion quinonoïde **30** (appelé zwitterion parent) est un produit intermédiaire pendant la réaction : il subira par la suite une transamination pour donner le zwitterion quinonoïde attendu (**31**).^[68]

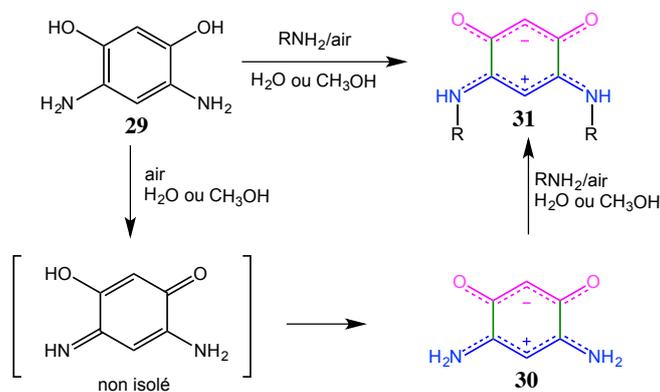


Schéma 17 : Réaction *one-pot* pour synthétiser les zwitterions quinonoïdes. RNH_2 : amine primaire.^[68a]

Ces molécules sont aussi d'excellents chélatants N,O vis-à-vis de nombreux métaux de transition.^[63, 67, 68b, 69] l'efficacité catalytique de complexes de nickel a été testée dans l'oligomérisation de l'éthylène^[69b] et des complexes de cuivre peuvent potentiellement être utilisés pour l'enregistrement optique (**Figure 12**).^[69a]

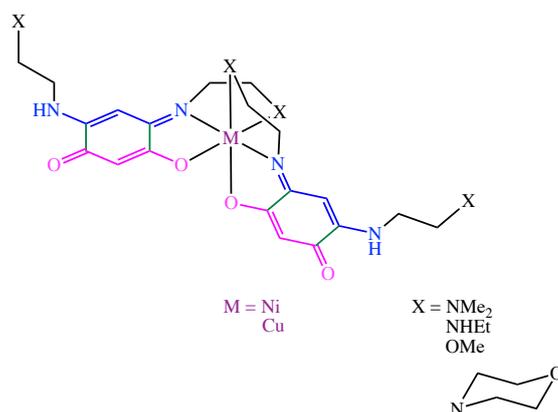


Figure 12 : Complexes avec des ligands quinonoïdes

Par ailleurs, L'étude de leur chimie de coordination a mis en évidence le fait que leurs systèmes π délocalisés permettent d'assurer une excellente communication électronique entre les centres métalliques (**Figure 13**).^[67, 69c]

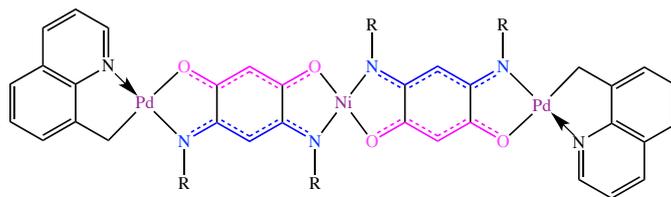


Figure 13 : Complexe trinucéaire à ligands pontants quinonoïdes^[67]

Une excellente communication électronique avec ce ligand zwitterionique bis-chélates est encouragée à synthétiser un nouveau complexe dinucléaire arène ruthénium à ligands pontants quinonoïdes (figure X).

I.4 Objectifs de la thèse

Les travaux de recherche de ce projet de thèse ont été réalisés en cotutelle au sein du laboratoire de chimie de coordination de l'institut de Chimie de Strasbourg et du laboratoire de chimie organométallique et de catalyse moléculaire de l'institut de Chimie de Neuchâtel. Les travaux effectués dans le groupe du Prof. Therrien (Université de Neuchâtel) ont montré que des cages trigonales prismatiques hexanucléaires contenant des motifs arène ruthénium étaient capables d'encapsuler un complexe dans leur cavité ainsi que de le transporter au sein des cellules cancéreuses. De nombreux complexes polynucléaires de ruthénium ont ainsi été synthétisés et leur potentiel biologique évalué. Une partie de ce travail a consisté en la construction de nouvelles cages prismatiques à partir de zwitterions organiques quinonoïdes, ces derniers étant développés au sein du laboratoire de Chimie de Coordination de Strasbourg. Leur structure comprend deux unités arène ruthénium pontées par un ligand bis-bidentate, tel que le *N,N'*-*R,R*-2-amino-5-alcoolate-1,4-benzoquinonemonoiminium.

Les objectifs de ce projet de recherche sont : la synthèse d'une nouvelle famille de métalla-prismes et l'utilisation de ces métalla-prismes pour traiter sélectivement des cellules cancéreuses. Ensuite, les possibilités d'encapsulation d'une molécule invitée dans la cavité et de son transport vers les cellules cancéreuses devront être explorées.

La première étape du projet a été la synthèse d'un nouveau complexe dinucléaire arène ruthénium en tant que clip moléculaire, puis de son utilisation afin de former une cage hexanucléaire arène ruthénium. Une étude, menée en collaboration avec le Prof. Sarkar de l'Université de Berlin, a démontré d'excellentes propriétés électrochimiques. Ensuite, l'optimisation des conditions de synthèse des clips moléculaires a été effectuée afin d'obtenir une série de complexes intermédiaires. L'étape suivante a été l'élaboration d'une famille de cages hexanucléaires arène ruthénium par une procédure d'auto-assemblage. Enfin, les propriétés biologiques de ces cages ont été examinées avec la collaboration du Prof. Dyson de l'EPF Lausanne.

Références :

- [1] a) W. M. Latimer, W. H. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 1419; b) I. E. Dzyaloshinskii, E. M. Lifshitz, P. P. Lev, *Soviet Physics Uspekhi* **1961**, *4*, 153; c) G. Pannetier, *Chimie Generale; Atomistique et Liaisons Chimiques (General Chemistry; Atomistics and Chemical Bonds)*. 2nd ed, Masson., **1966**; d) A. C. Legon, D. J. Millen, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 467; e) F. L. Leite, C. C. Bueno, A. L. Da Róz, E. C. Ziemath, O. N. Oliveira, *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 12773.
- [2] D. J. Cram, J. M. Cram, *Science* **1974**, *183*, 803.
- [3] P. Ehrlich, *Studies on Immunity*, Wiley, New York, **1906**.
- [4] E. Fischer, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985.
- [5] J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 871.
- [6] a) M. W. Hosseini, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 749; b) S. Boudon, A. Decian, J. Fischer, M. W. Hosseini, J. M. Lehn, G. Wipff, *J. Coord. Chem.* **1991**, *23*, 113.
- [7] a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495; b) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.
- [8] a) B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2885; b) B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2889.
- [9] J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5826.
- [10] D. J. Cram, *Science* **1983**, *219*, 1177.
- [11] R. Chakrabarty, P. S. Mukherjee, P. J. Stang, *Chem Rev* **2011**, *111*, 6810.
- [12] M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5645.
- [13] M. Fujita, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 417.
- [14] P. J. Stang, B. Olenyuk, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 502.
- [15] a) B. Gole, A. K. Bar, P. S. Mukherjee, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12137; b) K. K. Kartha, A. Sandeep, V. K. Praveen, A. Ajayaghosh, *Chem. Record* **2015**, *15*, 252.
- [16] a) M. Yoshizawa, M. Fujita, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1107; b) S. Zarra, D. M. Wood, D. A. Roberts, J. R. Nitschke, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 419.
- [17] K. Acharyya, P. S. Mukherjee, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6823.
- [18] a) T. R. Cook, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7001; b) K. Kim, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 603.
- [19] a) W. H. Ang, P. J. Dyson, *Eur J Inorg Chem* **2006**, 4003; b) P. Govender, N. C. Antonels, J. Mattsson, A. K. Renfrew, P. J. Dyson, J. R. Moss, B. Therrien, G. S. Smith, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3470; c) C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 391.
- [20] H. Yan, G. Süss-Fink, A. Neels, H. Stoeckli-Evans, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 4345.
- [21] a) B. Therrien, *Eur J Inorg Chem* **2009**, *2009*, 2445; b) T. R. Cook, V. Vajpayee, M. H. Lee, P. J. Stang, K. W. Chi, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2464; c) A. Mishra, S. C. Kang, K. W. Chi, *Eur J Inorg Chem* **2013**, *2013*, 5222.
- [22] a) J. Freudenreich, J. Furrer, G. Süss-Fink, B. Therrien, *Organometallics* **2011**, *30*, 942; b) J. Freudenreich, C. Dalvit, G. Süss-Fink, B. Therrien, *Organometallics* **2013**, *32*, 3018.
- [23] B. Therrien, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8378.

- [24] a) N. Ahmad, H. A. Younus, A. H. Chughtai, F. Verpoort, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 9; b) J. Králová, Z. k. Kejík, T. s. Bříza, P. Poučková, A. Král, P. Martásek, V. r. Král, *J. Med. Chem.* **2009**, *53*, 128; c) C. L. Waite, C. M. Roth *Crit. Rev. Biomed. Eng.* **2012**, *40*, 21.
- [25] Y. Matsumura, H. Maeda, *Cancer Res* **1986**, *46*, 6387.
- [26] a) B. Therrien, G. Süß-Fink, P. Govindaswamy, A. K. Renfrew, P. J. Dyson, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2008**, *47*, 3773; b) J. Mattsson, O. Zava, A. K. Renfrew, Y. Sei, K. Yamaguchi, P. J. Dyson, B. Therrien, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8248.
- [27] M. J. Clarke, S. Bitler, D. Rennert, M. Buchbinder, A. D. Kelman, *J. Inorg. Biochem.* **1980**, *12*, 79.
- [28] a) P. Vaupel, *Microvas. Res.* **1977**, *13*, 399; b) M. J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *236*, 209.
- [29] S. Leijen, S. A. Burgers, P. Baas, D. Pluim, M. Tibben, E. van Werkhoven, E. Alessio, G. Sava, J. H. Beijnen, J. H. M. Schellens, *Invest. New Drugs* **2015**, *33*, 201.
- [30] a) C. G. Hartinger, M. A. Jakupec, S. Zorbas-Seifried, M. Groessler, A. Egger, W. Berger, H. Zorbas, P. J. Dyson, B. K. Keppler, *Chem. Biodivers.* **2008**, *5*, 2140; b) R. Trondl, P. Heffeter, C. R. Kowol, M. A. Jakupec, W. Berger, B. K. Keppler, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2925.
- [31] V. N. Pitchkov, *Platinum Met. Rev.* **1996**, *40*, 181.
- [32] Z. J. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1513.
- [33] a) M. A. Bennett, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 225; b) D. D. Pathak, A. T. Hutton, J. Hyde, A. Walkden, C. White, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 188; c) T. Shibusaki, N. Komine, M. Hirano, S. Komiya, *Organometallics* **2006**, *25*, 523.
- [34] M. I. Bruce, in *Comprehensive Organometallic Chemistry II* (Eds.: F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Elsevier, Oxford, **1995**, p. 291.
- [35] W. D. Harman, *Chem Rev* **1997**, *97*, 1953.
- [36] G. Winkhaus, H. Singer, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *7*, 487.
- [37] E. O. Fischer, R. Böttcher, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1957**, *291*, 305.
- [38] R. A. Zelonka, M. C. Baird, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3063.
- [39] M. A. Bennett, A. K. Smith, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 233.
- [40] A. K. Singh, D. S. Pandey, Q. Xu, P. Braunstein, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *270*, 31.
- [41] B. Therrien, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 493.
- [42] G. S. Smith, B. Therrien, *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2011**, *40*, 10793.
- [43] G. Süß-Fink, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 2.
- [44] a) A. A. Nazarov, C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 251; b) G. Süß-Fink, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1673; c) L. E. H. Paul, B. Therrien, J. Furrer, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 1057.
- [45] C. S. Allardyce, P. J. Dyson, D. J. Ellis, S. L. Heath, *Chem. Commun.* **2001**, 1396.
- [46] R. E. Morris, R. E. Aird, P. del Socorro Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hughes, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D. I. Jodrell, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3616.
- [47] Z. Adhireksan, G. E. Davey, P. Campomanes, M. Groessler, C. M. Clavel, H. Yu, A. A. Nazarov, C. H. F. Yeo, W. H. Ang, P. Dröge, U. Rothlisberger, P. J. Dyson, C. A. Davey, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1.

- [48] C. Scolaro, A. Bergamo, L. Brescacin, R. Delfino, M. Cocchietto, G. Laurencyzy, T. J. Geldbach, G. Sava, P. J. Dyson, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4161.
- [49] R. E. Aird, J. Cummings, A. A. Ritchie, M. Muir, R. E. Morris, H. Chen, P. J. Sadler, D. I. Jodrell, *Brit. J. Cancer* **2002**, *86*, 1652.
- [50] a) M.-G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, R. E. Eichinger, N. Stolyarova, K. Severin, M. A. Jakupec, A. A. Nazarov, B. K. Keppler, *Organometallics* **2008**, *27*, 2405; b) M. G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, W. Kandioller, K. Severin, B. K. Keppler, *App. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 326.
- [51] M. Gras, B. Therrien, G. Süss-Fink, O. Zava, P. J. Dyson, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10305.
- [52] a) B. Therrien, W. H. Ang, F. Chérioux, L. Vieille-Petit, L. Juillerat-Jeanneret, G. Süss-Fink, P. J. Dyson, *J. Cluster Sci.* **2007**, *18*, 741; b) L. Vieille-Petit, B. Therrien, G. Süss-Fink, T. R. Ward, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, 117; c) B. Therrien, L. Vieille-Petit, G. Süss-Fink, Y. Sei, K. Yamaguchi, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2820.
- [53] a) J. K. Tunggal, D. S. M. Cowan, H. Shaikh, I. F. Tannock, *Am. Ass. Cancer Res.* **1999**, *5*, 1583; b) H. Maeda, J. Wu, T. Sawa, Y. Matsumura, K. Hori, *J. Controlled Release* **2000**, *65*, 271.
- [54] B. Therrien, *CrystEngComm* **2015**, *17*, 484-491.
- [55] G. Viault, D. Grée, S. Das, J. S. Yadav, R. Grée, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1233-1241.
- [56] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem Rev* **1995**, *95*, 2457.
- [57] a) A. Garci, A. A. Dobrov, T. Riedel, E. Orhan, P. J. Dyson, V. B. Arion, B. Therrien, *Organometallics* **2014**, *33*, 3813; b) A. Garci, J.-P. Mbakidi, V. Chaleix, V. Sol, E. Orhan, B. Therrien, *Organometallics* **2015**, *34*, 4138; c) M. L. Testa, E. Zaballos, R. J. Zaragoza, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9583.
- [58] L. Routaboul, P. Braunstein, J. Xiao, Z. Zhang, P. A. Dowben, G. Dalmas, V. Da Costa, O. Félix, G. Decher, L. G. Rosa, B. Doudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8494.
- [59] M. Manthey, S. Pyne, R. Truscott, *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 365.
- [60] Y. Lee, L. M. Sayre, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3096.
- [61] O. Siri, P. Braunstein, *Chem. Commun.* **2002**, 208.
- [62] R. Breslow, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1968**, *7*, 565.
- [63] P. Braunstein, O. Siri, J. P. Taquet, M. M. Rohmer, M. Benard, R. Welter, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12246.
- [64] O. Siri, P. Braunstein, M. M. Rohmer, M. Benard, R. Welter, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13793.
- [65] P. Braunstein, O. Siri, J. P. Taquet, Q. Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3817.
- [66] a) D. I. Hadaruga, *J. Agroaliment. Proc. Tec.* **2011**, *17*, 360; b) T. Oda, W. Wang, A. Fujita, M. Mochizuki, K. Ukai, M. Namikoshi, *J. Nat. Med.* **2007**, *61*, 434; c) S. Mahendran, S. Badami, S. Ravi, B. S. Thippeswamy, V. P. Veerapur, *Chem Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 913.
- [67] J. P. Taquet, O. Siri, P. Braunstein, R. Welter, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6944.
- [68] a) Q. Z. Yang, O. Siri, P. Braunstein, *Chem. Commun.* **2005**, 2660; b) Q. Z. Yang, O. Siri, P. Braunstein, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7237.
- [69] a) P. Braunstein, O. Siri, P. Steffanut, M. Winter, Q. Z. Yang, *Cr Chim* **2006**, *9*, 1493; b) Q. Z. Yang, A. Kermagoret, M. Agostinho, O. Siri, P. Braunstein, *Organometallics* **2006**, *25*, 5518; c) H. S. Das, A. K. Das, R. Pattacini, R.

Hubner, B. Sarkar, P. Braunstein, *Chem. Commun.* **2009**, 4387; d) A. Ghisolfi, A. Waldvogel, L. Routaboul, P. Braunstein, *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 5515.

CHAPITRE II :

FABRICATION D’UNE CAGE MOLECULAIRE ORGANOMETALLIQUE

En 2002, les premiers développements du zwitterion organique quinonoïde, benzoquinonemonoimine zwitterionique potentiellement antiaromatique,^[70] ont permis de mettre en évidence l’important potentiel de ces molécules comme ligands N,O-chélatant.^[71] Par la suite en 2004, Braunstein et al. ont démontré que ces zwitterions organiques étaient aussi d’excellents ligands N,O-bis chélatants.^[72] L’obtention d’une structure RX d’un complexe bimétallique (Pd) montre que le ligand possède deux systèmes électroniques délocalisés.^[72] Ses délocalisations des électrons π permettent d’assurer un bon transfert d’électrons entre les métaux de transition.^[72] Les exemples de complexes à partir de ces ligand N,O-Chélatants ne sont pas rares.^[73] Cependant, il existe très peu d’exemples de complexes dinucléaires de ruthénium. Le premier complexe de ruthénium **32** a été décrit en 2009 (Figure 14 à gauche). Ce complexe présente une intéressante propriété électrochimique.^[74] Ces travaux montrent que le zwitterion quinonoïde peut être coordonné sur le ruthénium (II). Plusieurs exemples de synthèse de complexes de ruthénium à partir de ligands N,O-chélate analogues aux zwitterions quinonoïdes ont été publiés.^[75] Ainsi, un complexe dinucléaire arène ruthénium **33** (Figure 14 à droite) a été synthétisé à partir du ligand 2,5-diolato *p*-benzoquinone diimine et le précurseur de *p*-cymène en 2011 par Sarkar.^[76]

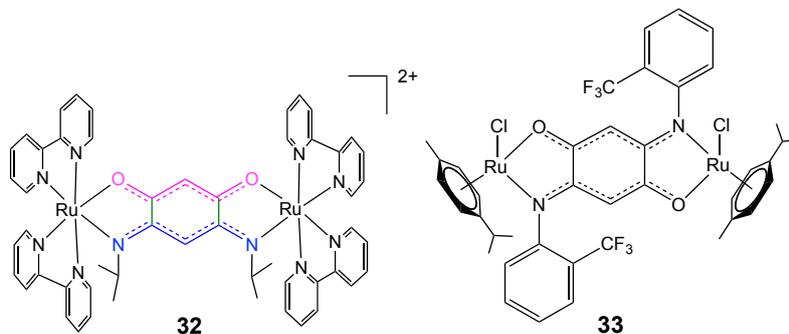


Figure 14 : Complexes dinucléaires de ruthénium

Ce chapitre de ma thèse représente le démarrage du projet de recherche et regroupe les premières synthèses et caractérisations des complexes arène ruthénium : le complexe dinucléaire, le métalla-prisme hexanucléaire et une système hôte-invité à partir du zwitterion organique quinonoïde. Par ailleurs, le comportement électrochimique de ces complexes a été étudié. En effet, le métalla-prisme est potentiellement un réservoir d’électrons.

Ce premier résultat a confirmé que la cage moléculaire organométallique à partir du zwitterion organique quinonoïde peut être réalisée par étapes.

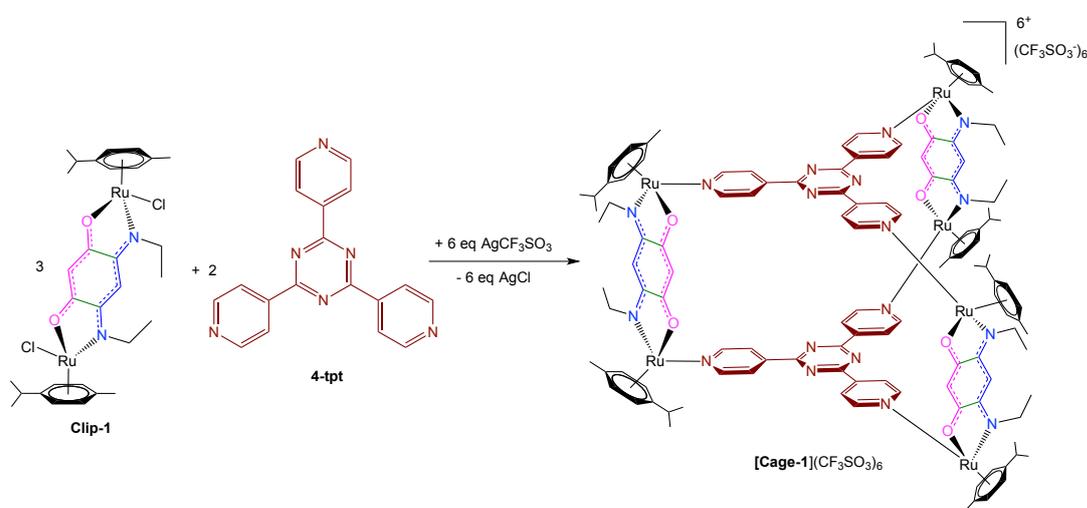


Schéma 18 : Synthèse du premier métalla-prisme hexanucléaire arène ruthénium

L’étude des propriétés électrochimiques des métalla-cages construites à partir de zwitterions quinonoïdes a été publiée dans un article du journal *Organometallics* et dont les références sont les suivantes : *Organometallics*, **2014**, 33 (18), pp 5043–5045.^[77] Il est reproduit ci-après. Dans cet article ainsi que dans le *supporting information*, toutes les expériences et les conclusions de cette étude ont été décrites.

Références :

- [1] a) W. M. Latimer, W. H. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 1419; b) I. E. Dzyaloshinskii, E. M. Lifshitz, P. P. Lev, *Soviet Physics Uspekhi* **1961**, *4*, 153; c) G. Pannetier, *Chimie Generale; Atomistique et Liaisons Chimiques (General Chemistry; Atomistics and Chemical Bonds)*. 2nd ed, Masson., **1966**; d) A. C. Legon, D. J. Millen, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 467; e) F. L. Leite, C. C. Bueno, A. L. Da Róz, E. C. Ziemath, O. N. Oliveira, *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 12773.
- [2] D. J. Cram, J. M. Cram, *Science* **1974**, *183*, 803.
- [3] P. Ehrlich, *Studies on Immunity*, Wiley, New York, **1906**.
- [4] E. Fischer, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985.
- [5] J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 871.
- [6] a) M. W. Hosseini, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 749; b) S. Boudon, A. Decian, J. Fischer, M. W. Hosseini, J. M. Lehn, G. Wipff, *J. Coord. Chem.* **1991**, *23*, 113.
- [7] a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495; b) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.
- [8] a) B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2885; b) B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2889.
- [9] J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5826.
- [10] D. J. Cram, *Science* **1983**, *219*, 1177.
- [11] R. Chakrabarty, P. S. Mukherjee, P. J. Stang, *Chem Rev* **2011**, *111*, 6810.
- [12] M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5645.
- [13] M. Fujita, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 417.
- [14] P. J. Stang, B. Olenyuk, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 502.
- [15] a) B. Gole, A. K. Bar, P. S. Mukherjee, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12137; b) K. K. Kartha, A. Sandeep, V. K. Praveen, A. Ajayaghosh, *Chem. Record* **2015**, *15*, 252.
- [16] a) M. Yoshizawa, M. Fujita, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1107; b) S. Zarra, D. M. Wood, D. A. Roberts, J. R. Nitschke, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 419.
- [17] K. Acharyya, P. S. Mukherjee, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6823.
- [18] a) T. R. Cook, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7001; b) K. Kim, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 603.
- [19] a) W. H. Ang, P. J. Dyson, *Eur J Inorg Chem* **2006**, 4003; b) P. Govender, N. C. Antonels, J. Mattsson, A. K. Renfrew, P. J. Dyson, J. R. Moss, B. Therrien, G. S. Smith, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3470; c) C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 391.
- [20] H. Yan, G. Süss-Fink, A. Neels, H. Stoeckli-Evans, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 4345.
- [21] a) B. Therrien, *Eur J Inorg Chem* **2009**, 2009, 2445; b) T. R. Cook, V. Vajpayee, M. H. Lee, P. J. Stang, K. W. Chi, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2464; c) A. Mishra, S. C. Kang, K. W. Chi, *Eur J Inorg Chem* **2013**, 2013, 5222.
- [22] a) J. Freudenreich, J. Furrer, G. Süss-Fink, B. Therrien, *Organometallics* **2011**, *30*, 942; b) J. Freudenreich, C. Dalvit, G. Süss-Fink, B. Therrien, *Organometallics* **2013**, *32*, 3018.
- [23] B. Therrien, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8378.
- [24] a) N. Ahmad, H. A. Younus, A. H. Chughtai, F. Verpoort, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 9; b) J. Králová, Z. k. Kejík, T. s. Bříza, P. Poučková, A. Král, P. Martásek, V. r. Král, *J. Med. Chem.* **2009**, *53*, 128; c) C. L. Waite, C. M. Roth *Crit. Rev. Biomed. Eng.* **2012**, *40*, 21.

- [25] Y. Matsumura, H. Maeda, *Cancer Res* **1986**, *46*, 6387.
- [26] a) B. Therrien, G. Süß-Fink, P. Govindaswamy, A. K. Renfrew, P. J. Dyson, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2008**, *47*, 3773; b) J. Mattsson, O. Zava, A. K. Renfrew, Y. Sei, K. Yamaguchi, P. J. Dyson, B. Therrien, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8248.
- [27] M. J. Clarke, S. Bitler, D. Rennert, M. Buchbinder, A. D. Kelman, *J. Inorg. Biochem.* **1980**, *12*, 79.
- [28] a) P. Vaupel, *Microvas. Res.* **1977**, *13*, 399; b) M. J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *236*, 209.
- [29] S. Leijen, S. A. Burgers, P. Baas, D. Pluim, M. Tibben, E. van Werkhoven, E. Alessio, G. Sava, J. H. Beijnen, J. H. M. Schellens, *Invest. New Drugs* **2015**, *33*, 201.
- [30] a) C. G. Hartinger, M. A. Jakupec, S. Zorbas-Seifried, M. Groessl, A. Egger, W. Berger, H. Zorbas, P. J. Dyson, B. K. Keppler, *Chem. Biodivers.* **2008**, *5*, 2140; b) R. Trondl, P. Heffeter, C. R. Kowol, M. A. Jakupec, W. Berger, B. K. Keppler, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2925.
- [31] V. N. Pitchkov, *Platinum Met. Rev.* **1996**, *40*, 181.
- [32] Z. J. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1513.
- [33] a) M. A. Bennett, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 225; b) D. D. Pathak, A. T. Hutton, J. Hyde, A. Walkden, C. White, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 188; c) T. Shibusaki, N. Komine, M. Hirano, S. Komiya, *Organometallics* **2006**, *25*, 523.
- [34] M. I. Bruce, in *Comprehensive Organometallic Chemistry II* (Eds.: F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Elsevier, Oxford, **1995**, p. 291.
- [35] W. D. Harman, *Chem Rev* **1997**, *97*, 1953.
- [36] G. Winkhaus, H. Singer, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *7*, 487.
- [37] E. O. Fischer, R. Böttcher, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1957**, *291*, 305.
- [38] R. A. Zelonka, M. C. Baird, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3063.
- [39] M. A. Bennett, A. K. Smith, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 233.
- [40] A. K. Singh, D. S. Pandey, Q. Xu, P. Braunstein, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *270*, 31.
- [41] B. Therrien, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 493.
- [42] G. S. Smith, B. Therrien, *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2011**, *40*, 10793.
- [43] G. Süß-Fink, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 2.
- [44] a) A. A. Nazarov, C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 251; b) G. Süß-Fink, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1673; c) L. E. H. Paul, B. Therrien, J. Furrer, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 1057.
- [45] C. S. Allardyce, P. J. Dyson, D. J. Ellis, S. L. Heath, *Chem. Commun.* **2001**, 1396.
- [46] R. E. Morris, R. E. Aird, P. del Socorro Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hughes, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D. I. Jodrell, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3616.
- [47] Z. Adhiksan, G. E. Davey, P. Campomanes, M. Groessl, C. M. Clavel, H. Yu, A. A. Nazarov, C. H. F. Yeo, W. H. Ang, P. Dröge, U. Rothlisberger, P. J. Dyson, C. A. Davey, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1.
- [48] C. Scolaro, A. Bergamo, L. Brescacin, R. Delfino, M. Cocchietto, G. Laurency, T. J. Geldbach, G. Sava, P. J. Dyson, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4161.
- [49] R. E. Aird, J. Cummings, A. A. Ritchie, M. Muir, R. E. Morris, H. Chen, P. J. Sadler, D. I. Jodrell, *Brit. J. Cancer* **2002**, *86*, 1652.
- [50] a) M.-G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, R. E. Eichinger, N. Stolyarova, K. Severin, M. A. Jakupec, A. A. Nazarov, B. K. Keppler, *Organometallics* **2008**, *27*, 2405; b) M. G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, W. Kandioller, K. Severin, B. K. Keppler, *App. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 326.

- [51] M. Gras, B. Therrien, G. Süss-Fink, O. Zava, P. J. Dyson, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10305.
- [52] a) B. Therrien, W. H. Ang, F. Chérioux, L. Vieille-Petit, L. Juillerat-Jeanneret, G. Süss-Fink, P. J. Dyson, *J. Cluster Sci.* **2007**, 18, 741; b) L. Vieille-Petit, B. Therrien, G. Süss-Fink, T. R. Ward, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 684, 117; c) B. Therrien, L. Vieille-Petit, G. Süss-Fink, Y. Sei, K. Yamaguchi, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2820.
- [53] a) J. K. Tunggal, D. S. M. Cowan, H. Shaikh, I. F. Tannock, *Am. Ass. Cancer Res.* **1999**, 5, 1583; b) H. Maeda, J. Wu, T. Sawa, Y. Matsumura, K. Hori, *J. Controlled Release* **2000**, 65, 271.
- [54] B. Therrien, *CrystEngComm* **2015**, 17, 484-491.
- [55] G. Viault, D. Grée, S. Das, J. S. Yadav, R. Grée, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 1233-1241.
- [56] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem Rev* **1995**, 95, 2457.
- [57] a) A. Garci, A. A. Dobrov, T. Riedel, E. Orhan, P. J. Dyson, V. B. Arion, B. Therrien, *Organometallics* **2014**, 33, 3813; b) A. Garci, J.-P. Mbakidi, V. Chaleix, V. Sol, E. Orhan, B. Therrien, *Organometallics* **2015**, 34, 4138; c) M. L. Testa, E. Zaballos, R. J. Zaragoza, *Tetrahedron* **2012**, 68, 9583.
- [58] L. Routaboul, P. Braunstein, J. Xiao, Z. Zhang, P. A. Dowben, G. Dalmas, V. Da Costa, O. Félix, G. Decher, L. G. Rosa, B. Doudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8494.
- [59] M. Manthey, S. Pyne, R. Truscott, *Aust. J. Chem.* **1989**, 42, 365.
- [60] Y. Lee, L. M. Sayre, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3096.
- [61] O. Siri, P. Braunstein, *Chem. Commun.* **2002**, 208.
- [62] R. Breslow, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1968**, 7, 565.
- [63] P. Braunstein, O. Siri, J. P. Taquet, M. M. Rohmer, M. Benard, R. Welter, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12246.
- [64] O. Siri, P. Braunstein, M. M. Rohmer, M. Benard, R. Welter, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13793.
- [65] P. Braunstein, O. Siri, J. P. Taquet, Q. Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3817.
- [66] a) D. I. Hadaruga, *J. Agroaliment. Proc Tec.* **2011**, 17, 360; b) T. Oda, W. Wang, A. Fujita, M. Mochizuki, K. Ukai, M. Namikoshi, *J. Nat. Med.* **2007**, 61, 434; c) S. Mahendran, S. Badami, S. Ravi, B. S. Thippeswamy, V. P. Veerapur, *Chem Pharm. Bull.* **2011**, 59, 913.
- [67] J. P. Taquet, O. Siri, P. Braunstein, R. Welter, *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 6944.
- [68] a) Q. Z. Yang, O. Siri, P. Braunstein, *Chem. Commun.* **2005**, 2660; b) Q. Z. Yang, O. Siri, P. Braunstein, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7237.
- [69] a) P. Braunstein, O. Siri, P. Steffanut, M. Winter, Q. Z. Yang, *Cr Chim* **2006**, 9, 1493; b) Q. Z. Yang, A. Kermagoret, M. Agostinho, O. Siri, P. Braunstein, *Organometallics* **2006**, 25, 5518; c) H. S. Das, A. K. Das, R. Pattacini, R. Hubner, B. Sarkar, P. Braunstein, *Chem. Commun.* **2009**, 4387; d) A. Ghisolfi, A. Waldvogel, L. Routaboul, P. Braunstein, *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 5515.
- [70] a) O. Siri, P. Braunstein, *Chemical Communications* **2002**, 208-209; b) P. Braunstein, O. Siri, J. P. Taquet, M. M. Rohmer, M. Benard, R. Welter, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125, 12246-12256.
- [71] B. Sarkar, D. Schweinfurth, N. Deibel, F. Weisser, *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, 293–294, 250-262.
- [72] J. P. Taquet, O. Siri, P. Braunstein, R. Welter, *Inorg Chem* **2004**, 43, 6944-6953.
- [73] a) Q. Z. Yang, O. Siri, P. Braunstein, *Chem-Eur J* **2005**, 11, 7237-7246; b) P. Braunstein, O. Siri, P. Steffanut, M. Winter, Q. Z. Yang, *Cr Chim* **2006**, 9, 1493-1499;

- c) Q. Z. Yang, A. Kermagoret, M. Agostinho, O. Siri, P. Braunstein, *Organometallics* **2006**, *25*, 5518-5527; d) A. Ghisolfi, A. Waldvogel, L. Routaboul, P. Braunstein, *Inorg Chem* **2014**, *53*, 5515-5526.
- [74] H. S. Das, A. K. Das, R. Pattacini, R. Hubner, B. Sarkar, P. Braunstein, *Chemical Communications* **2009**, 4387-4389.
- [75] a) Y. K. Yan, M. Melchart, A. Habtemariam, P. J. Sadler, *Chemical Communications* **2005**, 4764-4776; b) N. P. E. Barry, F. Edafe, B. Therrien, *Dalton Transactions* **2011**, *40*, 7172-7180; c) A. Garci, A. A. Dobrov, T. Riedel, E. Orhan, P. J. Dyson, V. B. Arion, B. Therrien, *Organometallics* **2014**, *33*, 3813-3822.
- [76] D. Schweinfurth, H. S. Das, F. Weisser, D. Bubrin, B. Sarkar, *Inorganic Chemistry* **2011**, *50*, 1150-1159.
- [77] M. Yuan, F. Weisser, B. Sarkar, A. Garci, P. Braunstein, L. Routaboul, B. Therrien, *Organometallics* **2014**, *33*, 5043-5045.

Article: Synthesis and Electrochemical Behaviour of a Zwitterion-Bridged Metalla-Cage

Synthesis and Electrochemical Behavior of a Zwitterion-Bridged Metalla-Cage

Minghui Yuan,^{†,‡} Fritz Weisser,[§] Biprajit Sarkar,[§] Amine Garci,[†] Pierre Braunstein,^{*,‡} Lucie Routaboul,^{*,‡} and Bruno Therrien^{*,†}

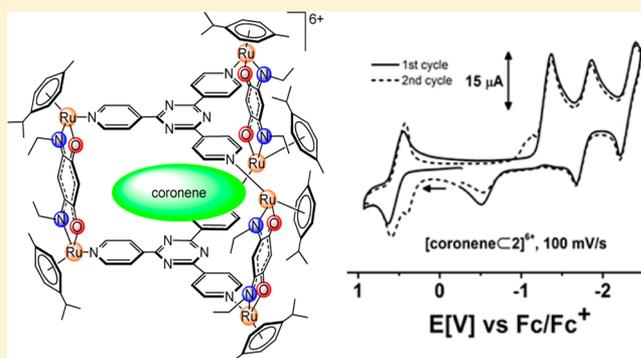
[†]Institut de Chimie, Université de Neuchâtel, 51 Avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel, Switzerland

[‡]Laboratoire de Chimie de Coordination, Institut de Chimie (UMR 7177 CNRS), Université de Strasbourg, 4 rue Blaise Pascal, F-67081 Strasbourg Cédex, France

[§]Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin, Fabeckstraße 34-36, D-14195 Berlin, Germany

Supporting Information

ABSTRACT: The electrochemical behavior of a dinuclear arene ruthenium complex containing a zwitterionic bridging ligand and of a hexacationic metalla-prism obtained from the assembly of three dinuclear zwitterion-bridged units and two tridentate panels has been investigated. The encapsulation of coronene in the hydrophobic cavity of the metalla-prism stabilizes the assembly and subsequently modifies the redox potentials of the hexanuclear metalla-prism.

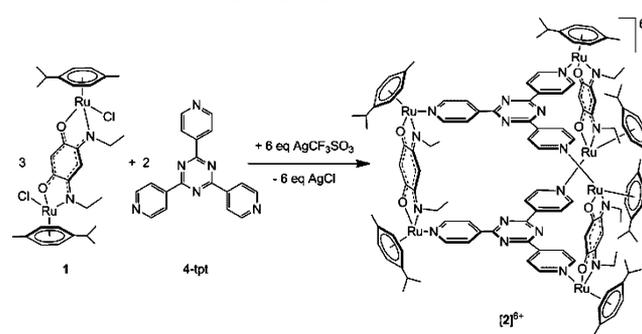


The coordination-driven strategy to generate metalla-assemblies is now well established. Initially dominated by square-planar metal centers,¹ nowadays tetrahedral and octahedral metal centers are also extensively used.² The shift from square-planar (four coordination sites) to octahedral geometry (six coordination sites) and the utilization of other metal centers have allowed the introduction of new ligands, thus increasing the functionality potential of metalla-assemblies. Among these ligands, zwitterionic quinonoid ligands are particularly attractive.³ The redox activity of zwitterion ligands is quite remarkable, due to the electronic nature of these molecules.⁴ Herein, we present the first dinuclear arene ruthenium complex bridged by a zwitterionic quinonoid ligand, (*p*-cymene)₂Ru₂Cl₂L (**1**; LH₂ = (6*Z*)-4-(ethylamino)-6-(ethylimino)-3-oxocyclohexa-1,4-dien-1-olate). Furthermore, this neutral dinuclear complex forms in the presence of silver triflate and 2,4,6-tris(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazine (4-tpt) a cationic metalla-prism of the general formula [(*p*-cymene)₆Ru₆L₃(4-tpt)₂](CF₃SO₃)₆ ([**2**](CF₃SO₃)₆) (see Scheme 1).

Metalla-prism [**2**]⁶⁺ possesses a cavity large enough to accommodate guest molecules, and upon addition of coronene during the formation of metalla-prism [**2**](CF₃SO₃)₆ from **1** and 4-tpt, the filled metalla-prism [coroneneC**2**](CF₃SO₃)₆ is obtained in very good yield (75%).

The formation of metalla-prism [**2**]⁶⁺ and the carceplex system [coroneneC**2**]⁶⁺ can easily be monitored by ¹H NMR spectroscopy. In [**2**]⁶⁺, the four diastereotopic aromatic protons of the *p*-cymene ligands are shifted downfield by ~0.4 ppm in

Scheme 1. Synthesis of Metalla-Prism [2**]⁶⁺ from **1** and 4-tpt in the Presence of AgCF₃SO₃**



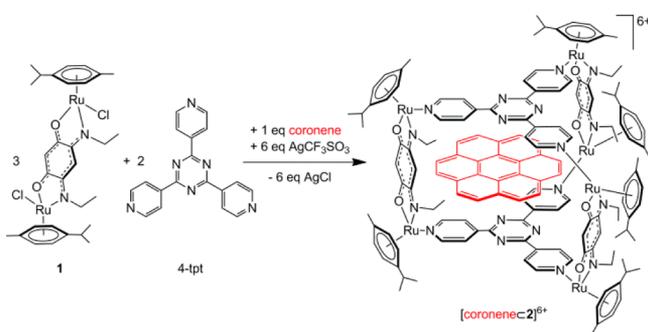
comparison to those of **1** (Figures S1 and S2, Supporting Information). However, the C–H protons of the bridging zwitterionic ligand (δ 5.77 and 5.01 ppm) are slightly shifted upfield by 0.04 ppm upon formation of [**2**]⁶⁺, while the same C–H protons are strongly shifted downfield (δ 6.39 and 5.61 ppm) when coronene is trapped in the cavity (Figure S3, Supporting Information). The encapsulation of coronene in the cavity of [**2**]⁶⁺ is further confirmed by diffusion-ordered NMR spectroscopy (DOSY). Indeed, the singlet associated with

Special Issue: Organometallic Electrochemistry

Received: February 12, 2014

Published: May 12, 2014

Scheme 2. Synthesis of [coroneneC2]⁶⁺ from 1, 4-tpt, and Coronene in the Presence of AgCF₃SO₃

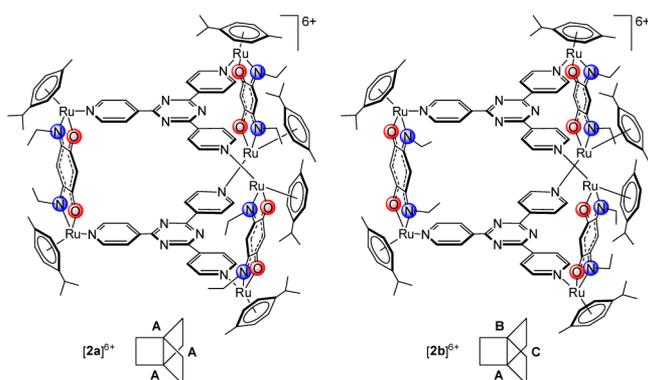


coronene clearly diffuses with the signals associated with the metalla-cage (Figure S4, Supporting Information), thus corroborating the entrapment of coronene in the hydrophobic cavity of [2]⁶⁺. Electrospray ionization mass spectrometry also supports the suggested structures of 1, [2](CF₃SO₃)₆, and [coroneneC2](CF₃SO₃)₆ (Figures S5–S7, Supporting Information). A peak corresponding to [1 – Cl]⁺ at *m/z* 699.1 is observed for 1, while for the metalla-prism [2]⁶⁺, the peak corresponding to the intact metalla-prism [2 + 4 CF₃SO₃]²⁺ is observed at *m/z* 1605.2. Similarly, the peak corresponding to [2 + coronene + 4 CF₃SO₃]²⁺ at *m/z* 1754.7 is observed in the ESI-MS spectrum of [coroneneC2](CF₃SO₃)₆. Peaks associated with fragments of the metalla-cages are also observed in the ESI-MS spectra of [2](CF₃SO₃)₆ and [coroneneC2](CF₃SO₃)₆.

The presence of three zwitterionic bridges in the metalla-prism [2]⁶⁺ can potentially give rise to two isomers. The first is a symmetrical isomer [2a]⁶⁺ in which the *N,N'*-diethyl edge of the zwitterionic ligands always faces the *O,O'* edge of the neighboring zwitterionic bridging unit, while in the unsymmetrical isomer [2b]⁶⁺, two *N,N'*-diethyl edges are facing each other and the remaining *N,N'*-diethyl edge is facing an *O,O'* edge, thus generating an unsymmetrical metalla-prism with three nonequivalent segments (Scheme 3). Although the presence of these two isomers (2a,b) is suggested by the broadness of several ¹H NMR signals, it could not be unambiguously confirmed.

Preliminary electrochemical investigations were carried out on the dinuclear complex 1 and the metalla-prisms [2]⁶⁺ and

Scheme 3. Schematic Representations of the Symmetrical Isomer [2a]⁶⁺ (Left) and the Unsymmetrical Isomer [2b]⁶⁺ (Right) Including the Identification of Their Respective Trigonal Segments



[coroneneC2]⁶⁺. Complex 1 displays an oxidation step at 0.27 V and a reduction step at –1.83 V, both of which are irreversible on the electrochemical time scale (Figure 1). A

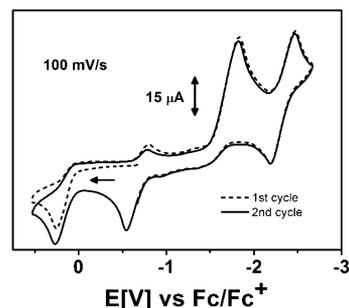


Figure 1. Cyclic voltammogram of 1 in THF/0.1 M Bu₄NPF₆ at 298 K.

further quasi-reversible reduction step is observed at –2.33 V. The current height of the rereduction peak associated with the first oxidation increases at faster scan rates (Figure S8, Supporting Information) and at lower temperatures (Figure S9, Supporting Information). A further rereduction peak associated with the first oxidation step is observed at –0.8 V. The first reduction peak remains electrochemically irreversible even at faster scan rates, and a shifted reoxidation peak is observed at –0.5 V (Figure 1 and Figure S10 (Supporting Information)). For the quasi-reversible second reduction step at –2.33 V, the peak currents for the anodic and cathodic waves are similar, but the separation between the two waves is large and increases with increasing scan rates (Figure 1 and Figure S11 (Supporting Information)). Using a modified Baranski method,⁵ the numbers of electrons transferred were estimated, using the two different standards ferrocene and *p*-benzoquinone, to be 1 for the oxidation step, 3 for the first reduction step, and 2 for the second reduction step. UV–vis–NIR spectroelectrochemistry was used to monitor the chemical reversibility of the redox steps. These results showed the first oxidation as well as the first and the second reduction steps to be chemically reversible, as judged by the regeneration of the initial UV–vis–NIR spectrum of 1 to about 90% on scanning the potential back (Figures S12 and S13, Supporting Information). The spectroelectrochemical results thus point to an EC (electron transfer, chemical reaction) or a more complex mechanism.

The metalla-prisms [2]⁶⁺ and [coroneneC2]⁶⁺ display redox responses that have strong similarities to those of 1 (Figure 2), albeit with potentials that are positively shifted in comparison to those of 1 (Table S1, Supporting Information). This can be

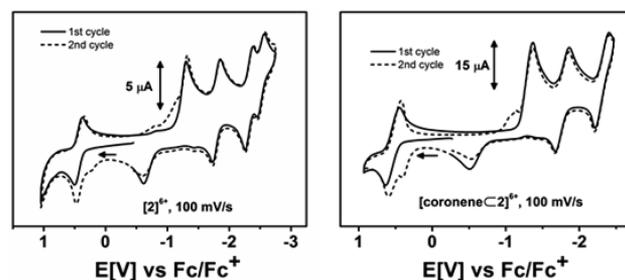


Figure 2. Cyclic voltammograms of [2]⁶⁺ and [coroneneC2]⁶⁺ in THF/0.1 M Bu₄NPF₆ at 298 K.

explained by the π -accepting nature of the 4-tpt ligand present in the metalla-prisms. Additionally, metalla-prisms $[2]^{6+}$ and $[\text{coroneneC}2]^{6+}$ show two further reduction waves at higher negative potentials (Figure 2). The differences in potentials between the oxidation and the first and second reduction peaks are similar in **1**, $[2]^{6+}$, and $[\text{coroneneC}2]^{6+}$. These data strongly point to the oxidation and the first two reduction processes in $[2]^{6+}$ and $[\text{coroneneC}2]^{6+}$ taking place within the $\{\text{Ru}(\text{L}^{2-})\text{Ru}\}$ units. The third and the fourth reduction steps are likely 4-tpt based. For $[2]^{6+}$ and $[\text{coroneneC}2]^{6+}$ the numbers of electrons transferred are 3 for the oxidation, 9 for the first reduction, and 6 for the second reduction. The oxidation step for the metalla-prisms is electrochemically more reversible than for **1**. However, for $[2]^{6+}$ the currents of both the forward and back processes decrease after several cycles, whereas for $[\text{coroneneC}2]^{6+}$ they remain stable. Thus, the guest molecule is seen to impart additional stability to the prism and makes it more stable toward redox reactions.

In conclusion, we have presented here the synthesis and characterization of the dinuclear complex **1**, the first example of the corresponding metalla-prism $[2]^{6+}$, and the carceplex system $[\text{coroneneC}2]^{6+}$, all with zwitterionic redox-active ligands. Preliminary electrochemical investigations reveal the potential of the metalla-prisms to act as multielectron reservoirs and the ability of guest molecules to provide redox stability to the metalla-prisms. Even though the Baranski method has been used for determining the electron count in these systems, this method has certain limitations for complicated redox systems. Future work will focus in dealing with this issue. Details of the spectroscopic signatures of the various redox states, their corresponding electronic structures, and the involved redox mechanisms will be reported in the near future.

■ ASSOCIATED CONTENT

■ Supporting Information

General remarks and details of the synthesis of **1**, metalla-prism $[2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_6$, and $[\text{coroneneC}2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_6$ along with their corresponding ^1H NMR, DOSY, and ESI mass spectra, cyclic voltammograms, electrochemical potentials, and UV-vis-NIR spectra. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail for P.B.: braunstein@unistra.fr.

*E-mail for L.R.: lroutaboul@unistra.fr.

*E-mail for B.T.: bruno.therrien@unine.ch.

Author Contributions

The manuscript was written through contributions of all authors, and all authors have given approval to the final version of this manuscript.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This paper is dedicated to Prof. Barry Lever (Toronto) for his outstanding contributions to chemistry, and coordination chemistry in particular. We are grateful to the CNRS (L.R. and P.B.), the Ministère de la Recherche (Paris), the Université de Strasbourg and the Région Alsace (Ph.D. grant to M.Y.) for financial support. The Fonds der Chemischen Industrie (FCI) is kindly acknowledged (F.W. and B.S.) for the financial

support of this project. Financial support of this work by the Swiss National Science Foundation (A.G.) and the University of Neuchâtel (M.Y.) and a generous loan of ruthenium(III) chloride hydrate from the Johnson Matthey Research Centre are gratefully acknowledged.

■ REFERENCES

- (1) (a) Fujita, M. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 53–61. (b) Leininger, S.; Olenyuk, B.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 853–908. (c) Fujita, M.; Tominaga, M.; Hori, A.; Therrien, B. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 371–380. (d) You, C.-C.; Hippus, C.; Gruene, M.; Wuerthner, F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7510–7519. (e) Northrop, B. H.; Gloeckner, A.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1787–1794. (f) Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810–6918. (g) Vajpayee, V.; Kim, H.; Mishra, A.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J.; Lee, M. H.; Kim, H. K.; Chi, K.-W. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 3112–3115. (h) Vajpayee, V.; Song, Y. H.; Jung, Y. J.; Kang, S. C.; Kim, H.; Kim, I. S.; Wang, M.; Cook, T. R.; Stang, P. J.; Chi, K.-W. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 3046–3052.
- (2) (a) Lee, S. J.; Hupp, J. T. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1710–1723. (b) Therrien, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 2445–2453. (c) Han, Y.-F.; Li, H.; Zheng, Z.-F.; Jin, G.-X. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1243–1250. (d) Hall, B. R.; Adams, H.; Ward, M. D. *Supramol. Chem.* **2012**, *24*, 499–507. (e) Ward, M. D.; Raithby, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1619–1636. (f) Smulders, M. M. J.; Riddell, I. A.; Browne, C.; Nitschke, J. R. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1728–1754. (g) Singh, A. K.; Pandey, D. S.; Xu, Q.; Braunstein, P. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *270*–271, 31–56.
- (3) (a) Braunstein, P.; Siri, O.; Taquet, J.-P.; Rohmer, M.-M.; Bénard, M.; Welter, R. J. *Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12246–12256. (b) Taquet, J.-P.; Siri, O.; Braunstein, P.; Welter, R. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6944–6953. (c) Yang, Q.-Z.; Siri, O.; Braunstein, P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7237–7246. (d) Yang, Q.-Z.; Kermagoret, A.; Agostinho, M.; Siri, O.; Braunstein, P. *Organometallics* **2006**, *25*, 5518–5527. (e) Braunstein, P.; Siri, O.; Steffanut, P.; Winter, M.; Yang, Q.-Z. *C. R. Chim.* **2006**, *9*, 1493–1499. (f) Routaboul, L.; Braunstein, P.; Xiao, J.; Zhang, Z.; Dowben, P. A.; Dalmas, G.; Da Costa, V.; Felix, O.; Decher, G.; Rosa, L. G.; Doudin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8494–8506. (g) Kunkel, D. A.; Simpson, S.; Nitz, J.; Rojas, G. A.; Zurek, E.; Routaboul, L.; Doudin, B.; Braunstein, P.; Dowben, P. A.; Enders, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7143–7145. (h) Simpson, S.; Kunkel, D. A.; Hooper, J.; Nitz, J.; Dowben, P. A.; Routaboul, L.; Braunstein, P.; Doudin, B.; Enders, A.; Zurek, E. *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 16406–16415.
- (4) (a) Braunstein, P.; Bubrin, D.; Sarkar, B. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2534–2540. (b) Das, H. S.; Das, A. K.; Pattacini, R.; Huebner, R.; Sarkar, B.; Braunstein, P. *Chem. Commun.* **2009**, 4387–4389. (c) Paretzki, A.; Pattacini, R.; Huebner, R.; Braunstein, P.; Sarkar, B. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1497–1499. (d) Deibel, N.; Schweinfurth, D.; Huebner, R.; Braunstein, P.; Sarkar, B. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 431–436. (e) Hohloch, S.; Braunstein, P.; Sarkar, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 546–553. (f) Deibel, N.; Hohloch, S.; Sommer, M. G.; Schweinfurth, D.; Ehret, F.; Braunstein, P.; Sarkar, B. *Organometallics* **2013**, *32*, 7366–7375.
- (5) Baranski, A. S.; Fawcett, W. R.; Gilbert, C. M. *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 166–170.

Supporting Information for

Synthesis and Electrochemical Behavior of a Zwitterion-Bridged Metalla-Cage

Minghui Yuan,^{†,‡} Amine Garci,[†] Fritz Weisser,[§] Biprajit Sarkar,[§] Pierre Braunstein,^{*,‡} Lucie Routaboul,^{*,‡} and Bruno Therrien^{*,†}

[†]Institut de Chimie, Université de Neuchâtel, 51 Avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel, Switzerland

[‡]Laboratoire de Chimie de Coordination, Institut de Chimie (UMR 7177 CNRS), Université de Strasbourg, 4 rue Blaise Pas-cal, F-67081 Strasbourg Cédex, France

[§]Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin, Fabeckstraße 34-36, D-14195 Berlin, Germany

Table of Contents

Contents	Page
General Remarks	3
Synthesis of compounds	3
Synthesis of (<i>p</i> -cymene) ₂ Ru ₂ Cl ₂ L (1)	3
Synthesis of [(<i>p</i> -cymene) ₆ Ru ₆ L ₃ (4-tpt) ₂](CF ₃ SO ₃) ₆ ([2] (CF ₃ SO ₃) ₆)	4
Synthesis of [coronene⊂(<i>p</i> -cymene) ₆ Ru ₆ L ₃ (4-tpt) ₂](CF ₃ SO ₃) ₆ ([coronene⊂ 2](CF ₃ SO ₃) ₆)	5
NMR and ESI-MS spectra	6
Figure S1. ¹ H NMR spectrum of 1	6
Figure S2. ¹ H NMR spectrum of [2] (CF ₃ SO ₃) ₆	6

Figure S3. ^1H NMR spectrum of $[\text{coronene}\text{C}2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_6$	7
Figure S4. DOSY NMR spectra (CD_2Cl_2 at 298 K) of free coronene, $[2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_6$ and $[\text{coronene}\text{C}2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_6$	8
Figure S5. ESI-MS spectrum of 1	8
Figure S6. ESI-MS spectrum of $[2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_6$	8
Figure S7. ESI-MS spectrum of $[\text{coronene}\text{C}2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_6$	9
Electrochemistry	9
Instrumentation	9
Figure S8. Scan rate dependence of the oxidation and of the corresponding re-reduction peaks of 1 in THF / 0.1 M Bu_4NPF_6 at 298 K	10
Figure S9. Cyclic voltammogram of 1 (anodic part) in THF / 0.1 M Bu_4NPF_6 at two different temperatures	10
Figure S10. Cyclic voltammogram of 1 (first reduction and corresponding re-oxidation only) in THF / 0.1 M Bu_4NPF_6 at 298 K.	11
Figure S11. Cyclic voltammogram of 1 in THF / 0.1 M Bu_4NPF_6 at 298 K showing the two reductions and the corresponding re-oxidation peaks.	11
Figure S12. UV-vis-NIR spectrum of 1 before and after the first oxidation and corresponding re-reduction steps in THF / 0.1 M Bu_4NPF_6 at 298 K.	12
Table S1. Electrochemical potentials from cyclic voltammetry	12
Figure S13. UV-vis-NIR spectrum of 1 before and after the first (top) and the second (below) reduction and the corresponding re-oxidation steps.	13
References	13

General Remarks.

(6Z)-4-(ethylamino)-6-(ethyliminio)-3-oxocyclohexa-1,4-dien-1-olate¹ (LH₂), [Ru₂(*p*-cymene)₂(μ-Cl)₂Cl₂]² and 2,4,6-tris(pyridine-4-yl)-1,3,5-triazine (4-tpt)³ were prepared according to published methods, and all other reagents were commercially available (Sigma-Aldrich, TCI Europe) and used as received. The ¹H and ¹³C{¹H} spectra were recorded on a Bruker AvanceII 400 spectrometer by using the residual protonated solvent as an internal standard, the ¹H 2D DOSY NMR spectrum was recorded on a Bruker AvanceIII 600 spectrometer (University of Strasbourg, Strasbourg, France). Chemical shifts were found in δ units, in parts per million (ppm) relative to the singlet at δ = 7.26 for CHCl₃ and δ = 5.34 for CH₂Cl₂. The splitting was designated as s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; Infrared spectra were recorded as KBr pellets on a Perkin-Elmer FTIR 1720 X spectrometer. Elemental analyses were performed by the Mikroelementarisches Laboratorium, ETH Zürich (Zürich, Switzerland). Electrospray ionization mass spectra were recorded in positive-ion mode with a Bruker FTMS 4.7T BioAPEX II mass spectrometer (University of Fribourg, Fribourg, Switzerland). UV-Visible absorption spectra were recorded on a Perkin Elmer UV/Vis spectrophotometer Lambda 24 (10⁻⁵ M in MeOH) by using precision cells made of quartz (1 cm).

Synthesis of compounds

Synthesis of (*p*-cymene)₂Ru₂Cl₂L (1)

The (6Z)-4-(ethylamino)-6-(ethyliminio)-3-oxocyclohexa-1,4-dien-1-olate (LH₂) (64 mg, 0.326 mmol) was dissolved in dry methanol (20 mL), and then anhydrous sodium acetate (80 mg, 0.978 mmol, 3 equiv) and [Ru₂(*p*-cymene)₂(μ-Cl)₂Cl₂] (200 mg, 0.326 mmol, 1 equiv) were added to this solution under N₂. The solution was stirred for 16 h at 85 °C in the presence of N₂. After cooling to room temperature, the solution was evaporated under reduced pressure. The residue was taken up in dichloromethane and water. The organic phase was dried over magnesium sulfate, and filtered through Celite. The solution was concentrated under reduced pressure and addition of pentane yielded complex **1** as a green solid (174 mg, 73%). UV-Visible (1.0 x 10⁻⁵ M, MeOH): λ_{max} 494 nm (ε = 15 125 L·mol⁻¹·cm⁻¹); IR: ν (cm⁻¹) 2964 (w, CH_{*p*-cym}), 1509 (s, C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.77 (s, 1H, CH₂···C···O), 5.46 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 2H, CH_{*p*-cym}), 5.42 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 2H, CH_{*p*-cym}), 5.34 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 2H, CH_{*p*-cym}), 5.20 (d, ³J_{HH} =

6.0 Hz, 2H, CH_{p-cym}), 5.01 (s, 1H, CH...C...N), 3.96 (m, 4H, CH₂CH₃), 2.79 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 2.19 (s, 6H, CH₃), 1.36 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 6H, CH₃CH₂), 1.25 (d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 1.21 (d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 6H, (CH₃)₂CH); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 189.1 (2C, C...O), 159.2 (2C, C...N), 103.3 (1C, CH...C...O), 101.9 (2C, C_{p-cym}), 96.0 (2C, C_{p-cym}), 83.2 (1C, CH...C...N), 83.1 (2C, CH_{p-cym}), 81.9 (2C, CH_{p-cym}), 81.6 (2C, CH_{p-cym}), 81.4 (2C, CH_{p-cym}), 52.2 (2C, CH₂CH₃), 31.0 (2C, CH(CH₃)₂), 22.6 (2C, (CH₃)₂CH), 22.2 (2C, (CH₃)₂CH), 18.6 (2C, CH₃), 13.4 (2C, CH₃CH₂); ESI-MS (CH₃CN): *m/z* 699.1 [**1** - Cl]⁺; Anal. Calc. for C₃₀H₄₀N₂O₂Cl₂Ru₂ · 1.5 H₂O: C 47.36, H 5.69, N 3.68. Found: C 47.44, H 5.42, N 3.86.

Synthesis of [(*p*-cymene)₆Ru₆L₃(4-tpt)₂](CF₃SO₃)₆ (**[2]**(CF₃SO₃)₆)

The dinuclear complex (*p*-cymene)₂Ru₂Cl₂L (**1**) (100 mg, 0.136 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 mL) and then AgCF₃SO₃ (70 mg, 0.273 mmol, 2 equiv) was added to this solution. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature in the presence of air. The solution was filtered through Celite, and then 4-tpt (30 mg, 0.096 mmol, 0.7 equiv) was added to this filtrate. The reaction mixture was stirred for 48 h at room temperature. The solution was filtered and evaporated to dryness under reduced pressure. The green solid **[2]**(CF₃SO₃)₆ was obtained by precipitation from a mixture of dichloromethane and diethyl ether (138 mg, 87%). UV-Visible (1.0 × 10⁻⁵ M, MeOH): λ_{max} 481 nm (ε = 68 418 L·mol⁻¹·cm⁻¹), λ 693 nm (ε = 22 722 L·mol⁻¹·cm⁻¹); IR: ν (cm⁻¹) 2969 (w, CH_{p-cym}), 1515 (s, C=O), 1259 (s, CF₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) 8.64 (m, 24H, CH_{tpt}), 5.97 (m, 6H, CH_{p-cym}), 5.84 (m, 6H, CH_{p-cym}), 5.75 (m, 3H, CH...C...O), 5.61 (m, 6H, CH_{p-cym}), 5.53 (m, 6H, CH_{p-cym}), 4.99 (m, 3H, CH...C...N), 4.32 (m, 6H, CH₂CH₃), 4.15 (m, 6H, CH₂CH₃), 2.71 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 1.83 (m, 18H, CH₃CH₂), 1.63 (m, 18H, CH₃), 1.28 (m, 18H, (CH₃)₂CH), 1.17 (m, 18H, (CH₃)₂CH); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) 189.2 (C...O), 169.8 (C_{tpt}), 158.2 (C...N), 154.5 (CH_{α tpt}), 143.9 (C_{tpt}), 124.4 (CH_{β tpt}), 104.5 (C_{p-cym}), 103.1 (CH...C...O), 100.0 (C_{p-cym}), 86.4 (CH_{p-cym}), 85.0 (CH...C...N), 83.8 (CH_{p-cym}), 83.7 (CH_{p-cym}), 81.6 (CH_{p-cym}), 53.1 (CH₂CH₃), 52.4 (CH₂CH₃), 31.0 (CH(CH₃)₂), 21.8 ((CH₃)₂CH), 17.2 (CH₃), 13.5 (CH₃CH₂); ESI-MS (CH₃CN): *m/z* 813.1 [**1** - 2Cl + CF₃SO₃]⁺, 1125.2 [**1** - 2 Cl + tpt + CF₃SO₃]⁺, 1605.2 [**2** + 4 CF₃SO₃]²⁺; Anal. Calc. for C₁₃₂H₁₄₄N₁₈O₂₄F₁₈S₆Ru₆ · 4 CH₂Cl₂ · 5 H₂O: C 41.48, H 4.15, N 6.41. Found: C 41.34, H 4.12, N 6.62.

Synthesis of [coronene \subset (*p*-cymene)₆Ru₆L₃(4-tpt)₂](CF₃SO₃)₆ ([coronene \subset 2](CF₃SO₃)₆)

The dinuclear complex (*p*-cymene)₂Ru₂Cl₂L (**1**) (74 mg, 0.100 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 mL) and then AgCF₃SO₃ (54 mg, 0.200 mmol, 2 equiv) was added to this solution. After the reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature in the presence of air. The solution was filtered through Celite, and then 4-tpt (21 mg, 0.070 mmol, 0.7 equiv) and coronene (12 mg, 0.036 mmol, 0.37 equiv) were added to this filtrate. The reaction mixture was stirred for 48 h at room temperature. The solution was filtered and evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was taken up in dichloromethane and diethyl ether was added to this solution to precipitate the product. After filtration, the filled metalla-prism [coronene \subset 2](CF₃SO₃)₆ was obtained as a green solid (95 mg, 75%). UV-Visible (1.0 x 10⁻⁵ M, MeOH): λ_{max} 309 nm (ε = 131 500 L·mol⁻¹·cm⁻¹), λ 481 nm (ε = 66 234 L·mol⁻¹·cm⁻¹), λ 692 nm (ε = 21 718 L·mol⁻¹·cm⁻¹); IR ν (cm⁻¹) 2970 (w, CH_{*p*-cym}), 1513 (s, C=O), 1260 (s, CF₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) 8.44 (m, 12H, CH_{α tpt}), 7.45 (m, 12H, CH_{cor}), 7.11 (m, 12H, CH_{β tpt}), 6.39 (m, 3H, CH \cdots C \cdots O), 6.02 (m, 6H, CH_{*p*-cym}), 5.88 (m, 6H, CH_{*p*-cym}), 5.62 (m, 6H, CH_{*p*-cym}), 5.61 (m, 3H, CH \cdots C \cdots N), 5.47 (m, 6H, CH_{*p*-cym}), 4.55 (m, 12H, CH₂CH₃), 2.74 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 1.86 (m, 18H, CH₃CH₂), 1.65 (m, 18H, CH₃), 1.31 (m, 18H, (CH₃)₂CH), 1.18 (m, 18H, (CH₃)₂CH); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) 189.4 (C \cdots O), 158.9 (C \cdots N), 153.9 (CH_{α tpt}), 141.8 (C_{tpt}), 126.8 (C_{cor}), 126.4 (CH_{cor}), 123.6 (CH_{β tpt}), 104.3 (C_{*p*-cym}), 103.7 (CH \cdots C \cdots O), 100.3 (C_{*p*-cym}), 87.3 (CH_{*p*-cym}), 85.9 (CH \cdots C \cdots N), 84.7 (CH_{*p*-cym}), 84.1 (CH_{*p*-cym}), 82.2 (CH_{*p*-cym}), 53.6 (CH₂CH₃), 31.4 (CH(CH₃)₂), 22.4 ((CH₃)₂CH), 17.5 (CH₃), 14.4 (CH₃CH₂). ESI-MS (CH₃CN): *m/z* 813.1 [**1** - 2 Cl + CF₃SO₃]⁺, 1125.2 [**1** - 2 Cl + tpt + CF₃SO₃]⁺, 1274.7 [**2** - L + 4 CF₃SO₃ + 2 H]²⁺, 1605.2 [**2** + 4 CF₃SO₃]²⁺, 1754.7 [**2** + coronene + 4 CF₃SO₃]²⁺; Anal. Calc. for C₁₅₆H₁₅₈N₁₈O₂₄F₁₈S₆Ru₆ · 2 CH₂Cl₂: C 47.68, H 4.10, N 6.34. Found: C 47.64, H 4.24, N 6.35.

NMR and ESI-MS spectra

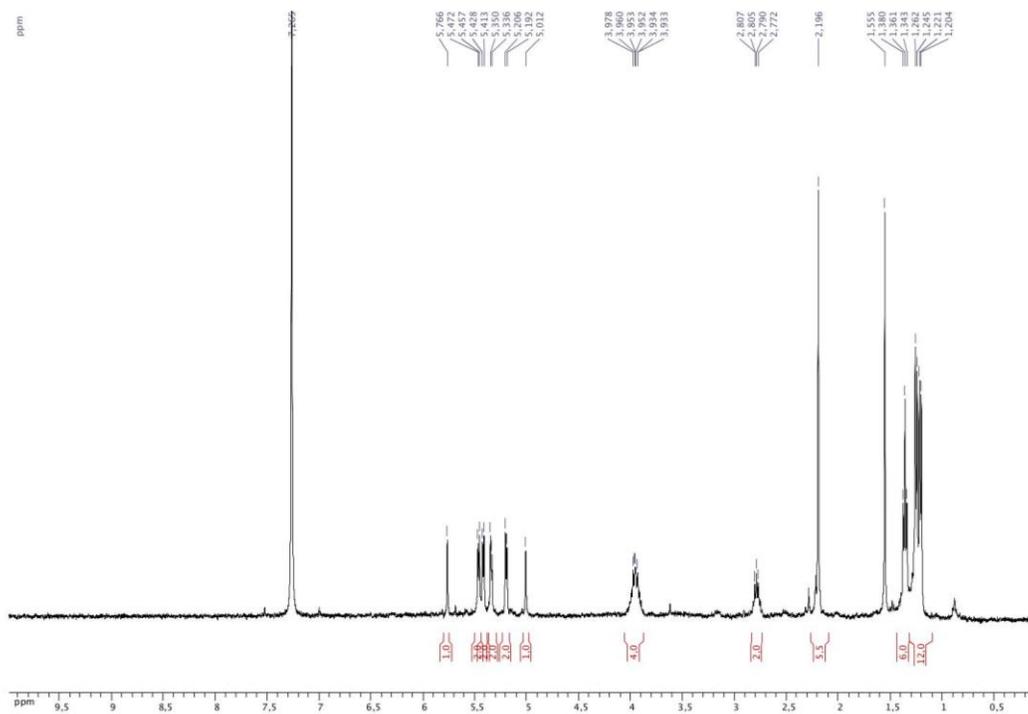


Figure S1. ^1H NMR spectrum (CDCl_3 at 298 K) of **1**.

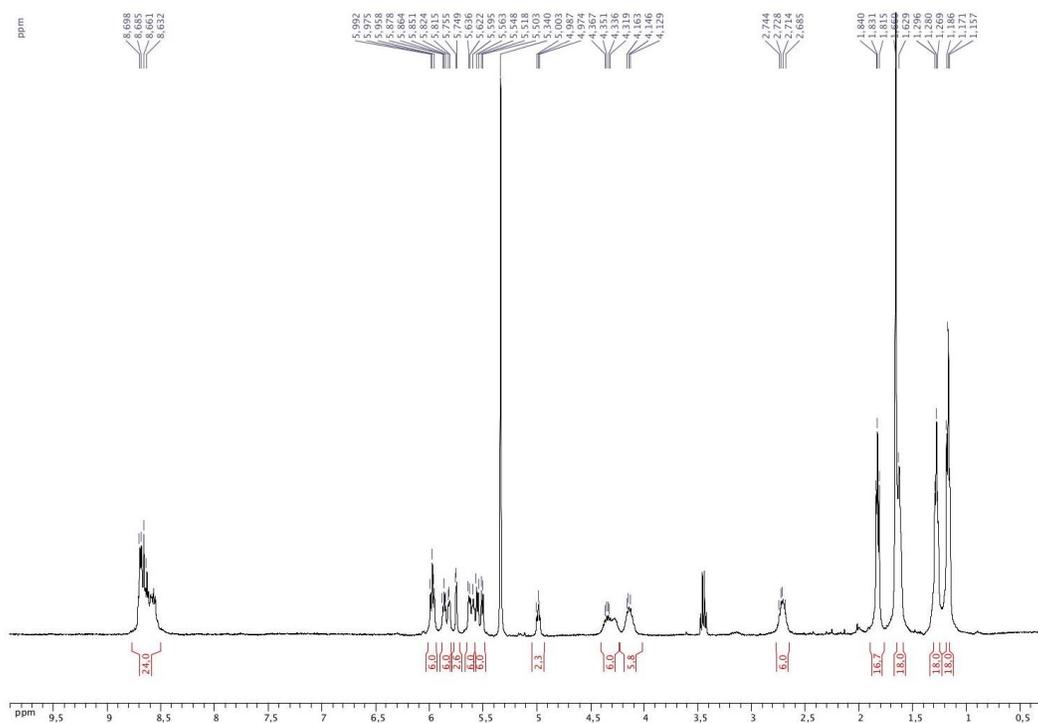


Figure S2. ^1H NMR spectrum (CD_2Cl_2 at 298 K) of $[\mathbf{2}](\text{CF}_3\text{SO}_3)_6$.

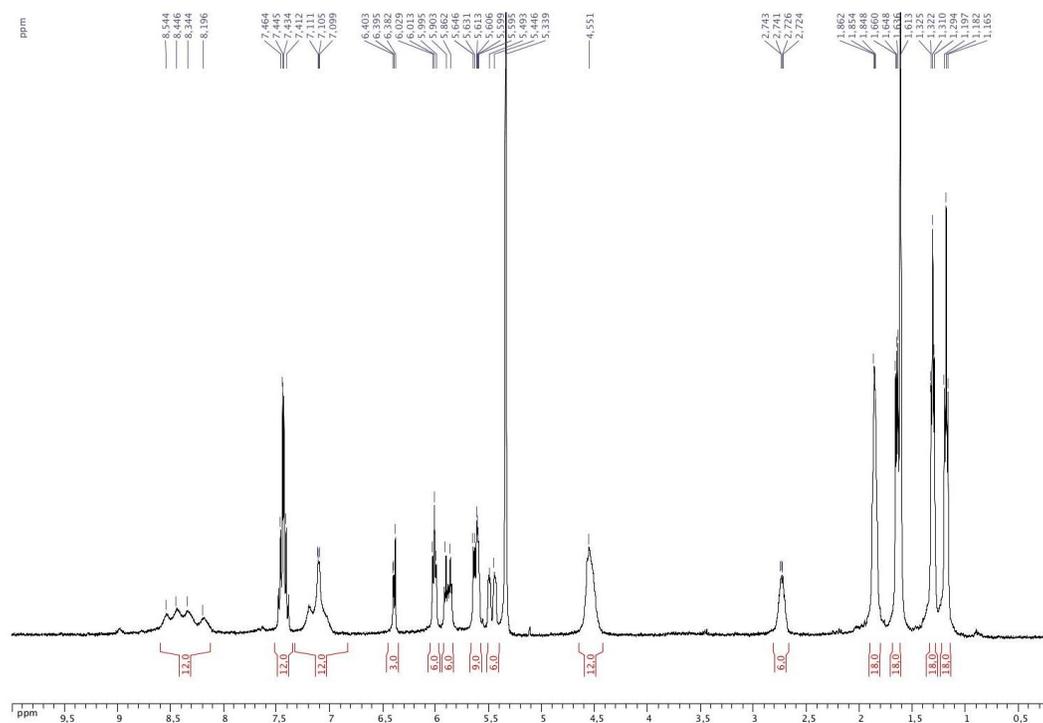


Figure S3. ^1H NMR spectrum (CD_2Cl_2 at 298 K) of $[\text{coronene-2}](\text{CF}_3\text{SO}_3)_6$.

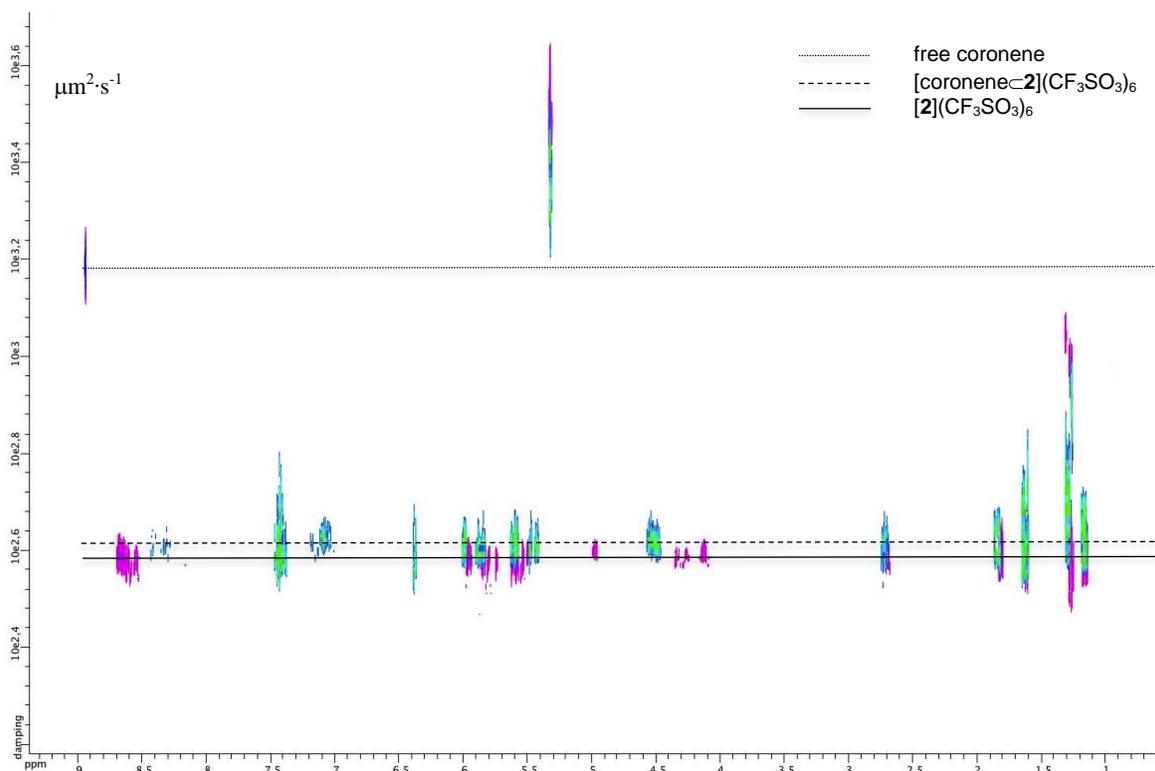


Figure S4. DOSY NMR spectra (CD_2Cl_2 at 298 K) of free coronene, $[\mathbf{2}](\text{CF}_3\text{SO}_3)_6$ and $[\text{coronene-2}](\text{CF}_3\text{SO}_3)_6$.

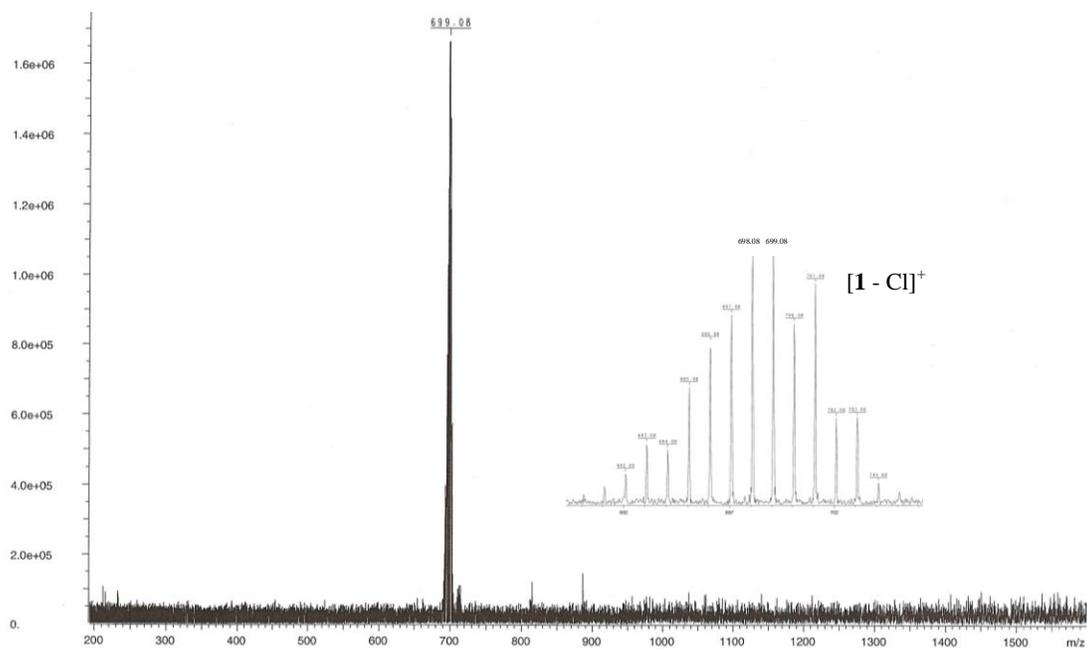


Figure S5. ESI-MS spectrum (CH₃CN) of **1**.

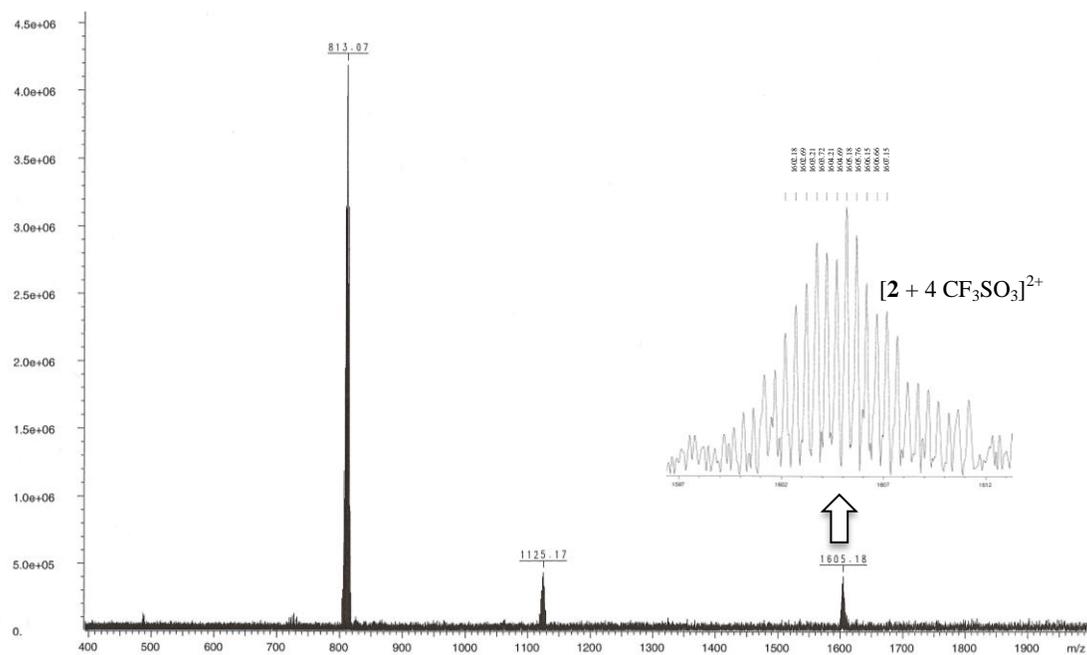


Figure S6. ESI-MS spectrum (CH₃CN) of **2**(CF₃SO₃)₆.

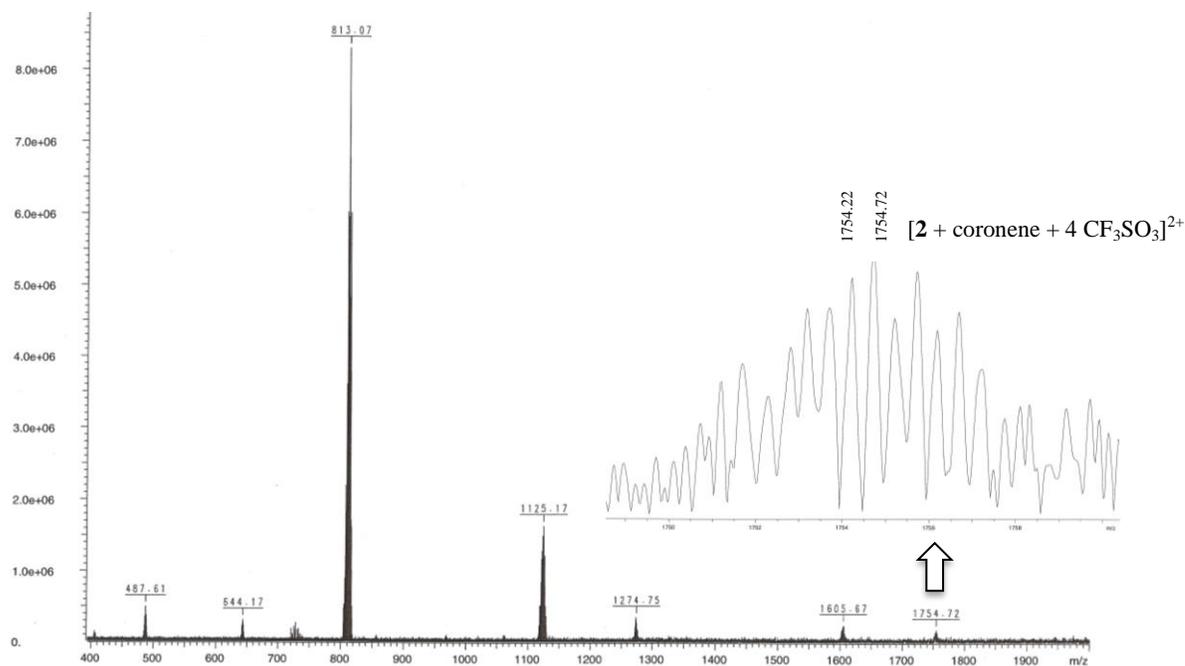


Figure S7. ESI-MS spectrum (CH₃CN) of [coronene-2](CF₃SO₃)₆.

Electrochemistry

Instrumentation

Cyclic voltammetry was carried out in THF / 0.1 M Bu₄NPF₆ solutions using a three-electrode configuration (glassy-carbon working electrode, Pt counter electrode, Ag/AgCl reference) and a VersaSTAT 4 potentiostat. Decamethylferrocene was used as an internal standard, and standard potential differences between ferrocene and decamethylferrocene were used to plot the cyclic voltammograms vs ferrocene / ferrocenium. Electronic absorption spectra were recorded on an Avantes spectrometer system.

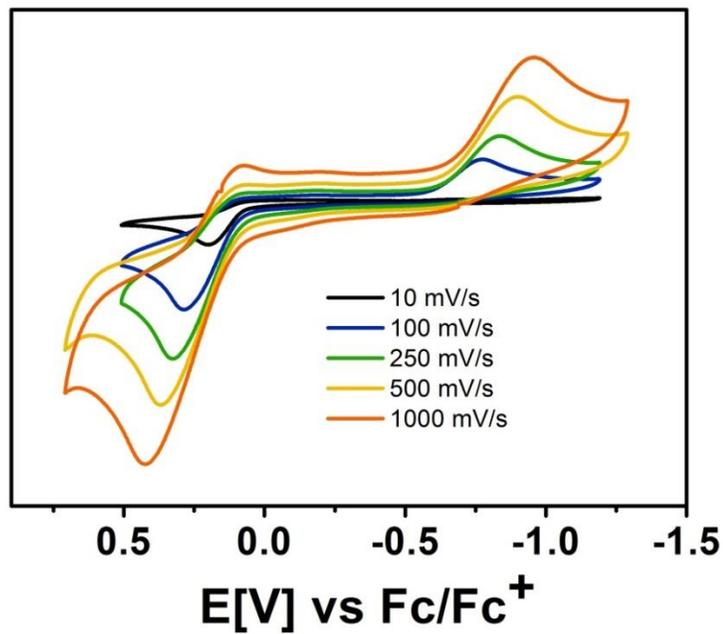


Figure S8. Scan rate dependence of the oxidation and of the corresponding re-reduction peaks of **1** in THF / 0.1 M Bu₄NPF₆ at 298 K.

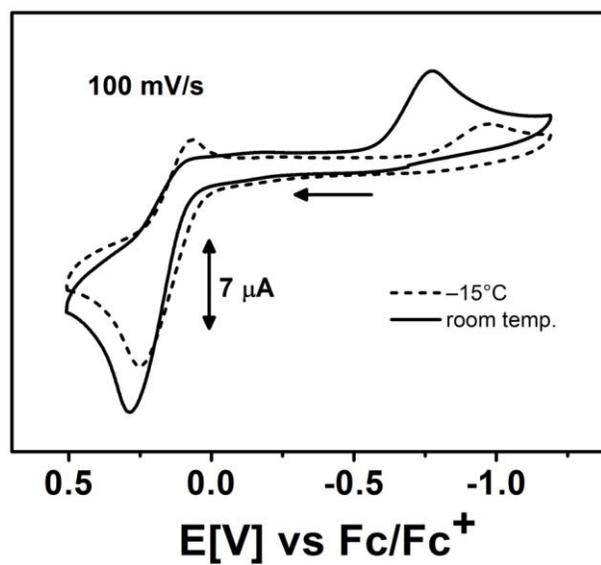


Figure S9. Cyclic voltammogram of **1** (anodic part) in THF / 0.1 M Bu₄NPF₆ at two different temperatures.

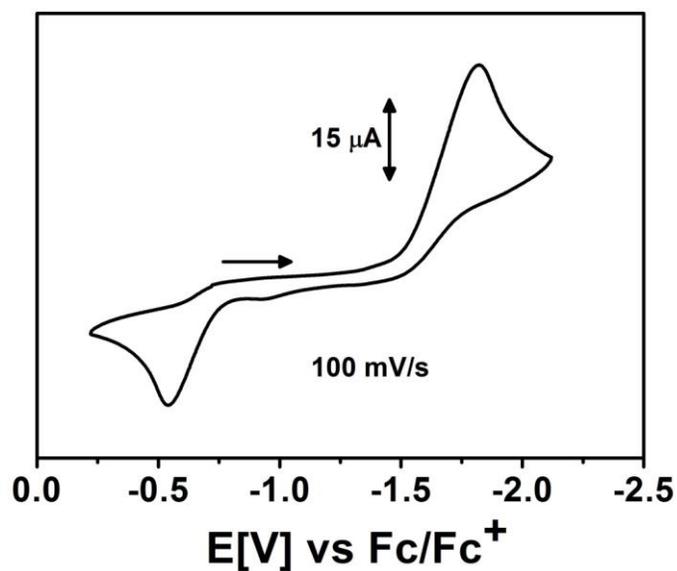


Figure S10. Cyclic voltammogram of **1** (first reduction and corresponding re-oxidation only) in THF / 0.1 M Bu₄NPF₆ at 298 K.

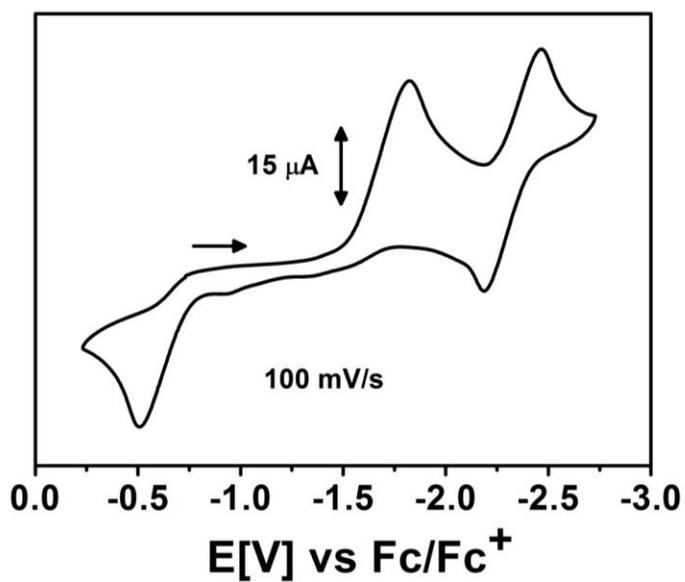


Figure S11. Cyclic voltammogram of **1** in THF / 0.1 M Bu₄NPF₆ at 298 K showing the two reductions and the corresponding re-oxidation peaks.

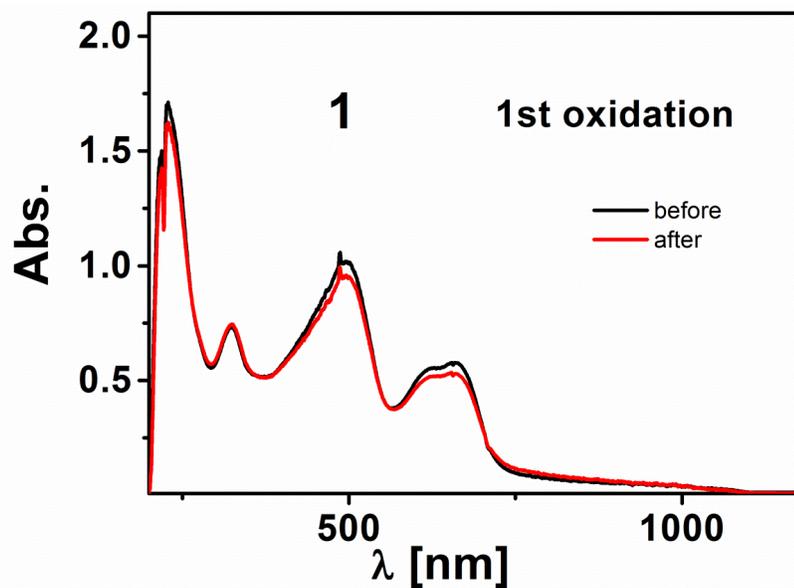


Figure S12. UV-Vis-NIR spectrum of **1** before and after the first oxidation and corresponding re-reduction steps in THF / 0.1 M Bu₄NPF₆ at 298 K.

Table S1. Electrochemical potentials from cyclic voltammetry.

	1 st oxidation	1 st reduction	2 nd reduction	3 rd reduction	4 th reduction
1	0.27 V ^b	-1.83 V ^b	-2.33 V ^a		
[2] ⁶⁺	0.47 V ^a	-1.36 V ^b	-1.79 V ^a	-2.33 V ^a	-2.53 V ^a
[coronene- 2] ⁶⁺	0.55 V ^a	-1.35 V ^b	-1.75 V ^a	-2.28 V ^a	-2.48 V ^a

a) half-wave potential b) peak potential

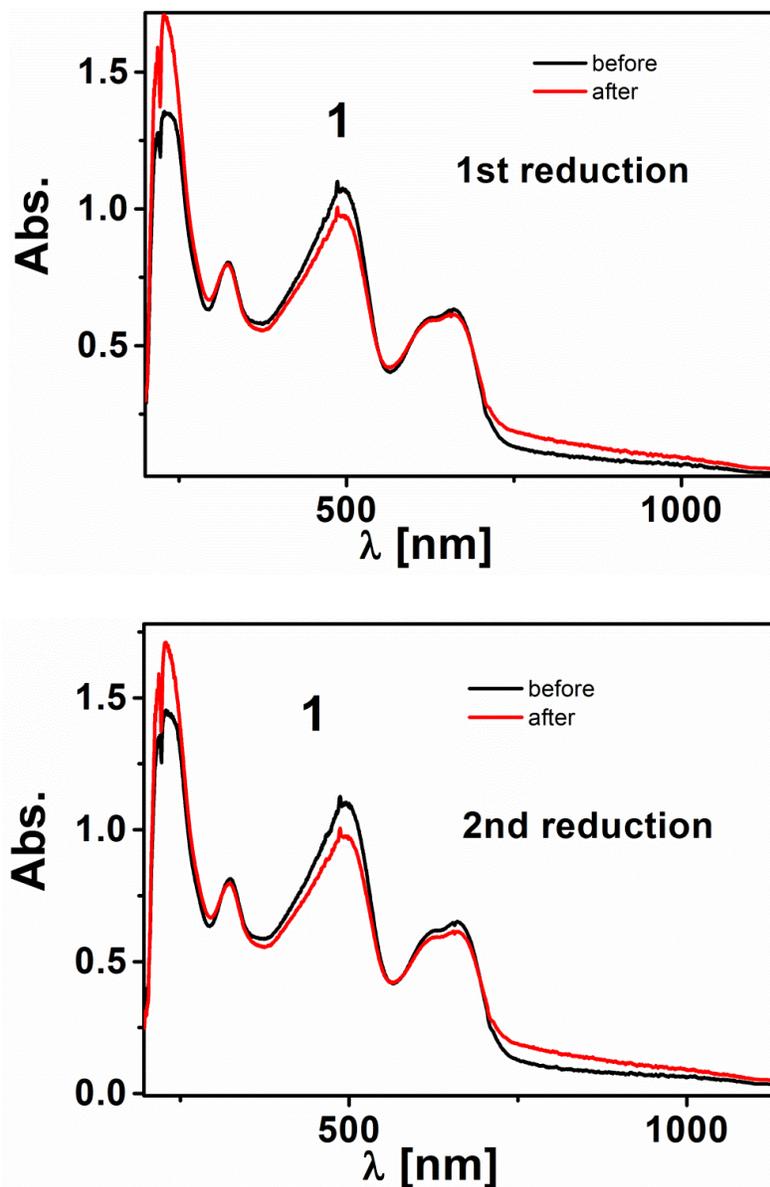


Figure S13. UV-Vis-NIR spectrum of **1** before and after the first (top) and the second (below) reduction and the corresponding re-oxidation steps.

REFERENCES

- 1) Yang, Q.-Z.; Siri, O.; Braunstein, P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7237-7246.
- 2) Bennett, M. A.; Huang, T. N.; Matheson, T. W.; Smith, A. K. *Inorg. Synth.* **1982**, *21*, 74-78.
- 3) Anderson, H. L.; Anderson, S.; Sanders, J. K. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2231-2245.