



HAL
open science

Complexes d'or(I) NHC à ligands fluorés pour des applications biomédicales

Chloé Salis

► **To cite this version:**

Chloé Salis. Complexes d'or(I) NHC à ligands fluorés pour des applications biomédicales. Chimie. Université de Toulouse, 2025. Français. ⟨NNT : 2025TLSES099⟩. ⟨tel-05351532⟩

HAL Id: tel-05351532

<https://theses.hal.science/tel-05351532v1>

Submitted on 6 Nov 2025

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.



HAL Authorization

Doctorat de l'Université de Toulouse

Complexes d'or(I) NHC à ligands fluorés pour des applications
biomédicales

Thèse présentée et soutenue, le 24 septembre 2025 par

Chloé SALIS

École doctorale

SDM - SCIENCES DE LA MATIÈRE - Toulouse

Spécialité

Chimie-Biologie-Santé

Unité de recherche

LCC - Laboratoire de Chimie de Coordination

Thèse dirigée par

Heinz GORNITZKA et Catherine HEMMERT

Composition du jury

Mme Florence BEDOS-BELVAL, Présidente, Université de Toulouse

M. Benoit BERTRAND, Rapporteur, CNRS Paris-Centre

M. Patrick GAMEZ, Rapporteur, Universitat de Barcelona

M. Heinz GORNITZKA, Directeur de thèse, Université de Toulouse

Membres invités

Mme Catherine HEMMERT, CNRS Occitanie Ouest

Je remercie le Dr. Azzedine Bousseksou et la Pr. Isabelle Malfant de la direction du Laboratoire de Chimie de Coordination et le Dr. Alain Couret de celle du laboratoire du Centre d'Elaboration de matériaux et d'études structurales du CNRS de Toulouse de m'avoir accueillie dans leurs locaux pendant mes trois années de thèse dans le cadre de mon doctorat en chimie.

Je tiens à remercier parmi les membres de mon jury le Dr. Benoit Bertrand et le Pr. Patrick Gamez d'avoir accepté d'être les rapporteurs de mon manuscrit et d'évaluer mes travaux ainsi que la Pr. Florence Bedos pour avoir accepté d'être examinatrice lors de ma soutenance.

Je tiens à remercier tous les membres de l'équipe de chimie et biologie médicinale pour l'oncologie, pour m'avoir à nouveau fait confiance et m'avoir permis de revenir au sein de leur équipe pour continuer à travailler avec eux sur des sujets qui m'intéressent et me tiennent à coeur. J'exprime toute ma gratitude au Dr. Jean-Luc Stigliani ainsi que la Pr. Céline Deraeve pour leur aide lorsque j'avais besoin de leur expertise ainsi que leur gentillesse. Je remercie également les Drs. Olivier Cuvillier et Marie-Lise Maddelein pour m'avoir accompagnée et formée avec pédagogie à l'étude biologique de mes complexes durant ma dernière année de thèse. Je tiens à remercier tout particulièrement les personnes qui ont dirigé cette thèse, le Pr. Heinz Gornitzka et la Dr. Catherine Hemmert pour leur soutien, leur implication et leur savoir qui m'ont permis d'avancer sur ce projet tout du long de ces trois années. Vous m'avez fait confiance et avez cru en mes capacités, ce que je n'oublierai jamais. D'un point de vue plus anecdotique, je retiendrai tout particulièrement deux phrases de toi Heinz. « Un soir, j'ai regardé les étoiles dans le ciel et je me suis dit que ça réfractait bien » cette phrase en dit long sur ta passion pour la cristallographie, et je te remercie pour le savoir que tu m'as transmis. La seconde phrase que je t'ai souvent entendu dire est « trop travailler c'est mauvais pour la santé » cependant, je n'ai pas toujours réussi à respecter ce dicton. Je suis reconnaissante envers cette équipe de m'avoir permis de travailler en autonomie et d'encadrer des étudiants de BTS, licence et master car cela m'a beaucoup plu. Je remercie toutes les personnes non permanentes actuelles ou anciennes de cette équipe pour ces journées passées au laboratoire ou au bureau ensemble, leur investissement et leur positivité, pour nos discussions enrichissantes, et leur aide : Enzo, Nada, Pauline, Siham, Malaurie, Redouane, Sabrina, Deya, Ayaa, Yuna, Lucia, Zhengcheng, Romain, Kanhaya, Maritie, et Thomas. Je remercie toutes celles qui ont contribué aux travaux reliés à cette thèse et avec qui je me suis liée d'amitié, mais également Romain et Thomas, qui ne m'ont pas connue dans mes heures de gloire au laboratoire mais devant mon ordinateur, et qui ont rendu mes journées plus joyeuses.

Je remercie le Dr. Michel Baltas du LCC pour sa disponibilité et de m'avoir formée à la mécanochimie lors de notre collaboration donnant lieu à ma première publication. Je remercie également le service de spectrométrie de masse de l'ICT et celui de RMN du LCC pour les analyses réalisées. Je remercie plus particulièrement M. Antoine Bonnet pour sa bonne humeur, son oreille attentive, et le temps qu'il m'a consacré. Merci de m'avoir laissée bénéficier d'un accès VIP en RMN depuis mon premier stage dans ce laboratoire et pour ce service qui ne fonctionnerait pas sans toi.

Je n'oublie pas de remercier les membres non permanents des autres équipes du LCC, jeunes docteurs et futurs docteurs, amis qui ont su me soutenir tout du long et avec qui j'ai passé de très bons moments en leur compagnie : Valentin, Maxime, Aurèle, Clément, Quentin, Juliette, Arno, Dylan, Paul, Romane, Héliam, Caroline, François, Perrine, Andréa, David et Maxime Provost ancien membre du LCC qui reste notre visiteur favori. Je pourrais faire un paragraphe pour chacun d'entre vous en détaillant nos souvenirs les plus marquants, mais je préfère vous remercier tous ensemble, comme ce petit groupe qu'on a formé en arrivant ici en stage, où l'on s'est découvert les uns les autres et où les anciens nous ont montré les astuces et les habitudes de ce laboratoire dans lesquels ils étaient déjà bien installés. Je n'oublierai pas les petits coucous en passant dans les couloirs qui finissent en longue discussion, les apéros du jeudi soir qui pouvaient se prolonger à la plage de Paul Sab ou au bar après une bataille d'eau ou autre improvisée. Je n'oublierai pas non plus les repas au RU qui nous permettaient de revoir ceux des autres laboratoires, et les pauses café pour faire quelques jeux qui finissaient toujours mal. Nous avons également partagé de très bons moments en dehors entre shopping, vacances, ski, et fêtes de village. Nous avons tous considéré ce labo comme notre deuxième maison, n'en repartant qu'à la nuit tombée, et de belles amitiés s'y sont créées. L'affection que je vous porte à chacun ne s'écrit pas, mais elle perdurera. Je remercie également les doctorants et docteurs du CEMES qui ont su m'accueillir dans leur laboratoire, rempli de chats et d'écureuils, pour cette dernière année expatriée du LCC : Malik, Simon, Valentin et Tom. Je remercie également le reste de mes amis, qui m'ont soutenu de près ou de loin. Guy depuis le lycée, Lisa, Nina et Pauline depuis la L1 avec nos petits goûters en ville, mais également la team Pouet Pouet durant toutes ses années avec Paul, Olha, Antho, Jess, Marie, Romain, le Seb, Hugo, Milan, Cloé et Pilou. Merci pour ces petites escapades ensemble, tous les moments partagés dans cette université, et surtout en dehors donnant lieu à de bonnes tablées au restaurant ou de belles soirées. Merci pour ces amitiés sur lesquelles on peut compter. Merci Pauline d'avoir écouté mes problèmes de cellules, que tu connais bien, et de me les avoir fait oublier durant nos séances de sport. Je remercie Guillaume qui a été d'un grand soutien quotidien, qui a partagé sa fierté à mon égard et qui a su me faire prendre conscience des priorités dans la vie. Je remercie enfin ma famille, particulièrement mes parents, pour tout leur soutien, leur écoute dans les moments difficiles et d'avoir cru en moi. Je suis heureuse d'avoir travaillé sur le traitement du cancer. Cette thématique aura été comme une thérapie, me permettant de mieux comprendre et appréhender cette maladie pour y faire face avec mes proches qui ont été touchés mais également de rendre hommage à ceux qu'elle aura emportés : Petite-Chose, Philippe, Pascale et Jean-Louis.

Ces trois années m'ont beaucoup apporté, autant sur le plan professionnel que personnel, j'y ai acquis de nouvelles compétences, découvert l'univers de la biologie et renforcé mon envie de continuer à travailler dans la recherche.

Table des matières

Liste des abréviations.....	5
1. Introduction.....	9
1.1. Les métaux en oncologie.....	9
1.1. Les complexes à ligands carbènes N-hétérocycliques.....	12
1.2. Les complexes d'or N-hétérocycliques pour des applications en oncologie.....	13
1.3.1. Cible biologique et modes d'action.....	13
1.3.2. Complexes d'Au(III).....	22
1.3.2.1. Complexes d'Au(III) non NHC.....	22
1.3.2.2. Complexes d'Au(III) NHC.....	23
1.3.3. Complexes d'Au(I).....	26
1.3.3.1. Complexes d'Au(I) non NHC.....	26
1.3.3.2. Complexes d'Au(I) mono-NHC.....	29
1.3.3.3. Complexes d'Au(I) bis-NHC.....	34
2. Complexes d'Au(I) NHC avec un groupement fluoré et un bras aryle ou alkyle.....	45
2.1. Introduction.....	45
2.2. Synthèse et caractérisation.....	47
2.3. Alternative de synthèse par mécanochimie.....	58
3. Complexes d'Au(I) NHC avec un groupement fluoré et un bras dérivé de la DHA.....	69
3.1. Introduction.....	69
3.2. Synthèse et caractérisation.....	71
4. Etudes biologiques des complexes d'Au(I) bis-NHC pour une activité anticancer.....	85
4.1. Cytotoxicité et sélectivité.....	85
4.2. Étude du rôle potentiel des espèces réactives de l'oxygène (ROS) intracellulaires.....	94
4.3. Inhibition de la Thiorédoxine Réductase (TrxR).....	96
4.4. Inhibition de l'activité transcriptionnelle de Nrf2.....	100
5. Etudes biologiques in vitro des complexes d'Au(I) bis-NHC pour une activité antileishmanienne	105
5.1. Cytotoxicité et sélectivité sur modèle amastigote axénique de <i>L. Infantum</i>	115
5.2. Cytotoxicité et sélectivité sur modèle amastigote intramacrophagique de <i>L. Infantum</i>	117
6. Conclusion et perspectives.....	119
Partie expérimentale.....	123
Informations générales.....	123
I. Complexes d'Au(I)-NHC avec un groupement fluoré et un bras aryle ou alkyle.....	124
I.1. Synthèse des imidazoles fluorés.....	124

I.1.1. 1-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazole (II)	124
I.1.2. 1-(4-(Trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazole (III)	124
I.1.3. 1-(3-(Trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazole (IV)	124
I.1.4. 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazole (V)	125
I.2. Synthèse des sels d'imidazoliums	125
I.2.1. Sels de quinolyimidazolium	125
I.2.1.1. 1-(4-Fluorophenyl)-3-(quinolin-2-yl)-1H-imidazol-3-ium chloride (Ia)	125
I.2.1.2. 3-Quinoly-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride (Ila)	125
I.2.1.3. 3-(Quinolin-2-yl)-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride (IIla)..	126
I.2.1.4. 3-(Quinolin-2-yl)-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride (Iva)..	126
I.2.2. Sels de Pyridinylimidazolium	126
I.2.2.1. 3-(4-Fluorophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-3-ium bromide (Ib)	127
I.2.2.2. 3-Pyridinyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (Iib)	127
I.2.2.3. 3-(Pyridin-2-yl)-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (IIib) ...	127
I.2.2.4. 3-(Pyridin-2-yl)-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (IVb) ...	127
I.2.3. Sels de pyrrolylimidazolium.....	128
I.2.3.1. 1-(4-Fluorophenyl)-3-[2-(1H-pyrrol-1-yl)ethyl]-1H-imidazol-3-ium bromide (Ic).....	128
I.2.3.2. 3-Pyrrolyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (Iic)	128
I.2.3.3. 3-[2-(1H-pyrrol-1-yl)ethyl]-1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-imidazol-3-ium bromide (IIic).....	129
I.2.3.4. 3-[2-(1H-pyrrol-1-yl)ethyl]-1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-imidazol-3-ium bromide (IVc).....	129
I.2.4. Sels de benzylimidazolium.....	129
I.2.4.1. 3-Benzyl-1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride (Id).....	129
I.2.4.2. 3-Benzyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride (IId)	130
I.2.4.3. 3-Benzyl-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride (IIId)	131
I.2.4.4. 3-Benzyl-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride (IVd)	131
I.3. Synthèse des complexes d'Au(I) bis-NHC	132
Procédure générale pour la synthèses des complexes d'or(I)	132
I.3.1. Complexes avec ligand quinoléine	133
I.3.1.1. Complexe Ia	133
I.3.1.2. Complexe IIa	134
I.3.1.3. Complexe IIIa	134
I.3.1.4. Complexe IVa	135
I.3.2. Complexes avec ligand pyridine	135
I.3.2.1. Complexe Ib	135

I.3.2.2. Complexe IIb	136
I.3.2.3. Complexe IIIb	136
I.3.3. Complexes avec ligand éthylpyrrole.....	137
I.3.3.1. Complexe Ic	137
I.3.3.2. Complexe IIc	137
I.3.3.3. Complexe IIIc	138
I.3.3.4. Complexe IVc	138
I.3.4. Complexes avec ligand benzyle	139
I.3.4.1. Complexe Id	139
I.3.4.2. Complexe IId	140
I.3.4.3. Complexe IIId	140
I.3.4.4. Complexe IVd	140
II. Complexes d'Au(I)-NHC avec un groupement fluoré et un bras dérivé de la DHA	141
II.1. Synthèse du dérivé alkylé de la DHA.....	141
II.2. Synthèse des sels d'imidazoliums	142
II.2.1. 3'-(4'-Fluorophenyl)-1'-[10 β -(20-propoxy)dihydroartemisinin]1H-imidazol-3-ium bromide (Ie)	142
II.2.2. 3'-(4'-(Trifluorométhyl)phenyl)-1'-[10 β -(20-propoxy)dihydroartemisinin]1H-imidazol-3-ium bromide (IIf).....	142
II.2.3. 3'-(4'-(Trifluorométhoxy)phenyl)-1'-[10 β -(20-propoxy)dihydroartemisinin]1H-imidazol-3-ium bromide (IIIf)	143
II.2.4. 3'-(3'-(trifluorométhoxy)phenyl)-1'-[10 β -(20-propoxy)dihydroartemisinin]1H-imidazol-3-ium bromide (IIIf)	143
II.2.5. 3'-(3',5'-bis(trifluorométhyl)phenyl)-1'-[10 β -(20-propoxy)dihydroartemisinin]1H-imidazol-3-ium bromide (IIIf)	143
II.2.6. 3'-(4'-fluorophenyl)-1'-[10 α -(20-propoxy)dihydroartemisinin]1H-imidazol-3-ium bromide (Ie')	144
II.3. Synthèse des complexes d'Au(I) bis-NHC.....	144
Procédure générale pour la synthèses des complexes d'or(I)	144
II.3.1. Complexe Ie	145
II.3.2. Complexe IIf	145
II.3.3. Complexe IIIf	146
II.3.4. Complexe IIIf	146
II.3.5. Complexe IIIf	147
II.3.6. Complexe Ie'	147
Matériel et méthodes.....	149
I. Mesures aux rayons X.....	149

II. Mesures de lipophilie	151
III. Etudes biologiques sur le cancer	151
III.1. Lignées cellulaires.....	151
III.2. Test de viabilité cellulaire	152
III.3. Evaluation de la contribution de ROS intracellulaires.....	152
III.4. Inhibition de la TrxR.....	152
III.5. Mesure de l'activité des agents réducteurs intracellulaires avec le DTNB	153
III.6. Inhibition de NRF2.....	153
IV. Etudes biologiques sur la leishmaniose	154
IV.1. Activité antileishmanienne sur les amastigotes axéniques de L. Infantum	154
IV.2. Evaluation antileishmanienne des amastigotes intracellulaires de L. Infantum avec la luciférase	154
IV.3. Evaluation cytotoxique sur les cellules Thp1	155
Bibliographie.....	157

Liste des abréviations

ADN = acide désoxyribonucléique

ANT = translocateur de nucléotides à adénine

Apaf-1 = facteur activateur de la protéase apoptotique

ARE = antioxydant response element

ARN = acide ribonucléique

ATP = adénosine triphosphate

Bcl-2 = B-cell lymphoma-2

BNC = 2-(4-n-butylphényl)pyridine

Bpy = 2,2'-bipyridine

CCDC = Cambridge crystallographic data center

Cdc42 = cell division control protein 42 homolog

CDK = cyclin dependant kinase

CHOP = C/EBP homologous protein

COSY = correlation spectroscopy

Cox-1/Cox-2 = enzyme cyclooxygenase 1 ou 2

CP = cystéine protéase

CRT = calréticuline

D2pypp = 1,3-bis(di-2-pyridylphosphino)propane

Damp = 2-[(diméthylamino)méthyl]-phényle

DFT = density functional theory

DHA = dihydroartémisinine

DLC = delocalized lipophilic cations

DMSO = dimethyl sulfoxide

Dppe = 1,2-bis(diphénylphosphine)éthane

DTNB = acide 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic

EC₅₀ = concentration pour laquelle on obtient la moitié de l'effet maximal

ERK = extracellular signal-regulated kinase

ESI = electrospray ionization

EZR = ezrine

FAD = flavin adenine dinucleotide
FDA = Food and Drug Administration
G4 = structures G-quadruplexes
GAPDH = glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase
GC-MS = gas chromatography-mass spectrometry
GI₅₀ = concentration pour laquelle on inhibe 50 % de la croissance cellulaire
GPx = glutathion peroxydase
GR = glutathion réductase
GSH = glutathion réduit
GST = glutathion S-transférase
H₂IPI = 2,6-bis(imidazol-2-yl)pyridine
H₂BPB = 2,6-bis(benzimidazol-2-yl)pyridine
HIF-1 α = hypoxia inducible factor
HINT1 = triade histidine 1
HMBC = heteronuclear multiple bond correlation
HMQC = heteronuclear multiple quantum coherence
hnRNP = ribonucléoprotéine nucléaire hétérogène
hnRNPH1 = ribonucléoprotéine nucléaire hétérogène H1
HPLC = high performance liquid chromatography
Hpm = 2-pyridylméthanol
HRMS = high resolution mass spectrometry
HSP70 = heat shock proteins 70
HSQC = heteronuclear single quantum coherence
IC₅₀ = concentration pour laquelle on inhibe 50 % d'un processus biologique
ICD = immunogenic cellular death
IS = indice de sélectivité
Keap-1 = Kelch-like ECH-associated protein 1
Ki-67 = antigène Ki-67
LAG = liquid assisted grinding
LC = leishmaniose cutanée
LDOA = leucine 5-hydroxylase

LMC = leishmaniose muco-cutanée
LV = leishmaniose viscérale
MAP kinases = mitogen-activated protein kinases
MDM2-p53 = proto-oncogène de p-53 murine double minute 2
MMP2 = matrix metalloproteinase-2
MOMP = mitochondrial outer membrane permeabilization
MS = mass spectrometry
MTN = maladie tropicale négligée
MTP = membrane transition permeability
MTT = 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium bromure
NAC = *N*-acétylcystéine
NADH = adénine nicotinamide
NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NF-κB = nuclear factor-kappa B
NHC = *N*-heterocyclic carbene
NPM1 = nucléophosmine phosphoprotéine1
Nrf2 = nuclear factor erythroid 2-related factor 2
OMS = organization mondiale de la santé
p53 = tumor protein 53
PARP-1 = Poly(ADP-ribose) polymérase 1
Pbm = planetary ball-mill
PBS = phosphate buffered saline
PHD2 = propyl hydroxylase 2
Prx = peroxyrédoxine
PRDX1 = peroxyrédoxine-1
PTA = 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane
PTP = pore de transition de perméabilité
PTPs = protéines tyrosines phosphatases
Px = tryparédoxine
RE = réticulum endoplasmique
RMN = résonance magnétique nucléaire

ROS = reactive oxygen species

SI = selectivity index

t-BHQ = tert-butyle hydroquinone

TIMP2 = tissue inhibitor of metalloproteinase 2

TP = thymidine phosphorylase

TP53 = tumor protein 53

TPI1 = triosephosphate isomerase 1

TR = tripanothione réductase

Trx = thiorédoxine

TrxR1/TrxR2 = thiorédoxine reductase 1 ou 2

T(SH)₂ = N1-N8-bis(glutathionyl)spermidine

Vbm = vibratory ball-mill

VDAC = voltage-dependent anion channel

1. Introduction

1.1. Les métaux en oncologie

Le cancer est la sixième cause de décès dans le monde entier. En 2022 d'après le site de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 9,7 millions de décès causés par le cancer ont été recensés dans le monde. L'Europe représente à elle seule 20 % de ces cas^[1] avec comme cancers les plus fréquents ceux du poumon, du sein et les cancers colorectaux. Cette maladie suscite un fort intérêt tant pour les chercheurs, les industriels que les médecins.

Pour comprendre d'où vient le cancer il faut comprendre le fonctionnement d'une cellule normale dite cellule saine.

Les cellules ont un cycle de vie qui se compose de 4 phases : la croissance et la préparation à la réplication (G1), la réplication de l'ADN (S), la croissance et préparation de la mitose (G2) puis la division cellulaire en deux cellules filles génétiquement identiques (M). La progression d'une étape du cycle à une autre est régulée par une cascade de protéines kinases (cyclin dépendant kinases CDKs) et des contrôles du système entre la phase G1 et S ainsi qu'un autre entre G2 et M. Sans une bonne régulation sur le cycle cellulaire, la cellule peut se répliquer de façon illimitée ce qui est associé au développement d'un cancer. La progression d'une cellule saine vers une cellule cancéreuse suit un processus multi-étapes avant d'acquérir des propriétés différentes de la cellule normale.^{[2],[3],[4],[5]}

Les cellules cancéreuses sont des cellules qui vont se développer de manière anormale et acquérir la capacité à échapper aux processus de mort cellulaire programmée. Ce développement anormal, mis à part la prédisposition intrinsèque du génome de certaines cellules, peut être induit par un agent carcinogène exogène (substances chimiques, radiations ou virus oncogène) ou endogène (défaillance dans la réparation d'un gène important pour les transformations cellulaires issus du métabolisme qui engendre des espèces réactives de l'oxygène (reactive oxygen species, ROS)). Les mutations induites peuvent apparaître sur deux types de gènes, les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur. Les proto-oncogènes (forme non mutée des oncogènes) codent pour des protéines impliquées dans les voies de signalisation de transduction qui stimulent la croissance et la division cellulaire c'est-à-dire en phase G2 et M. Les mutations sur ce type de gène vont alors augmenter l'activité cellulaire au niveau de ces phases. Si une mutation se produit au niveau d'un gène suppresseur de tumeur qui est essentiel dans les voies de signalisation de l'inhibition de la division cellulaire, il subit alors une perte fonctionnelle. C'est par cela que les cellules cancéreuses sont rendues insensibles aux inhibiteurs de croissance et à la mort cellulaire programmée (apoptose).^{[2],[3],[4],[5],[6]}

Les cellules transformées dites cellules cancéreuses vont alors proliférer dans les tissus pour former une tumeur et ainsi pouvoir former de nouveaux vaisseaux sanguins pour l'alimenter en oxygène et nutriments. Ce phénomène s'appelle l'angiogenèse. A ce stade de développement, les cellules cancéreuses peuvent envahir les tissus voisins et migrer dans l'organisme via le sang et la lymphe pour donner des métastases. Les anomalies génétiques répétées à l'origine d'un cancer transforment les cellules de sorte à ce qu'elles perdent leur identité avec leurs caractéristiques d'origine propre au tissu auquel elles appartenaient. Cette perte de leurs caractéristiques histologiques constitue l'un des critères d'agressivité de la tumeur. Lorsque le système immunitaire est débordé et ne peut plus se défendre contre toutes les cellules cancéreuses, le cancer se développe.

La tumeur peut être retirée par la chirurgie (exérèse) ou traitée par radiothérapie en utilisant des rayonnements pour détruire les cellules cancéreuses. Il existe également la chimiothérapie, qui est un traitement systémique, avec l'administration de composés cytotoxiques de manière curative soit par destruction directe de la cellule pathogène soit en bloquant des entités nécessaires au bon fonctionnement de sa croissance ou sa multiplication. Les différentes méthodes de lutte contre les tumeurs peuvent être couplées entre elles pour avoir de meilleurs résultats.

Les métaux de transition jouent un rôle essentiel dans la chimie du vivant. Ils servent de co-facteur dans les sites actifs enzymatiques et permettent de faire de nombreuses conversions catalytiques sélectives nécessaires au bon maintien des processus biologiques. Par ce fait, les molécules contenant des métaux ont été étudiées pour leur potentielle utilisation en chimiothérapie. Le cisplatine est la première molécule contenant un métal approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 1978 avec une activité anti-proliférative, découverte par B. Rosenberg dans les années 1960. Il est utilisé pour le traitement de certains cancers comme ceux de la vessie, des ovaires, des testicules et des poumons à petites cellules.^[7] Le cisplatine $\text{cis-}[\text{Pt}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ et ses dérivés (carboplatine, oxaliplatine, nédaplatine, lobaplatine et heptaplatine) (Figure 1) représentent actuellement plus de 50 % des traitements de chimiothérapie. En milieu biologique intra-cellulaire, les deux chlorures du cisplatine sont successivement substitués par H_2O pour former le diaquaplatine qui est le métabolite actif. Cette espèce dicationique se lie aux bases puriques de l'ADN et forme un adduit qui déforme l'hélice double brin. Il y a alors une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN. Toutefois, le cisplatine entraîne des effets indésirables : nausées, néphrotoxicité, neurotoxicité, ototoxicité, et parfois une résistance au traitement intrinsèque ou acquise.^[7] Ses dérivés permettent d'avoir moins d'effets secondaires donc une meilleure tolérance du patient, moins de résistance et ils sont un peu plus soluble dans l'eau. Cependant, l'oxaliplatine engendre tout de même une neuropathie périphérique sensitive. Pour éviter cela, d'autres modes d'action que l'intercalation du composé avec les bases de l'ADN ont été étudiés comme par exemple l'inhibition d'enzymes dans le but d'obtenir des médicaments avec un meilleur profil de sécurité.^[8]

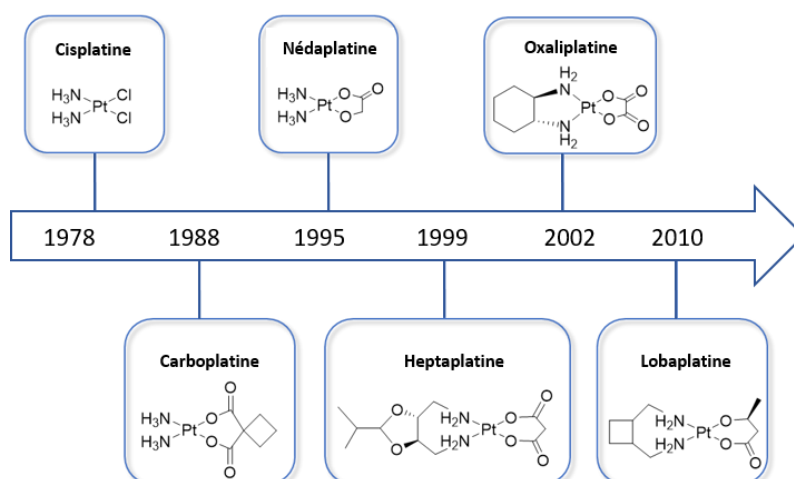


Figure 1 : Le cisplatine et ses dérivés.

De nombreux travaux ont été réalisés avec des métaux de transitions incluant le platine, le cuivre, le ruthénium, l'iridium, l'argent, ainsi que l'or.^{[9],[10]} Ce dernier a depuis de nombreuses années été utilisé pour traiter la fièvre, la syphilis et la tuberculose. C'est principalement dû aux recherches des alchimistes sur la longévité que l'on doit cet intérêt pour l'or en médecine. Les premières utilisations de l'or remontent à 2500 avant Jésus-Christ pour soigner les ulcères de la peau, les infections et les inflammations.^[11] En 1890, R. Koch a découvert l'effet antibactérien du potassium dicyanoaurate $K[Au(CN)_2]$.^[12] En 1929, J. Forestier a pu trouver un traitement efficace pour la polyarthrite rhumatoïde avec le sodium aurothiopropanol sulfonate nommé Allochryisine.^[13] 3 autres complexes d'or ont été en application clinique pour cette maladie : Myocrisin[®], Solganol[®] et Ridaura[®] (Figure 2).

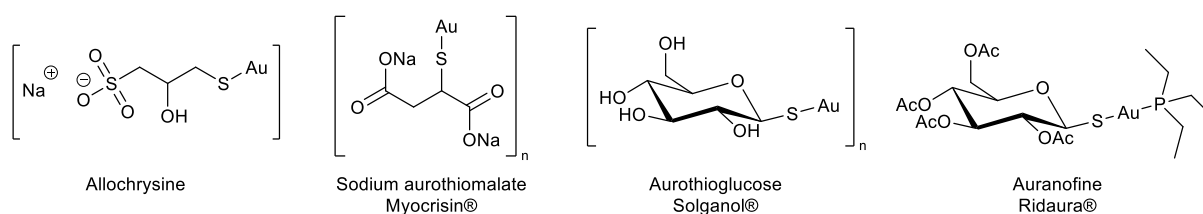


Figure 2 : Molécules à base d'or utilisées en clinique pour la polyarthrite rhumatoïde.

Ce dernier est un complexe d'or(I) possédant une triéthylphosphine et un ligand dérivé du thioglucose (2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-(thio-κS)-β-d-glycopyranosato)(triéthyl-phosphane), il est aussi appelé Auranofine (AF). L'AF a été initialement utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et a été approuvé par la FDA en 1985 mais n'est plus commercialisé depuis 2008.^{[13],[14]} Cependant, il est aussi évalué pour des applications sur des maladies neurodégénératives, des infections parasitaires et bactériennes et est en repositionnement pour l'oncologie depuis les travaux de Mirabelli et ses collaborateurs en 1985.^[15] Ce complexe a une bonne activité anti-tumorale *in vitro*, néanmoins, les études *in vivo* et les essais cliniques de phase I/II jusqu'en 2015 ont mis en évidence sa forte réactivité envers les groupements thiol protéiques, ce qui induit un manque de sélectivité et l'AF est rapidement métabolisé par ces groupements.^{[16],[17],[18],[19],[20]} Les recherches autour des complexes d'or et de la chrysothérapie (thérapie par des molécules d'or métallique ou de composés inorganiques contenant de l'or) se sont alors développées dans le but de réduire les effets secondaires induits par le platine et la résistance des cellules cancéreuses. De nombreux analogues de l'AF avec des ligands phosphines ont été étudiés car ces derniers apportent des propriétés σ donneur permettant de stabiliser le métal avec son orbitale d* vacante rendant le complexe plus stable.^{[21],[22]} Ceci est intéressant d'un point de vue biologique pour que le complexe puisse arriver jusqu'à sa cible entièrement sans subir de dégradation. En 1986, le complexe tétraédrique bis[1,2-bis(diphénylphosphine)éthane] chlorure d'or(I) $Au[dppe_2]^+ 1$ (Figure 3) décrit par Sadler, Berners-Price *et al.* possède un caractère de cation lipophile délocalisé (delocalized lipophilic cation, DLC). La charge positive de ce complexe lui permet d'être fortement attiré par le potentiel membranaire des mitochondries des cellules cancéreuses qui sont chargées plus négativement que celles des cellules saines. L'écart avec le potentiel

membranaire de la mitochondrie des cellules saines est relativement important ce qui permet une sélectivité entre les deux : 240 mV pour les cellules cancéreuses contre 180 mV pour les cellules saines. Cette plus haute valeur s'explique par une production d'ATP plus importante par rapport aux cellules saines.^{[23],[24]} Cependant, lors de l'évaluation des propriétés cytotoxiques de ce complexe, les études toxicologiques ont révélé une toxicité élevée pour le foie.^[25]

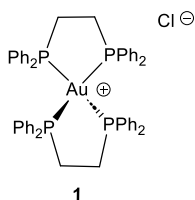


Figure 3 : Représentation du complexe 1.

1.1. Les complexes à ligands carbènes *N*-hétérocycliques

D'autres ligands ont été développés dans le but d'obtenir des complexes métalliques plus stables que les phosphines, biologiquement actifs, plus sélectifs et avec moins d'effets indésirables tout en gardant les propriétés d'un ligand σ donneur et de DLC. En 1961, Schikora et Wanzlick ont reporté la synthèse du premier carbène *N*-hétérocyclique (*N*-heterocyclic carbene, NHC) et sept ans plus tard, Öfele a décrit la synthèse du premier complexe métallique contenant un ligand NHC.^{[26],[27]} C'est en 1991 qu'Arduengo et son équipe ont réussi à isoler et cristalliser le premier NHC.^[28] Il s'agit de composés cycliques comportant un atome de carbone divalent à six électrons de valence et au moins d'un atome d'azote adjacent.

La plupart des NHCs que l'on peut retrouver dans la littérature sont ceux du même type que ceux d'Arduengo, c'est-à-dire comportant un imidazole 2-ylidène. Néanmoins, il existe deux grandes familles de NHC, les classiques et les mésoioniques appelés MIC. Parmi les NHC classiques on peut retrouver un des dérivés du noyau imidazole 2-ylidène ou 1,2,4-triazolylidène mais aussi une troisième forme avec un cycle à 6 chaînons où il n'y a pas d'hétéroatome en alpha du carbone carbénique (Figure 4).^[29]

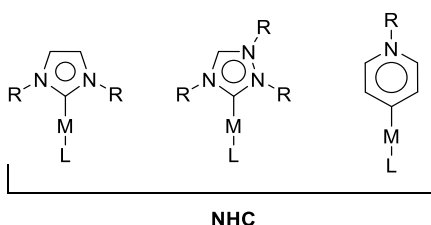


Figure 4 : Représentation des différents NHCs classiques.

Par cette configuration et leur géométrie trigonale plane, les NHCs singulet ont des propriétés σ donneurs similaires aux phosphines et permettent de stabiliser le métal par des liaisons thermodynamiquement plus stables, notamment dans le cas de l'or(I). Ils sont également faiblement π accepteurs (Figure 5).

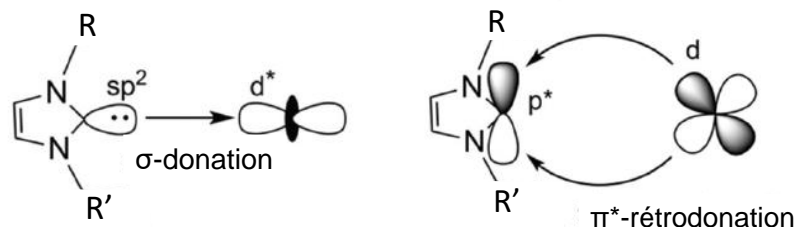


Figure 5 : Représentation schématique des orbitales impliquées dans la formation de la liaison M-NHC.

La modulation des groupements liés au carbone peut conférer aux complexes résultants des propriétés plus lipophiles leur permettant de traverser les membranes biologiques. Cette modulation peut aussi se faire par l'ajout de groupements fonctionnels pour agir sur un site actif particulier. Leur synthèse étant sans difficultés majeures, la possibilité de pharmacomodulation sur ce type de ligand en partant d'imidazole, de pyrazole ou de triazole permet donc d'ajuster leurs propriétés selon l'activité souhaitée. C'est pourquoi de nombreuses équipes ont rapporté ces dernières années l'activité anti-cancéreuse de complexes d'or à base de différents ligands NHC et aux propriétés biologiques diverses grâce à un transport et une délivrance efficace au niveau des cellules tumorales.^{[17],[10]}

1.2. Les complexes d'or N-hétérocycliques pour des applications en oncologie

1.3.1. Cible biologique et modes d'action

Pendant de nombreuses années il était considéré que le stress oxydatif dû aux ROS, des radicaux ayant un fort degré de réactivité, pouvait générer en partie des dommages sur l'ADN et de l'instabilité génétique. Car même si ces ROS sont cruciaux pour les signalements cellulaires, en excès, ils peuvent modifier le fonctionnement des lipides, des protéines, des acides nucléiques, des carbohydrates engendrant ainsi de l'hypertension, un vieillissement prématuré des cellules, des maladies rénales, des neuropathies diabétiques, la maladie d'Alzheimer ou encore le cancer. Dans la majorité des cancers chez l'Homme, TP53 qui est un gène suppresseur de tumeur subit une mutation qui entraîne une perte de fonction à la protéine à laquelle il est associé, p53, qui est un facteur de transcription qui prévient les mutations d'ADN. Celui-ci active la réparation des gènes d'ADN mais s'ils sont trop endommagés il va alors initier l'apoptose en activant des gènes pro-apoptotiques.^{[2],[4],[5]} Cependant, avec les récentes études faites sur les ROS, on sait maintenant qu'ils n'impactent pas seulement l'ADN mais aussi les voies de signalisation de régulation rédox des cellules.^[30]

Il existe deux voies générales de signalisation cellulaire qui déclenchent l'apoptose : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque. La première est amorcée par des récepteurs de mort situés à l'extérieur de la cellule et joue un rôle important dans les fonctions du système immunitaire. La seconde, également appelée voie mitochondriale, suscite un intérêt

particulier car elle démarre à l'intérieur de la cellule en réponse à des dommages de l'ADN, une chimiothérapie, un manque de facteurs de croissance ou un stress oxydatif. Tous ces signaux apoptotiques convergent vers les mitochondries, provoquant des modifications dans leur structure. Ce phénomène déclenche l'apoptose en libérant des protéines pro-apoptotiques comme le cytochrome *c*, ou en perdant des fonctions mitochondriales essentielles telles que la respiration,^{[2],[31],[32]} qui induira l'apoptose.^{[2],[6],[31],[33],[34]}

La principale cible biologique des complexes d'Au(I) et l'une des complexes d'Au(III) est l'enzyme thiorédoxine réductase (TrxR), une sélénoprotéine homodimérique impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire et du stress oxydant. Le stress oxydant est un déséquilibre entre la production de ROS et la capacité antioxydante de la cellule. Ce déséquilibre engendre une perturbation de la signalisation, du contrôle redox et provoque des dommages moléculaires (Figure 6). Les cellules procaryotes ne possèdent qu'un seul type de cette enzyme mais ce n'est pas le cas pour les eucaryotes. Il y a les TrxR1 présentes dans le cytosole, les TrxR2 présentes dans les mitochondries et les TrxR3 présentes dans les testicules. Les TrxR2 sont très intéressantes comme cible biologique pour les molécules anti-cancéreuses puisqu'elles sont surexprimées dans les cellules cancéreuses. Cependant, la plupart des inhibiteurs de TrxR ne font pas la distinction entre celles présentes dans le cytosole et celles dans les mitochondries, c'est pourquoi le challenge est de trouver de nouveaux complexes d'or qui soient sélectifs pour une action mitochondriale.^{[2],[23],[24]} C'est le cas des complexes d'or cationiques qui ciblent préférentiellement les mitochondries. Les complexes d'or inhibent la TrxR de manière à ce que le cycle de réduction de la protéine thiorédoxine (Trx) soit bloqué ce qui conduit à une accumulation de ROS (O_2^- et H_2O_2) pour rendre plus perméable les membranes mitochondriales et libérer les cytochromes *c*, qui sont des facteurs apoptotiques, jusque dans le cytosole induisant la mort cellulaire possiblement par apoptose.^[24]

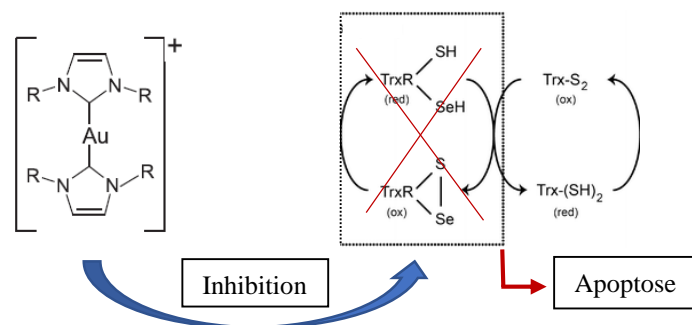


Figure 6 : Mode d'action des complexes d'Au(I) NHC sur la thiorédoxine réductase.

L'or ayant une forte affinité pour les groupements thiol et séléniol va se lier aux atomes de soufre ou sélénium présents dans les cystéines et sélénocystéines des sites actifs sur la forme réduite de la TrxR. Cependant, les molécules inhibitrices peuvent soit se fixer sur un seul des deux isoformes de la TrxR ou alors sur les deux en fonction de l'affinité pour les différents résidus d'acides aminés présents autour du site actif. Il est tout de même possible de discerner ces deux enzymes par rapport à leurs différentes compartimentations cellulaires. En particulier un résidu Tyrosine (Tyr-116) présent dans TrxR1 est remplacé par une Histidine (His-143) dans TrxR2.

La TrxR2, composée de 524 acides aminés en deux sous-unités, possède plusieurs sites actifs en plus du site de liaison au Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH), au flavine adénine dinucléotide (FAD) et son site de dimérisation. Le premier site actif se situe

dans la région N-terminale (première unité) et présente un motif -Cys-Val-Asn-Val-Gly-Cys-. Le deuxième site actif est localisé dans la région C-terminale (deuxième unité) et possède une sélénocystéine indispensable pour l'activité dans une séquence -Gly-Cys-Sec-Gly-. Au cours de la réaction enzymatique, le premier site actif, du côté N-terminal, reçoit la forme réduite du cofacteur NADPH, H⁺ par l'intermédiaire du FAD et le sélénylsulfure du côté C-terminal est réduit en anion sélénolate (Se⁻). Celui-ci attaque le pont disulfure de la Trx et le sélénylsulfure (Cys-Sec) résultant entre la région C-terminale de l'enzyme et la Trx est attaqué par la Cys-497 pour régénérer le sélénylsulfure entre la Cys-497 et la Sec-498. Le sélénylsulfure est ensuite à nouveau réduit par la Cys-59 du site actif N-terminal. (Figure 7).^{[24],[35]}

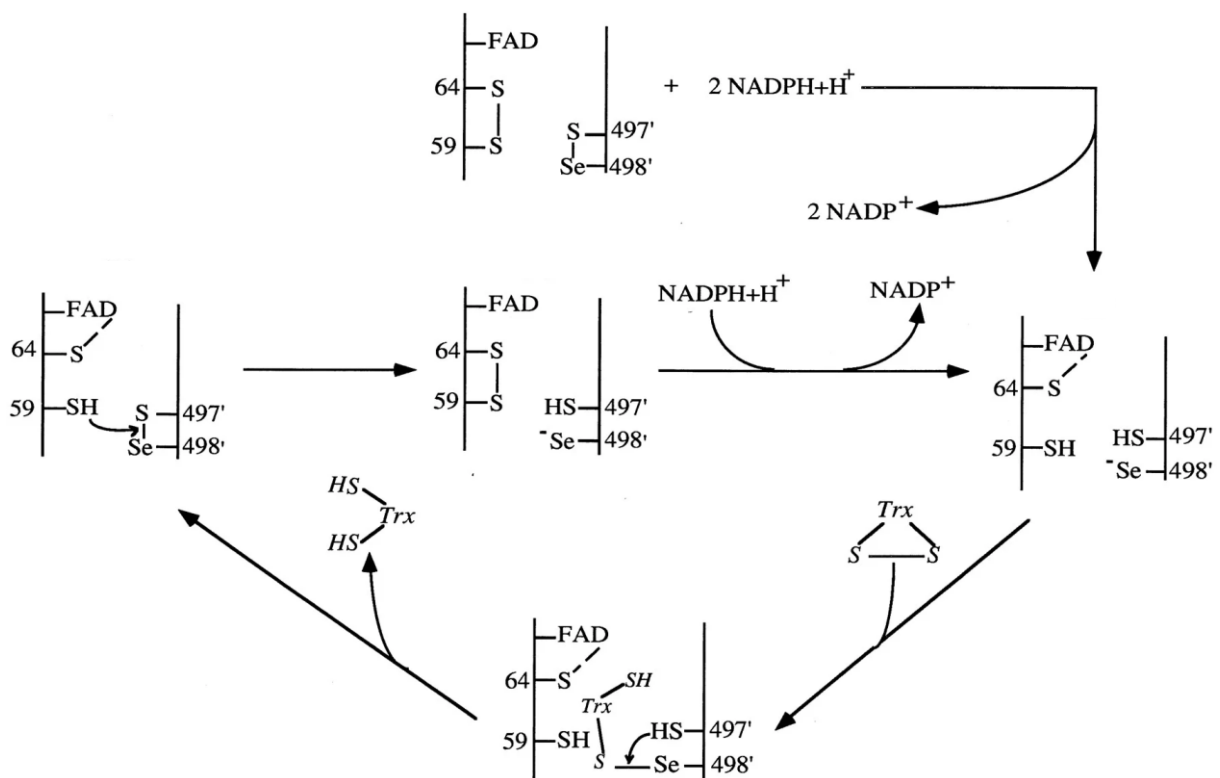


Figure 7 : Cycle catalytique de la TrxR proposé par Liangwei Zhong et al.^[35]

Il a été montré que la TrxR2 a également un rôle de régulation impliqué dans le processus d'angiogenèse, c'est-à-dire le processus de création de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux sanguins préexistants. Ce processus est primordial dans la croissance des tumeurs malignes et le développement des métastases. L'enzyme TrxR2 régule le chemin de signalisation qui implique la propyl hydroxylase 2 (PHD2) et le facteur induit par l'hypoxie (l'hypoxia inducible factor, HIF-1 α) qui ont une fonction critique dans le déroulement de la signalisation. D'autres facteurs de transcription de cette signalisation rédox sont contrôlés par l'activité de la Trx : NF- κ B, AP-1, le récepteur glucocorticoïde, Ref-1, PTEN et p53. Par l'inhibition de TrxR2, la croissance de la cellule et le chemin de signalisation de l'angiogenèse sont bloqués.^[36]

Les travaux de Pratesi montrent par des analyses ESI-MS (Electrospray Ionization Mass Spectroscopy) que les complexes d'or(I) étudiés, l'AF et l'iodo(triéthylphosphine) d'or(I) (AF-I) **2** (Figure 8), vont préférentiellement se lier aux sélénocystéines plutôt qu'aux cystéines.^[37] Cette hypothèse est basée sur le fait que les sélénocystéines sont des donneurs de Lewis plus

mous ($pK_a = 5.2$) que les cystéines ($pK_a = 8$). D'autres études par ESI-MS ont été réalisées par le même auteur sur des complexes d'or contenant soit un ligand 1,3-diéthylbenzimidazol-2-ylidène avec un chlore **3** ou une triéthylphosphine **4**, soit deux ligands de type NHC **5** (Figure 8). Sur un fragment de peptide contenant deux cystéines, en présence de complexe d'or NHC, l'une est liée à un atome d'or NHC mais la seconde se retrouve sous sa forme libre. Dans le cas d'un fragment de peptide avec une cystéine et une sélénocystéine, les deux sont systématiquement liées à l'atome d'or NHC. Il y a donc une préférence pour la sélénocystéine. L'ensemble de ces résultats montrent que le peptide est capable de substituer un ou deux des ligands NHC et que la substitution se fait plus facilement sur un chlorure que sur un groupement NHC.

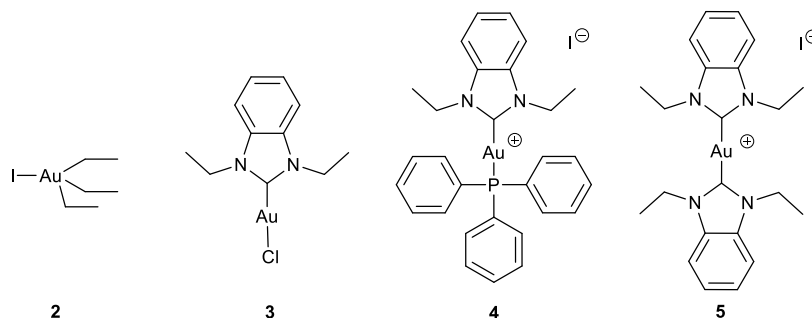


Figure 8 : Représentation des complexes **2** à **5**.

Dans le cas du peptide C-terminal dodecapeptide hTrxR(488-499), l'inhibition par le complexe d'or **3** se fait dans les 5 premières minutes pour avoir 50% de l'activité inhibée, puis cette inhibition diminue progressivement dans l'heure.^[38]

Dans les travaux de Gromer *et al.*, la concentration en AF pour inhiber à 50% le peptide hTrxR sur son site actif (Cys495-SeCys496) a été mesurée et est de 4 nM. Cette valeur indique bien la forte affinité de l'or pour les cystéines et sélénocystéines. De plus, sur la glutathion réductase, une enzyme assez similaire d'un point de vue mécanistique et structural mais sans sélénocystéine, l'affinité de l'inhibition de AF est moins élevée ce qui indique également la préférence de l'or pour le sélénium.^[39]

La chaîne respiratoire mitochondriale produit un anion superoxyde qui se dismute en peroxyde d'hydrogène et va oxyder la Trx étant sous sa forme réduite dans une réaction impliquant comme médiateur la peroxirédoxine (Prx). La TrxR, inhibée par les complexes d'or(I)/or(III), ne peut plus réduire la thiorédoxine oxydée qui s'accumule avec H_2O_2 (Figure 9). Cette accumulation conduit à deux mécanismes possibles. Le premier est la transition de perméabilité mitochondriale (MTP) qui conduit à la dispersion du potentiel membranaire induit par l'équilibre des ions à travers la membrane interne. Cela provoque un gonflement de la matrice avec l'ouverture du pore de transition de perméabilité (PTP) mitochondriale. Le second mécanisme tend vers une augmentation de la perméabilité de la membrane mitochondriale externe (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) régulée par la famille des protéines Bcl-2 (Figure 10). Elles peuvent soit être initiatrices (pro-apoptotiques) ou inhibitrice (anti-apoptotiques). Parmi les pro-apoptotiques, il y a les BH3-only qui peuvent être alarmées par p53 lors d'un dommage causé au niveau de l'ADN.^{[2],[40],[41]} Le fait d'agir directement sur la MOMP permet d'éviter les résistances induites par les protéines pro-apoptotiques défectueuses ou celles anti-apoptotiques surexprimées.^{[2],[24]} Ainsi, cette seconde voie de mécanisme est la plus répandue avec les molécules anticancéreuses ayant un mode d'action au niveau de la mitochondrie.^{[23],[42]} La libération du cytochrome c déclenche une cascade de signalisation impliquant le groupe principal de

protéines associées à l'apoptose, les caspases. Le cytochrome c se lie à l'Apaf-1 (facteur activateur de la protéase de l'apoptose), favorisant la liaison à la procaspase-9 qui est clivée pour la rendre sous sa forme active. Elle stimule ensuite la procaspase-3, produisant ainsi la caspase effectrice caspase-3 pour amener à la mort cellulaire. Le peroxyde d'hydrogène est ensuite libéré dans le cytosole pour venir oxyder Trx1 et créer le même phénomène qu'avec la Trx2. Les voies des mitogen-activated protein kinases (MAP kinases) menant à la mort cellulaire sont alors déclenchées (Figure 9).^{[43],[44],[45],[46],[47],[48]}

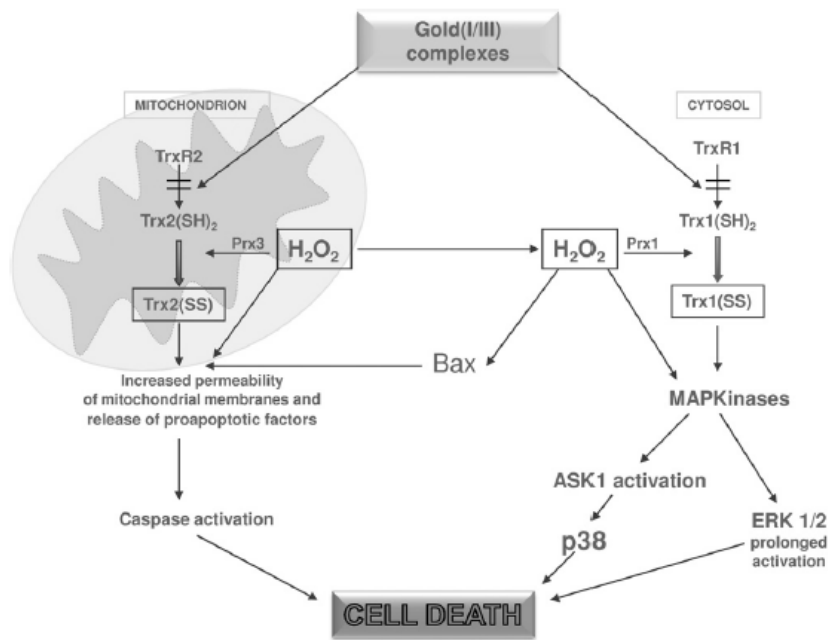


Figure 9 : Mécanisme d'action induisant la mort cellulaire par les complexes d'or(I/III).^[43]

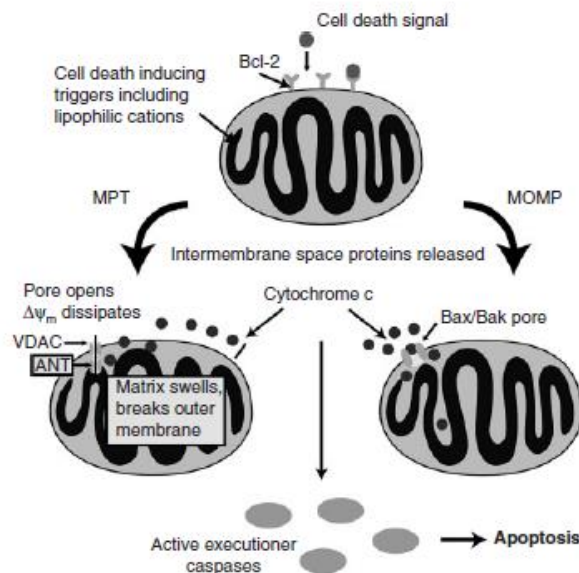


Figure 10 : Mécanismes de perméabilisation de la membrane mitochondriale induisant l'apoptose. MPT : transition de perméabilité mitochondriale, MOMP : perméabilité de la membrane externe mitochondriale, VDAC : canal anionique dépendant de la tension, ANT : translocateur de nucléotides à adénine.^[23]

Des études protéomiques (ensemble des protéines d'une cellule) ont permis de démontrer qu'il existe d'autres cibles biologiques secondaires avec lesquelles peuvent interagir les complexes d'or.^{[49],[50]} Qu'ils soient Au(I) ou Au(III), mono ou bis-NHC, les complexes d'or ont un mode de fonctionnement d'inhibition similaire mais les ligands qui les composent et leur charge peuvent apporter des différences sur les cibles auxquelles ils sont sensibles. L'équipe de Messori a notamment travaillé sur un modèle cellulaire standard, les cellules cancéreuses A2780 des ovaires sensibles au cisplatine, à des concentrations identiques à celles des IC₅₀ (concentration à laquelle 50% des cellules sont inhibées) des complexes étudiés après 72h d'incubation. Parmi les complexes étudiés, il y a l'AF, le complexe Au(I) mono-NHC Au(NHC)Cl **6** et le complexe Au(I) bis-NHC [Au(NHC)₂]PF₆ **7** (NHC = 1-butyl-3-méthyl-imidazole-2-ylidène) ainsi qu'un complexe d'Au(III) comportant un ligand 6-(1,1-diméthylbenzyl)-2,2'-bipyridine **8** (Figure 11). L'AF altère 5 protéines : la trioséosphatase isomère 1 (TPI1), la ribonucléoprotéine nucléaire hétérogène H (hnRNPH1), dont le clivage induit l'activation de la caspase 3 qui mène à l'apoptose, la protéine de liaison aux nucléotides de la triade histidine 1 (HINT1), la peroxyrédoxine-1 (PRDX1), qui contrôle la balance redox des cellules, ainsi qu'une protéine en rapport avec le cytosquelette et l'apoptose, l'ezrine (EZR). La plupart de ces protéines sont impliquées dans le système rédox de l'homéostasie de la cellule.^[49] Cette molécule altère le système rédox de la cellule, augmente le stress oxydant en inhibant la TrxR et finit par induire l'apoptose. D'un autre côté, le complexe d'Au(III) et les deux complexes d'Au(I)-NHC déstabilisent le métabolisme du glucose (impact sur les enzymes GAPDH, LDOA et TPI1) et provoquent une dysfonction mitochondriale. Beaucoup plus de protéines sont alors mises en jeu (jusqu'à 87 identifiées) pour le complexe d'Au(III). Les complexes NHC altèrent eux six protéines de la famille des ribonucléoprotéines nucléaires hétérogènes (hnRNPs) jouant un rôle dans la progression des cancers par l'invasion cellulaire et l'inhibition de l'apoptose ainsi que la nucléophosmine phosphoprotéine (NPM1).^[50] Celle-ci est surexprimée dans les cellules cancéreuses et est impliquée dans la régulation des gènes suppresseurs de tumeurs p53/TP53. De plus les complexes avec ligand NHC ont montré un dérèglement des enzymes qui participent à la respiration cellulaire et la production d'ATP.^[49]

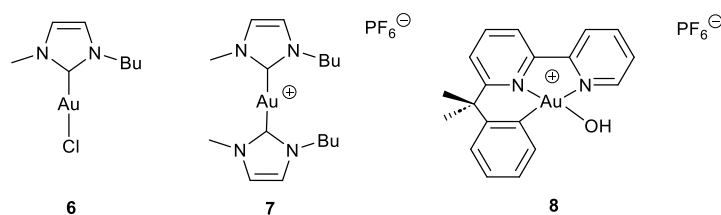


Figure 11 : Représentation des complexes **6** à **8**.

Il y a également d'autres cibles contenant une cystéine dans leur site actif sur lesquelles peuvent agir certains complexes d'or(I) NHC. C'est le cas pour les complexes [(Me₂Im)Au(I)Cl] **9a**, [(*p*-MeBzMeIm)Au(I)Cl] **9b** et [(BzMeIm)Au(I)Cl] **9c** (Figure 12) qui inhibent également les protéines tyrosine phosphatase (PTPs). Ces enzymes portent un résidu cystéine dans leur site actif, tout comme la TrxR, catalysent le retrait des groupements phosphates des tyrosines dans les protéines et ont un rôle clé dans la régulation des voies de signalisation et le contrôle du cycle cellulaire. Elles sont une cible intéressante car elles ont un impact dans la croissance cellulaire, leur prolifération et leur différenciation.^[51]

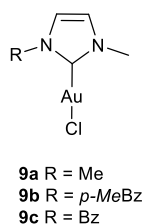


Figure 12 : Représentation des complexes **9a** à **9c**.

Une enzyme mécaniquement et structurellement similaire à la TrxR est la glutathion réductase (GR), elle est impliquée dans un processus de résistance au stress oxydant et au maintien du pH intracellulaire.^[52] De la même façon, la glutathion peroxydase (GPx) et la glutathion S-transférase (GST) sont des protéines anti-oxydantes similaires à la TrxR impliquées dans la régulation des ROS qui peuvent être ciblées par les complexes d'or.^[39]

Les topoisomérases I et II peuvent être une autre cible, ce sont des enzymes nucléaires omniprésentes capables de cliver la liaison ADN phosphodiester pour la régulation de sa topologie. D'après les études de Iacopetta et co-auteurs, le complexe bis-[4,5-dichloro-(*N*-méthyl-*N'*(2-hydroxy-2-phényl)éthyl-imidazole-2-ylidène) d'or(I)]⁺ **10** (Figure 13) est capable d'inhiber les topoisomérases en interférant avec la polymérisation de la tubuline. Les microtubules sont essentiels pour de nombreuses fonctions cellulaires et les dégâts sur celles-ci amènent au déclenchement de l'apoptose des cellules cancéreuses.^[53]

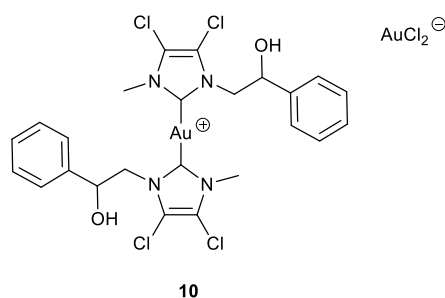


Figure 13 : Représentation du complexe **10**.

Certains complexes d'Au(I) mono-NHC, parmi un panel de 13 avec des variations de part et d'autre des azotes et du groupement autre que le NHC relié à l'or **11** à **23** (Figure 14), se sont avérés inhiber des enzymes importantes pour les stratégies de traitements anticancéreux tel que la thymidine phosphorylase (TP) et la β -glucuronidase. La TP est une enzyme qui pousse la croissance des cellules cancéreuses en provoquant l'angiogénèse. L'inhibition de cette enzyme surexprimée permet donc de contrôler la croissance des cellules. La β -glucuronidase est une cible avec une action indirecte sur le traitement du cancer. L'inhibition de celle-ci permet d'éviter une excrétion rapide du médicament anticancéreux que l'on veut utiliser car cette enzyme est impliquée dans le phénomène de déglucuronisation (hydrolyse de la glucuronidase en aglycone et acide glucuronique). Cette enzyme est surexprimée dans le cas de nombreuses maladies dont le cancer est peut donc être une cible secondaire intéressante.^[54]

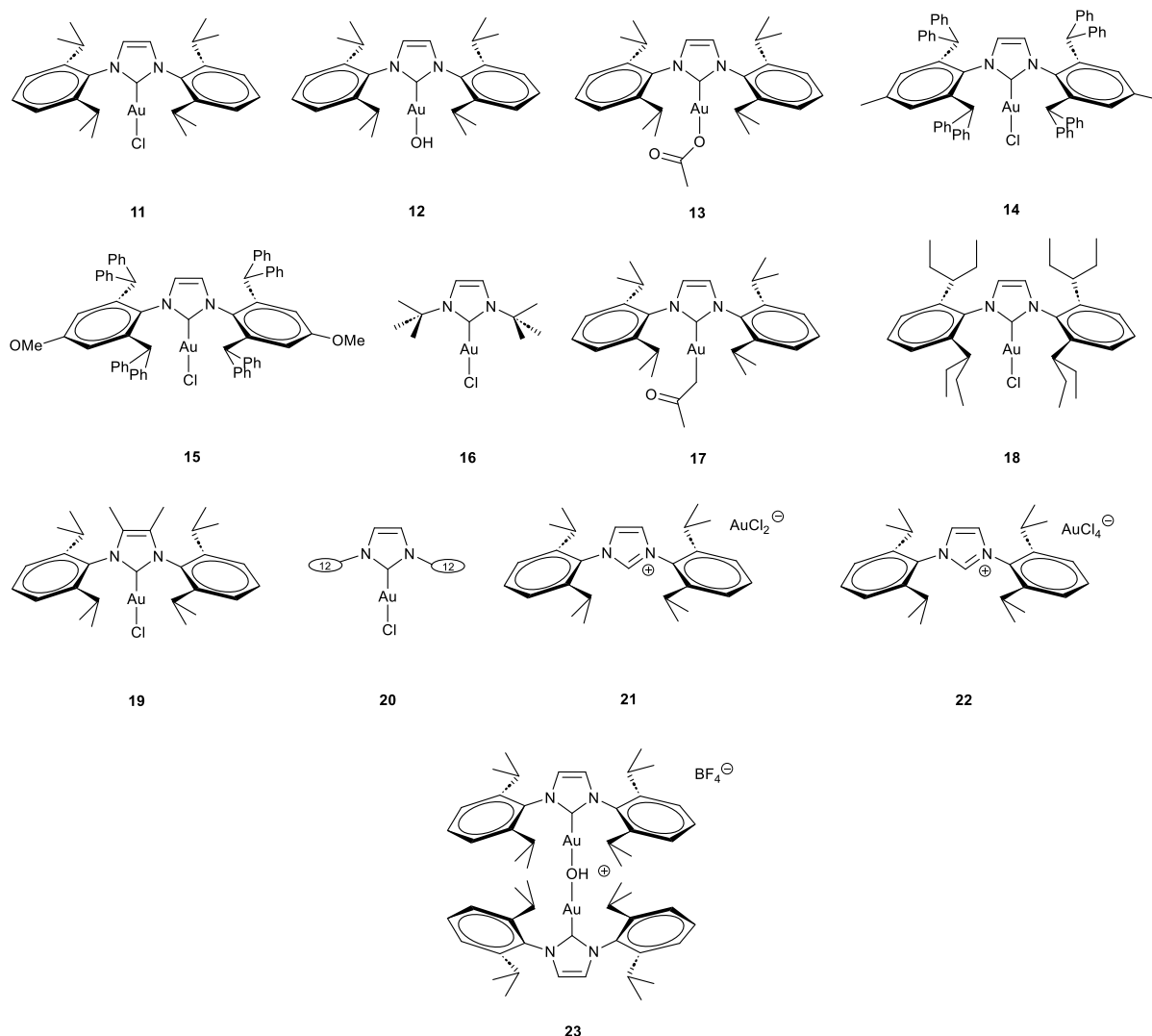
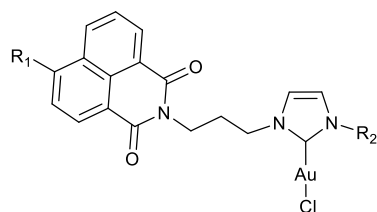


Figure 14 : Représentation des complexes **11** à **23**.

Quelques complexes ont également une double activité, on dit que ces complexes sont bi-fonctionnels. En 2014 Ott et son équipe ont décrit des complexes d'Au(I) NHC bifonctionnels **24a** à **24d** (Figure 15) pouvant interagir avec la TrxR avec la partie Au(NHC) et l'ADN par l'utilisation d'un groupement naphthalimide connu pour son intercalation avec l'ADN et son pouvoir de distorsion de la conformation beta de l'ADN pour induire l'apoptose. Ceci apporte une autre dimension aux cibles potentielles de ces complexes pouvant mener à l'apoptose par diverses voies mécanistiques, redox ou par le métabolisme de l'ADN, en ayant toutes une réelle contribution à la mort des cellules cancéreuses.^[55] Pour cela les ligands aromatiques étendus et plans sont la clé pour leur réactivité vis-à-vis des cibles génomiques puisque pour une bonne intercalation ils doivent avoir une structure plate et monocationique pour interagir avec les charges négatives de l'ADN, un ou deux ligands aromatiques pour faire du π stacking avec les guanines, une chaîne latérale hydrophile et un centre métallique qui peut interagir par liaison non covalente avec les carbonyles du tétramère de guanines appelé G-quadruplexe (G4). Les G4 permettent de réguler l'activité de la télomérase et dans d'autres régions régulatrices comme la réplication ou la promotion d'oncogène. Si des complexes interagissent avec la structure secondaire de l'ADN par intercalation, cela peut stabiliser le système G4. Le système G4 est une structure secondaire composée de quatre guanines

assemblées entre elles de façon cyclique par des liaisons hydrogènes et des interactions de π stacking et stabilisées par leur coordination avec les cations potassium ou sodium monovalent. Ces complexes bifonctionnels ont donc la capacité de ralentir le processus de prolifération des cellules cancéreuses tout en induisant l'apoptose dans celles présentes.^[56]



- 24a** R₁ = H, R₂ = Me
24b R₁ = H, R₂ = Et
24c R₁ = H, R₂ = CH₂-Ph
24d R₁ = S-Et, R₂ = Me

Figure 15 : Représentation des complexes **24a** à **24d**.

L'équipe d'Arambula a décrit en 2021 un complexe d'Au(I) bis-NHC contenant une naphthoquinone **25** (Figure 16), qui en plus d'inhiber la TrxR2 et d'augmenter le stress oxydatif, est un inducteur de la mort cellulaire immunogène (immunogenic cellular death, ICD) de type II en perturbant l'homéostasie rédox intracellulaire sur des cellules CT26 provenant d'une lignée cellulaire de carcinome colorectal murin. L'AF aurait également la capacité d'induire de l'ICD en synergie avec du tampon phosphate salin (phosphate buffered saline, PBS) sur les cellules cancéreuses U-87 (cellules humaines de glioblastome primaire) et LN-229 (cellules humaines de glioblastome) issues de cancers cérébraux.^[57] Ces résultats montrent que les complexes d'or peuvent initier la mort cellulaire d'une autre manière que par l'inhibition de la TrxR, en modifiant la calréticuline (CRT) qui est une protéine chaperon présente dans la lumière du réticulum endoplasmique (RE) faisant des liaisons Ca²⁺. Celle-ci joue un rôle dans le bon repliement des protéines dans le RE.^[58] En présence de molécules inductrices d'ICD, la translocation CRT se produit à partir de la lumière du RE vers la membrane plasmique des cellules cancéreuses et c'est cette translocation qui impacte leur immunogénicité.^[59] En perturbant la translocation, on dérègle la capacité des cellules cancéreuses à induire une réponse immunitaire pour se défendre.

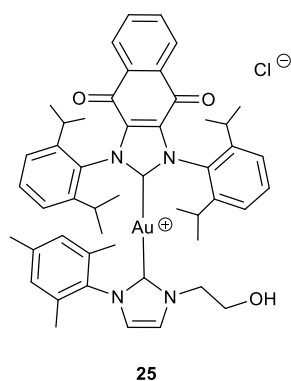


Figure 16 : Représentation du complexe **25**.

1.3.2. Complexes d'Au(III)

Les complexes d'Au(III) ont une configuration électronique d^8 ce qui les rend bioisostères des complexes de Pt(II). Ces complexes peuvent donc être des agents biologiquement actifs alternatifs à ceux de platine dans le but de palier aux désavantages en termes d'effets secondaires associés au Pt(II). Les complexes d'Au(III)-NHC sont principalement formés par l'oxydation de leur précurseur d'Au(I) c'est pourquoi leur application est restreinte puisqu'ils peuvent être réduits dans leur environnement biologique. Cependant, il faut prendre en compte que les liaisons des ligands coordonnés à l'atome d'Au(III) sont plus courtes que celles d'Au(I) ce qui leur confère une plus forte stabilité qui est l'un des paramètres recherché pour une application biologique anticancer.

1.3.2.1. Complexes d'Au(III) non NHC

En 2004, le groupe de Messori et ses collaborateurs a montré que les complexes d'Au(III) [Au(6-(1,1-diméthylbenzyl)-2,2'-bipyridine)(OH)][PF₆] **26**, [Au(6-(1,1-diméthylbenzyl)-2,2'-bipyridine)(2,6-xylidine)][PF₆] **27** et [Au(2-(1,1-diméthylbenzyl)-pyridine)(AcO)₂] **28** (Figure 17) inhibent l'activité de la TrxR2 isolée des mitochondries du foie de rat avec des valeurs d'IC₅₀ dans l'ordre de grandeur du nanomolaire. Malgré leur structure similaire à celle du cisplatine, ces complexes ne se lient pas aux bases de l'ADN et ne produisent pas d'altération de cycle cellulaire mais font bien une interférence avec l'activité mitochondriale de la TrxR2 et permettent la libération de facteurs apoptotiques.^[60]

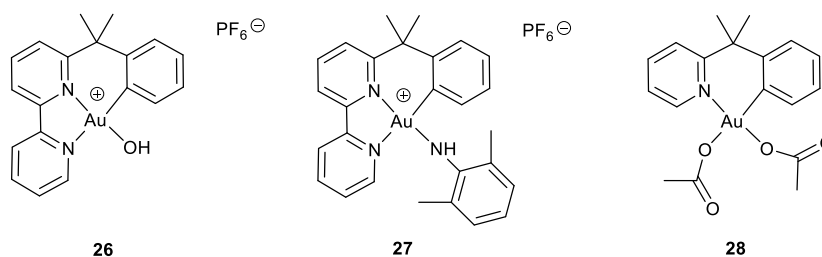


Figure 17 : Représentation des complexes **26** à **28**.

Les travaux de Buckley *et al.* ont montré que le complexe d'Au(III) [Au(acétato)(damp)] (damp = 2-[(diméthylamino)méthyl]-phényle) **29** (Figure 18) n'est pas réduit par le GSH mais suit la même métabolisation que le cisplatine avec une hydrolyse en milieu aqueux pour former le complexe [Au(2-[(diméthylamino)méthyle]phényle)(H₂O)₂].^[61] Deux autres complexes ont été synthétisés durant la même période par le groupe de Messori, l'un avec un ligand monodente AuCl₃(Hpm) (Hpm = 2-pyridylméthanol) **30** et l'autre avec un ligand bidente AuCl₂(pm) (pm = 2-pyridylméthanoate) **31** (Figure 18) qui font également des échanges rapides de ligand dans l'eau. Les trois complexes **29** à **31**, se font hydrolyser en milieu biologique pour devenir des métabolites actifs mais ne sont pas réduits en Au(I) dans ces cas-ci.^[62] La cytotoxicité *in vitro* de ces trois complexes sur les cellules tumorales A2780R des ovaires résistantes au cisplatine montre des valeurs d'IC₅₀ comprises entre 13,8 et 35 μM (57 μM pour le cisplatine en référence) mais ces complexes n'étant pas assez stables pour des applications médicales les études n'ont pas été poursuivies.^{[61],[62]}

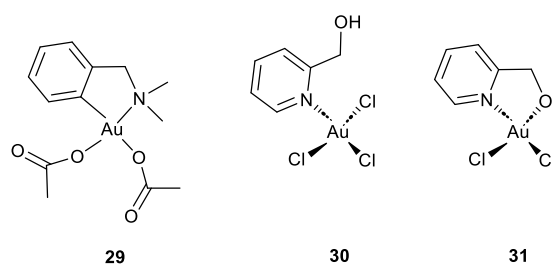


Figure 18 : Représentation des complexes 29 à 31.

En utilisant des groupements *N*-hétérocycliques bidentes comme la bipyridine, la cytotoxicité est accrue comme le montre le complexe comportant un ligand 6-(1,1-diméthylbenzyle)-2,2'-bipyridine **26** (Figure 19) de Messori et ses collaborateurs puisque la stabilité du complexe est meilleure et permet d'éviter l'hydrolyse. Sur la même lignée cellulaire A2780R, l' IC_{50} mesurée *in vitro* est de 8,2 μM . Malgré une faible interaction avec les bases de l'ADN, cette molécule inhibe la TrxR2 de manière efficace avec une IC_{50} de 0,28 μM et montre également des interactions avec d'autres protéines impliquées dans l'apoptose comme les cytochromes *c* et les lysozymes (protéines qui détruisent la paroi des bactéries lors d'infections). Cependant la mitochondrie reste une cible clé dans la cytotoxicité de ce complexe.^[63]

Il en est de même pour le complexe $[\text{Au}(\text{III})(\text{butyl-C}_\lambda\text{N})\text{biguanide}]\text{Cl}$ (butyl- $\text{HC}_\lambda\text{N} = 2$ -(4-*n*-butylphényl)pyridine, BCN) **32** (Figure 19) de l'équipe de Che et ses collaborateurs qui a une bonne sélectivité *in vitro* entre les cellules cancéreuses de l'utérus HeLa et les cellules saines du poumon CCD-19Lu avec des IC_{50} de 7,7 et 32 μM , respectivement. Ce complexe forme des adduits avec le GSH et induit un stress du RE ainsi qu'un gonflement de celui-ci généré par une vacuolisation cytoplasmique étendue. Ces événements ont été confirmés par l'observation de marqueurs de stress du RE tel que CHOP qui promeut l'apoptose et HSP70 qui la prévient. Ce deuxième marqueur joue un rôle dans l'arrêt de la phase S du cycle cellulaire. De plus, indépendamment du stress du RE, ce complexe induit l'apoptose et la nécrose des cellules cancéreuses.^{[2],[64]}

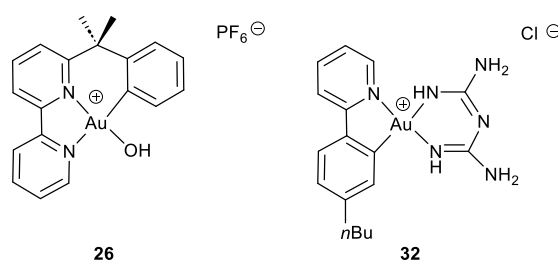


Figure 19 : Représentation des complexes 26 et 32.

1.3.2.2. Complexes d'Au(III) NHC

Une autre structure des complexes d'Au(III) est possible avec un ligand chélatant tridente de type $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C}$ ou $\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N}$ (ou $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N}$ ou $\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{N}$) et un autre ligand tel qu'un NHC pour stabiliser la configuration électronique du métal. Ce type de complexe peut faire des interactions avec l'ADN ou bien avec certaines protéines pour engendrer un stress oxydant.

En 2010, Che et ses collaborateurs ont synthétisé et caractérisé un complexe d'Au(III) [Au(III)(C[^]N[^]C)-(NHC^{2Me})]OTf **33** (C[^]N[^]C une 2,6-bisphénylpyridine) (Figure 20) actif et très sélectif *in vitro* avec des IC₅₀ sur les cellules tumorales NCI-H460 du poumon de 0,17 μM (3,5 μM pour le cisplatine) et sur les fibroblastes du poumon CCD-19Lu de 25 μM (51 μM pour le cisplatine). Ce complexe a donc un IS de 147, ce qui est assez élevé. Il a un mécanisme d'action d'intercalation avec l'ADN et de stabilisation de la topoisomérase 1 pour engendrer l'apoptose car ce complexe ne montre aucun signe de réduction en Au(I). Il a également été testé sur d'autres lignées cellulaires dont HepG2 (foie) avec une activité élevée, son IC₅₀ est de 0,37 μM alors que celui du cisplatine est de 10,5 μM. Ces résultats ont permis de tester le complexe *in vivo* sur le modèle murin qui montre un taux d'inhibition de grossissement du carcinome hépatocellulaire de 47 % avec 10 mg/kg par semaine de complexe injecté en intrapéritonéale sur une durée de 28 jours sans mort et perte de poids constatée pendant l'étude relative au complexe.^[65]

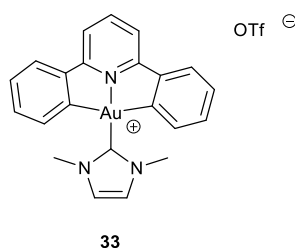


Figure 20 : Représentation du complexe **33**.

Bochmann et ses collaborateurs ont évalué l'activité antiproliférative *in vitro* du complexe d'Au(III)-NHC [(C[^]Npz[^]C)Au(NHC)](PF₆) **34** contenant une pyrazine (NHC = 1,3-diméthylbenzimidazol-2-ylidène) (Figure 21) sur les lignées cellulaires cancéreuses A549 (poumon), MCF-7 (sein) et HL60 (leucémie). Ses IC₅₀ sont de 7,8, 0,56 et 0,31 μM, respectivement, indiquant qu'il est plus actif sur ces lignées que le cisplatine en référence avec des IC₅₀ de 33,7, 21,2 et 3,7 μM. Le complexe **34** est quatre à trente-huit fois plus cytotoxique que le cisplatine. Cependant cette cytotoxicité est également élevée sur les cellules saines fibroblastiques du poumon MRC-5 avec une IC₅₀ de 1,4 μM, ne conférant pas à ce complexe une bonne sélectivité. Ce complexe stabilise les G-quadruplexes de l'ADN ainsi que les i-motifs de l'ADN qui sont des structures secondaires de l'ADN avec quatre brins, dans lesquelles les cytosines sont intercalées de part un empilement de paires de bases C-C hémi-protonées. Ce complexe inhibe également la protéine MDM2-p53 avec une IC₅₀ de 31,1 μM, une protéine qui empêche p53 de bloquer la prolifération cellulaire ou d'induire la mort cellulaire.^[66] Cette même équipe a modifié le complexe **34** avec un imidazole portant un substituant acridine **35** (Figure 21) intercalant de l'ADN dans le but d'augmenter l'activité mais ce complexe montre une cytotoxicité *in vitro* moins bonne sauf pour la lignée cellulaire du poumon. Les IC₅₀ sont de 7,6 μM sur les A549, 1,5 μM sur les MCF-7 et 1,1 μM sur les HL60. L'introduction d'une fonction acridine ne semble pas augmenter la cytotoxicité du complexe **35**. En revanche, elle est corrélée avec son absorption cellulaire élevée qui est donc déterminante pour les complexes d'Au(III). L'ADN n'est donc pas la cible biologique principale de ce complexe. Des analyses ESI ont indiquées une réduction de ce complexe d'Au(III) en Au(I) en milieu biologique par le GSH.^[67]

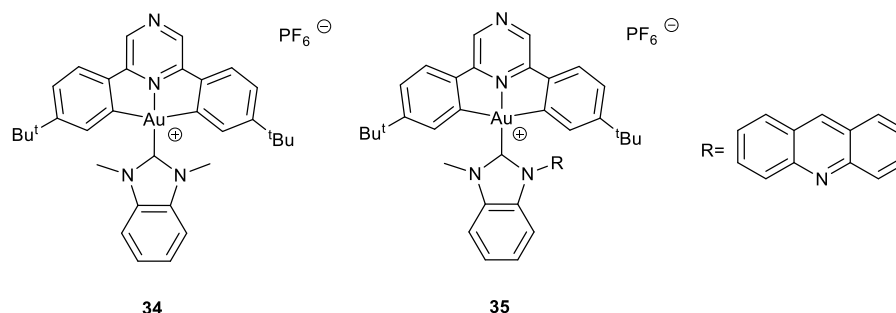


Figure 21 : Représentation des complexes **34** et **35**.

Sur des motifs structuraux similaires mais avec un ligand chélatant tridenté N³, en partant de 2,6-bis(imidazol-2-yl)pyridine (H₂IPI) pour les complexes **36a** à **36g** ou de 2,6-bis(benzimidazol-2-yl)pyridine (H₂BPB) pour les complexes **37a** à **37c** (Figure 22) le groupe de Che a synthétisé des complexes théranostiques, c'est à dire avec une double application : le diagnostic en agissant comme une sonde fluorescente et la thérapie en induisant de la cytotoxicité. Les complexes d'Au(III) sensibles aux thiols sont réduits en Au(I) par interaction avec la cible thiolée, cystéine ou GSH, entraînant la libération des ligands H₂IPI et H₂BPB fluorescents. Le complexe **36e** qui a été testé *in vitro* avec une IC₅₀ de 1,4 μM sur les cellules HeLa (utérus) inhibe la TrxR avec une IC₅₀ de 3,8 μM et une forte absorption cellulaire (129,9 μM). Des tests *in vivo* ont donc été réalisés avec ce complexe prometteur sur modèle murin. Après une injection intrapéritonéale de 3 mg/kg de **36e** trois fois par semaine, la tumeur a pu être inhibée de 60% après onze jours et de 76% après 14 jours.^[68]

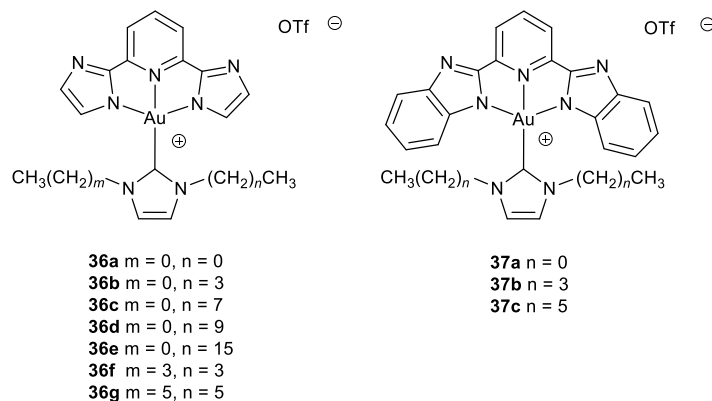


Figure 22 : Représentation des complexes **36a** à **36g** et de **37a** à **37c**.

Entre 2015 et 2016, différents complexes de type Au(NHC)Cl₃ ont été reportés par plusieurs équipes comme inhibiteur de croissance des cellules tumorales et antiprolifératif. Les complexes **38**, comportant un groupement naphthalène décrit par Samanta *et al.* ou *m*-méthyl-pyridine décrit par Nandy *et al.* **39** (Figure 23), ont des valeurs d'IC₅₀ dans la gamme du micromolaire *in vitro* sur différentes lignées cancéreuses (A549 du poumon, HT116 du colon, MCF-7 du sein et HepG2 du foie) moins élevées que celle du cisplatine. On peut tout de même noter la faible IC₅₀ du complexe **39** de 2,7 μM pour les cellules cancéreuses du foie HepG2 qui est une lignée assez résistante.^{[69],[70],[71]} Le complexe comportant une chaîne alkyle **40** (Figure 23) décrit par Haque et ses collaborateurs montre des IC₅₀ très faibles de 0,31 nM

sur MCF-7 (sein) et 0,34 nM sur PC-3 (prostate) et une bonne sélectivité par rapport aux cellules saines du colon CCD-18Co.^[72] L'utilisation de groupements alkyles peut avoir un impact bénéfique sur l'activité des complexes selon les lignées cancéreuses étudiées.

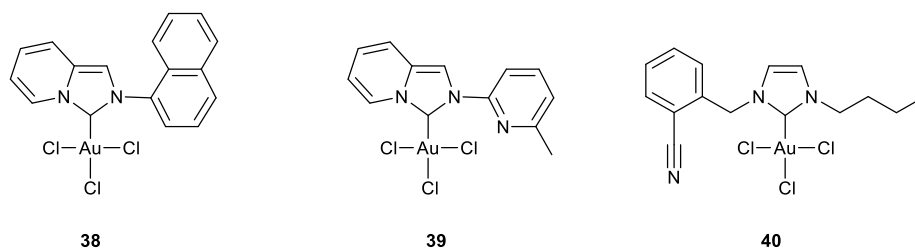


Figure 23 : Représentation des complexes **38** à **40**.

Guarra et ses co-auteurs ont reporté un complexe d'Au(III) **41** (Figure 24) avec deux ligands 1-butyl-3-méthylimidazol-2-ylidène qui montre une plus forte activité antiproliférative *in vitro* que l'AF sur certaines lignées avec des IC₅₀ dans le faible micromolaire, 2, 1,8 et 0,9 μM sur des modèles cellulaires de p53 : HCT116-p53wt (colon), A2780 (ovaire), A2780cis (ovaire), respectivement. Les IC₅₀ de l'AF sur ces modèles sont de 3,7, 0,9 et 3,1 μM, respectivement. Il a également été testé sur MCF-7 (sein), A375 (mélanome) et NCI-N87 (estomac) avec des IC₅₀ variant de 1,8 à 6,2 μM dans la même gamme que l'AF. Dans les études *in vitro*, une réduction du complexe d'Au(III) en complexe d'Au(I) bis-NHC est induite permettant d'avoir une meilleure activité cytotoxique en engendrant un stress oxydant. Sur les études *in vivo*, cette réduction est plus lente car le complexe d'Au(II) est capable d'atteindre la plupart des organes ciblés avant son activation métabolique avec une plus grande accumulation dans l'estomac. Le mécanisme de ces complexes reste donc à investiguer pour savoir si leur engendrement de stress oxydant se fait par l'intercalation avec l'ADN ou inhibition de la TrxR.^{[69],[73]}

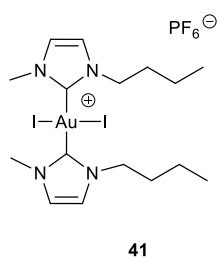


Figure 24 : Représentation du complexe **41**.

1.3.3. Complexes d'Au(I)

1.3.3.1. Complexes d'Au(I) non NHC

Berners-Price a montré que le complexe [Au(dppe)₂]Cl **1** (dppe = [1,2-bis(diphénylphosphine)éthane] (Figure 25) perturbe les fonctions mitochondriales par l'inhibition de la synthèse d'ATP de la mitochondrie et l'altération de l'ADN et l'ARN^{[74],[75]}. Le dérivé [Au(d2pypp)₂]Cl **42** (d2pypp = 1,3-bis(di-2-pyridyl)phosphino)propane (Figure 25), décrit

par Rackham et ses co-auteurs, montre une mauvaise réactivité pour les thiols mais l'apoptose a été observée par la diminution du potentiel membranaire de la mitochondrie et un clivage des caspases 3 et 9. Ces processus ont été associés à l'inhibition de la Trx et la TrxR2 avec un effet plus prononcé pour ces enzymes présentes dans les cellules tumorales MDA-MB-468 que dans celles des cellules saines HMEC du sein. Avec 5 μM de complexe **42**, 80% de la Trx et 40% de la TrxR sont inhibées après 2h d'incubation avec les cellules cancéreuses et environ 40% pour chacune avec les cellules saines.^[76] Cette sélectivité est cohérente pour les systèmes DLC qui s'accumulent préférentiellement dans les cellules cancéreuses.^[77]

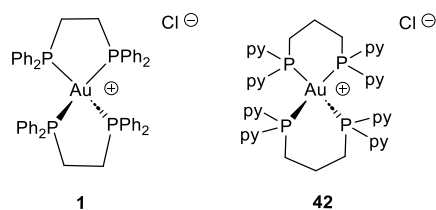


Figure 25 : Représentation des complexes **1** et **42**.

En 2021, Berrocal et ses co-auteurs ont étudié le complexe chlorotriphénylphosphine d'or(I) $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ **43** (Figure 26), qui est cytotoxique sur les cellules humaines de neuroblastome SH-SY5Y et cible les Ca^{2+} -ATPases de la membrane plasmique, qui sont des protéines clé dans le maintien de l'homéostasie du calcium. Ce complexe inhibe l'activité de la protéine avec une IC_{50} de 0,9 μM .^[78]

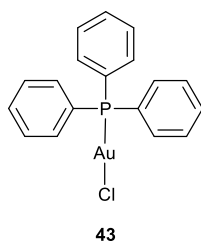


Figure 26 : Représentation de **43**.

Marmol et ses co-auteurs ont synthétisé et testé pour leur activité anticancéreuse, une série de complexes d'Au(I) avec un groupement dérivé de l'hydroxyflavone et une triphénylphosphine pour les complexes **44a** à **44d** ou un 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA) pour les complexes **45a** à **45d** (Figure 27). Les IC_{50} des complexes *in vitro* sur les cellules Caco-2/TC7 (colon) sont de l'ordre du micromolaire ($\text{IC}_{50} = 1,52\text{-}7,68 \mu\text{M}$), plus élevées que l'AF ($\text{IC}_{50} = 1,80 \mu\text{M}$) mais plus faibles que pour le cisplatine ($\text{IC}_{50} = 37,24 \mu\text{M}$). De même, les IC_{50} sur les cellules MCF-7 (sein) sont comprises entre 2,08 et 18,4 μM (IC_{50} AF = 0,77 μM et IC_{50} cisplatine = 41,82 μM) et celles sur HepG2 (foie) entre 3,38 et 47,97 μM (IC_{50} AF = 0,92 μM et IC_{50} cisplatine = 49,85 μM). Les complexes comportant le groupement PPh_3 se sont avérés être plus lipophiles et avoir une meilleure activité antiproliférative sur les cellules Caco-2/TC7 et HepG2 que ceux avec PTA. Cette tendance s'inverse pour les cellules cancéreuses MCF-7. La sélectivité des complexes a été déterminée avec la lignée Caco-2 différenciée et celle-ci est 5 à 10 fois plus élevée que les référence AF et cisplatine dans le cas des complexes **44a** à **44d** contenant PPh_3 . Les complexes **44b** et **45c** ont été étudiés pour connaître leur mécanisme d'action. **44b** inhibe l'enzyme cyclooxygénase COX-2 impliquée dans l'activité anti-

inflammatoire, la TrxR, la glutathion réductase et provoque l'apoptose après 24h d'incubation par augmentation de ROS dans le système. Pour **45c**, il en est de même au bout de 48h mais avec une inhibition de COX-1 qui a contribué à la coagulation du sang au lieu d'inhiber COX-2.^{[79],[80]}

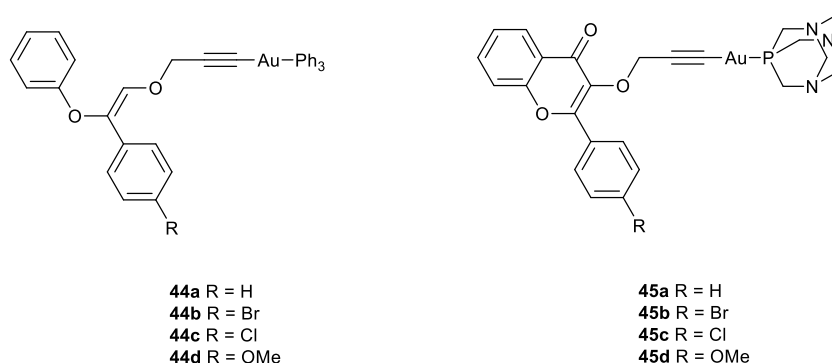


Figure 27 : Représentation des complexes **44a** à **44d** et de **45a** à **45d**.

Les complexes d' Au(I) de De Nisi *et al.* comportant un groupement alcyne et une triphénylphosphine **46a** à **46f** (Figure 28) ont montré des IC₅₀ à l'échelle du micromolaire (IC₅₀ = 3,3-7,9 μM) sur les lignées cancéreuses HT29 (colon), IGROV1 (ovaire), HL60 (leucémie), valeurs similaires à l'AF mais la sélectivité testée sur les cellules non cancéreuses I407 (intestin) est faible (IC₅₀ = 1,7 μM) sauf pour **46f** avec une IC₅₀ de 15 μM. La différence majeure est que celui-ci est binucléaire et les autres mononucléaires.^[81] Dans cet exemple, la triphénylphosphine a un impact négatif sur la sélectivité des complexes d'or dû à une trop forte toxicité.

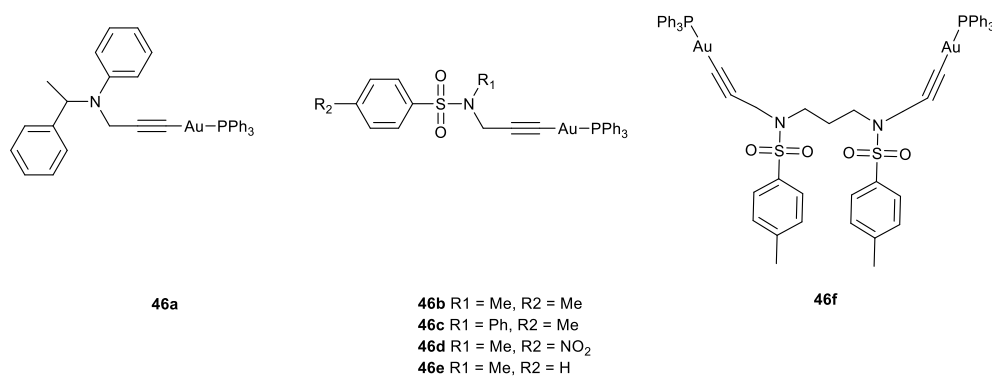


Figure 28 : Représentation des complexes **46a** à **46f**.

Un facteur important de ces complexes est leur lipophilie qui joue un rôle significatif dans l'absorption cellulaire, la biodistribution cellulaire, la sélectivité et les propriétés pharmacocinétiques.^{[82],[77]} En effet, les complexes d' Au(I) avec des phosphines ayant une forte lipophilie ont des propriétés anticancéreuses remarquables mais peuvent aussi amener une toxicité sévère aux cellules saines et un manque de stabilité.^[83] C'est pour cette raison que les chercheurs se sont orientés vers un autre type de ligand qui permettrait également de palier aux limites de variation de design des complexes. Les ligands NHC ont un caractère similaire aux phosphines des complexes décrits précédemment tout en ayant l'avantage d'être moins toxiques. En effet, ils conservent le caractère sigma donneur qui confère une

forte stabilité au métal avec une énergie de dissociation de la liaison entre le métal et le ligand NHC élevée.^[84]

1.3.3.2. Complexes d'Au(I) mono-NHC

De nombreux complexes d'Au(I) mono-NHC sont décrits dans la littérature. Beaucoup d'entre eux ont été testés *in vitro* pour leur activité cytotoxique sur différentes lignées cellulaires cancéreuses et non cancéreuses et leur capacité à inhiber la TrxR a été étudiée. Des études *in vivo* ont également parfois été réalisées.^{[69],[79],[85]} Une sélection de ces complexes a été réalisée ci-dessous pour avoir quelques exemples pertinents.

Tabrizi et ses co-auteurs ont montré qu'un complexe d'or(I) contenant un dérivé d'ibuprofène et un groupement triphénylphosphine **47** (Figure 29) apportait une meilleure activité antitumorale *in vitro* sur les cellules du sein MDA-MB-231 et MCF-7 ainsi que HT-29 du colon, mais une moins bonne sélectivité vis-à-vis des cellules non-cancéreuses MCF-10A (sein) que le complexe analogue comportant un groupement NHC **48** (Figure 29). Leurs activités sont comparables à celles de l'AF et du cisplatine avec des IC₅₀ comprises entre 0,98 et 3,42 μM.^[86]

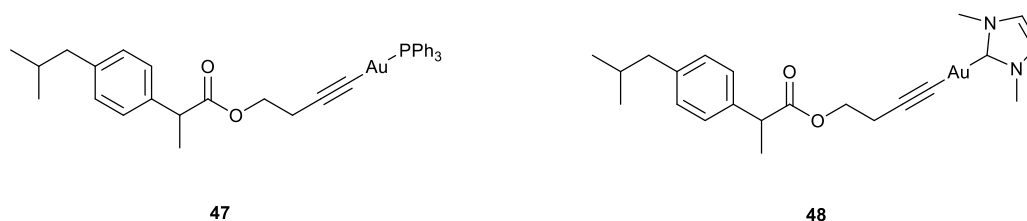


Figure 29 : Représentation des complexes **47** et **48**.

La cytotoxicité des complexes d'Au(I) NHC dépend des groupements du ligand NHC, qui vont avoir des impacts sur leur lipophilie, leur activité et leur sélectivité. Une variation peut être faite sur les groupements de part et d'autre des azotes du noyau imidazole. Une série de complexes d'Au(I) avec un ligand halogéné et un NHC comprenant un groupement 1,2,4-oxadiazole et un groupement variable (Figure 30), a été décrite par Maftai *et al.* Les complexes **49a** à **49e** ont montré de bons potentiels anticancéreux sur un panel de 12 lignées cellulaires : CXF HT29, LXFA 629 (cancer du poumon), GXF-251 (cancer gastrique), MAXF 401, LXFL 529 (cancer du sein), MEXF 462, OVXF 899, PAXF 1657, PRXF 22Rv1 (cancer de la prostate), PXF 1752, RXF 486 (cancer du rein) et UXF (cancer de l'utérus). La gamme de leur IC₅₀ sur ces lignées est comprise entre 0,012 et 0,053 μM avec la valeur minimale pour le complexe **49c** et la maximale pour le complexe **49b**. Les études d'absorption cellulaire n'ont pas été réalisées pour expliquer la différence induite par ces deux groupements sur leur activité mais leurs IC₅₀ sont bien plus faibles que celles obtenues pour le cisplatine et ses dérivés qui ont des valeurs supérieures à 1 μM.^{[69],[87]}

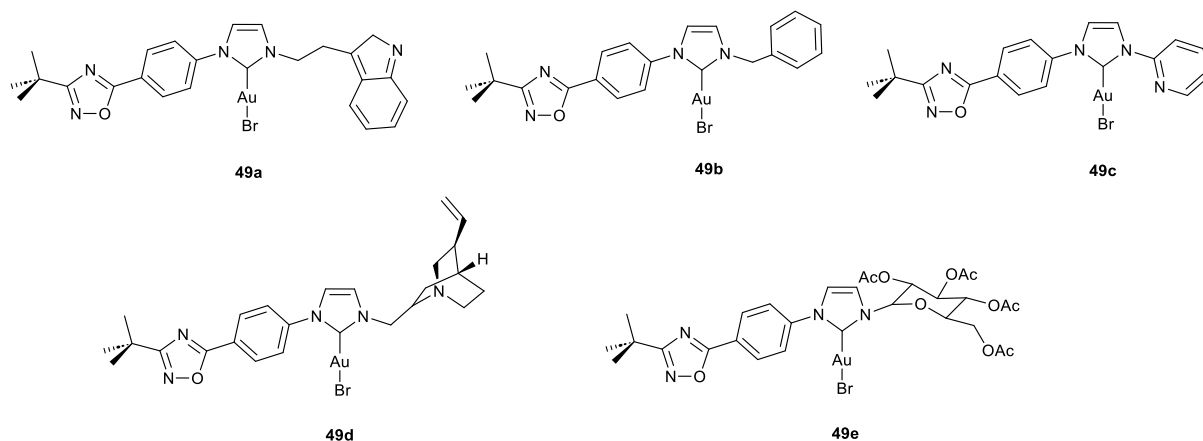


Figure 30 : Représentation des complexes **49a** à **49e**.

Une autre possibilité de variation de groupements au sein du ligand NHC est de substituer le noyau imidazole sur les positions des carbones 4 et 5. Ott et ses co-auteurs ont synthétisé différentes séries de complexes avec une variation de substituant, H, Br ou F sur différents noyaux benzimidazole **50a** à **50c**, imidazole **51a** et **51b** et 4-arylimidazole **52a** à **52c** (Figure 31). D'après les études biologiques d'inhibition de la TrxR de rat (TrxR de mammifère) et d'*E. Coli* (TrxR de bactérie), les complexes **52a** à **52c** ont les IC_{50} les plus faibles, comprises entre 4,73 et 8,13 μM sur les lignées HT-29 (colon), MCF-7 et MDA-MB-231 (sein). Ces complexes sont un peu moins actifs que l'AF qui a des IC_{50} de 3,79, 2,00 et 1,54 μM pour les mêmes lignées cellulaires, respectivement. Ces complexes inhibent les TrxRs mammifère et bactérienne avec une inhibition plus forte pour la forme mammifère pour les complexes contenant un halogène. Les IC_{50} d'inhibition de la TrxR du rat les plus intéressantes sont obtenues pour les complexes **50b**, **50c** et **51b** à l'échelle de nanomolaire (proche de 40 nM). Pour la TrxR d'*E. Coli* toutes les valeurs sont dans l'échelle du submicromolaire (IC_{50} comprises entre 108 et 446 nM)].^[88]

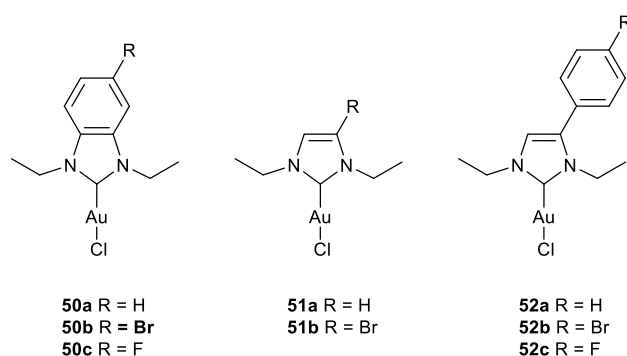


Figure 31 : Représentation des complexes **50a** à **50c**, **51a** à **51b** et **52a** à **52c**.

En 2012, Gust et ses collaborateurs ont travaillé sur deux complexes neutres d'Au(I) NHC dérivés du 4,5-diarylimidazole avec un ligand 1,3-diéthyle-4,5-diarylimidazol-2-ylidène et un ligand 2',3',4',6'-tetra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl-1-thiolate. Sur l'aryle, l'un d'entre eux porte en position 4 un groupement méthoxy **53a** et l'autre un fluor **53b** (Figure 32). Les deux complexes montrent *in vitro* des IC_{50} dans la gamme du micromolaire sur les cellules

cancéreuses MCF-7, MDA-MB 231 du sein et HT-29 du colon avec des valeurs comprises entre 0,81 et 3,22 μM . Avec le groupement fluoré, les IC_{50} sont moins élevées ($\text{IC}_{50} = [1,6-7,8 \mu\text{M}]$). De plus le complexe **53b** inhibe l'activité de la TrxR avec une valeur d' IC_{50} moins élevée (0,53 μM) que celle du complexe **53a** (0,78 μM). Cependant, ces complexes ne sont pas autant inhibiteurs que l'AF car celle-ci inhibe l'enzyme avec une IC_{50} de 0,018 μM . Seul le complexe **53b** a fait l'objet de mesure d'absorption cellulaire et celui-ci montre une meilleure absorption dans les cellules MCF-7 (200 μM) que dans les cellules HT-29 (31 μM) après 6h. On peut donc conclure de cette étude que le groupement fluoré apporte une cytotoxicité plus forte et une meilleure inhibition de la TrxR, ce qui rejoint l'étude de Schmidt et ses co-auteurs précédente.^[89]

Quelques années plus tard, Liu et co-auteurs ont synthétisé et étudié une série de complexes analogues sans le glycopyranosylthiolate mais avec un halogène à la place. Parmi eux, le complexe **54** (Figure 32) est deux fois plus cytotoxique que l'AF et le cisplatine sur les cellules HCC (carcinome hépatocellulaire) et montre une meilleure sélectivité que le contrôle positif (AF) testé sur les cellules normales LO2 (foie) et H8 (cerveau) avec des IC_{50} de 1,35 et 1,29 μM , respectivement. Les IC_{50} du complexe **54** sur les cellules cancéreuses du foie HepG2, SMMC-7721 et Hep3B sont de 0,50, 0,92 et 0,52 μM , respectivement, ce qui est trois fois plus élevé que l'AF. D'après les études mécanistiques *in vitro* sur les cellules HepG2, **54** bloque la phase G2/M du cycle cellulaire tout en inhibant la TrxR à l'intérieur des cellules avec une IC_{50} de 2,77 μM . Une accumulation de ROS est donc produite ce qui cause des dommages sur la MMP et déclenche l'apoptose. Des tests *in vivo* sur modèle murin ont également été réalisés, montrant que **54** diminue la taille de la tumeur de 76% après injection intrapéritonéale de 5 mg/kg pendant quinze jours alors que de la même manière le cisplatine ne la diminue que de 44%. Le complexe **54** améliore les lésions hépatiques et diminue l'accumulation de collagène par l'inhibition de la TrxR et le niveau d'inflammation au niveau de la tumeur.^{[79],[90]}

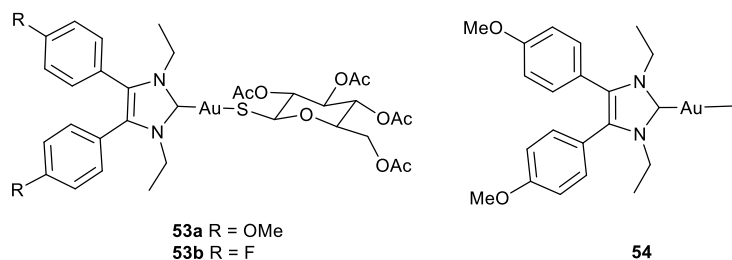


Figure 32 : Représentation de complexes **53a** à **53b** et **54**.

Tacke et ses collaborateurs ont synthétisé deux complexes aux structures similaires de type 1,3-dibenzyl-4,5-diphényl-imidazol-2-ylidène d'or(I), avec un groupement diméthylamino dithiocarbamate **55** ou 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranosyl-1-thiolate **56** (Figure 33). Le complexe **55** a été testé sur de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses : 9 des poumons, 9 de mélanomes, 8 issues des reins, 7 du colon, 7 des ovaires, 6 de leucémies, 6 de souches neuronales, 6 des seins et 2 de la prostate. Les GI_{50} (GI_{50} = concentration qui inhibe la croissance cellulaire de 50%) sont de l'ordre du submicromolaire et les valeurs les plus basses de 385 et 264 nM ont été mesurées sur les cellules OVCAR3 des ovaires et NCI-H522 du poumon. Sur les cellules cancéreuses de la prostate PC-3, le complexe **56** a un GI_{50} de 219 nM. Les complexes **55** et **56** inhibent la TrxR avec des valeurs d' IC_{50} de 1,2 et 7,4 μM ,

respectivement, ils sont donc moins inhibiteurs que l'AF ($IC_{50} = 0,090 \mu M$). Des études *in vivo* sur modèle murin avec une tumeur dérivée de PC-3 montrent qu'après injection intrapéritonéale de 10 ou 20 mg/kg pendant 19 jours il n'y a pas de diminution de la tumeur mais un ralentissement de la croissance. Seul **56**, à 10 mg/kg stabilise un peu la croissance mais à partir du seizième jour seulement. De plus, par des tests réalisés sur des tissus de tumeurs du modèle PC-3, les deux complexes réduisent la présence de la protéine Ki67 qui est un marqueur de l'inhibition de la prolifération cellulaire.^[91]

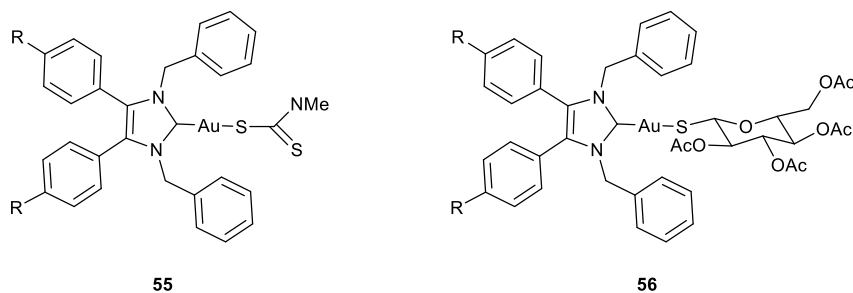


Figure 33 : Représentation des complexes **55** et **56**.

La variation des seconds ligands a également son importance dans l'activité cytotoxique et la sélectivité des complexes. Des études réalisées par Rubbiani et ses co-auteurs sur un complexe comportant un ligand 3-benzyl-1-(2'-hydroxycyclohexyl)imidazol-2-ylidène et des dérivés thiophénolates **57a** à **57f** (Figure 34) ont montré que l'encombrement stérique des ligands **57c** et **57f** pouvait diminuer leur capacité à inhiber la TrxR avec des IC_{50} de 3,3 et 1,1 μM , respectivement, tandis que le reste de la série se trouve dans une gamme plus faible [0,32-0,49 μM].

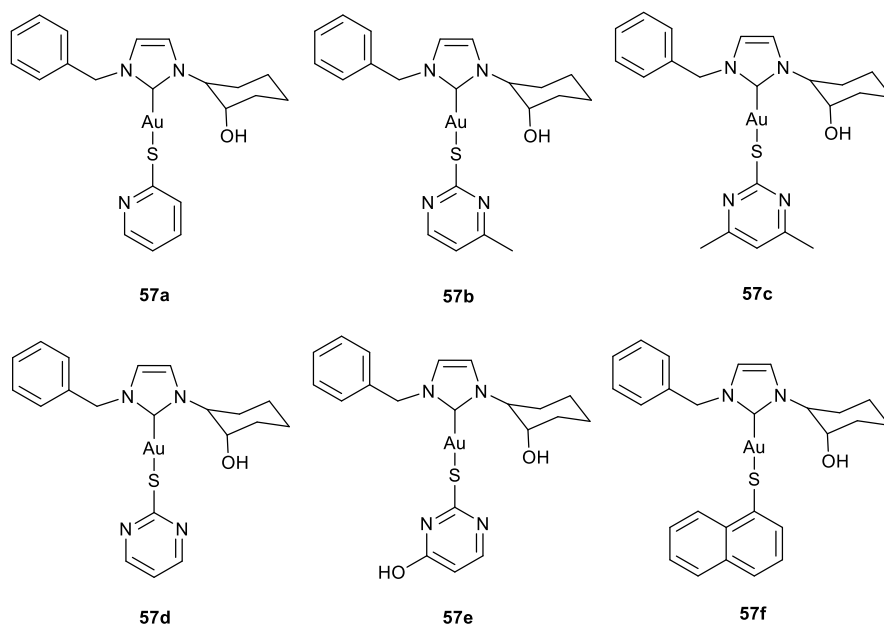


Figure 34 : Représentation des complexes **57a** à **57f**.

Cependant, cette différence n'est pas notable sur leurs valeurs d' IC_{50} sur les cellules HT-29 colorectales comprises entre 4,2 et 12,1 μM . C'est le complexe **57f** qui est le plus cytotoxique et le complexe **57e** avec le groupement hydroxyle qui l'est le moins. Les auteurs

n'ont pas trouvé de corrélation entre l'effet antiprolifératif des complexes et leur capacité d'inhibition.^[92] Le ligand secondaire ne doit donc pas apporter trop d'encombrement stérique pour optimiser l'inhibition de la cible biologique des complexes d'or même si il peut apporter une plus forte cytotoxicité.

Des études de Gust et ses collaborateurs se sont portées sur la réactivité et stabilité de complexes mono-NHC comportant un ligand halogénure. Pour cela ils ont étudiés trois complexes de type halido[3-éthyl-4-phényl-5-(2-méthoxypyridin-5-yl)-1-propyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidène] d'or(I) avec un chloro **58**, un bromo **59** et un iodo **60** ainsi que le complexe bis-NHC bis[3-éthyl-4-phényl-5-(2-méthoxypyridin-5-yl)-1-propyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidène] d'or(I) **61** (Figure 35).

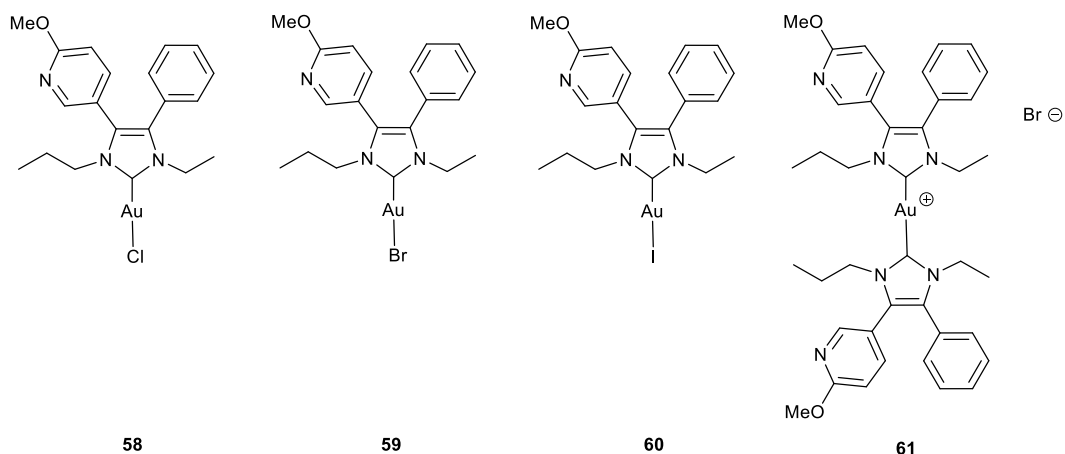


Figure 35 : Représentation des complexes **58** à **61**.

Les longueurs des liaisons Au-X augmentent de façon proportionnelle avec le rayon atomique de l'halogène (2,30 Å pour Au-Cl, 2,40 Å pour Au-Br et 2,55 Å pour Au-I). Aussi, plus celui-ci est grand plus il sera labile, rendant le complexe résultant plus réactif. Leurs transformations en milieu aqueux ont été mesurées par HPLC (high performance liquid chromatography) et ESI-MS. Chacun des complexes mono-NHC montre une conversion en complexe bis-NHC après 72h : 9,87% pour le chloro, 25,12% pour le bromo et 44,41% pour le iodo, en accord avec leur réactivité. Ainsi, plus l'atome halogéné est gros, plus il est bon groupe partant et donnera la possibilité au complexe d'être transformé en complexe bis-NHC. Ces études démontrent qu'il est important de connaître la stabilité des complexes mono-NHC comportant des ligands halogénés pour savoir ce qui va réellement réagir avec la cible une fois mis en contact avec les cellules. L'ensemble de ces complexes ont fait l'objet d'études *in vitro* pour connaître leur activité antiproliférative sur les cellules des ovaires A2780cis résistantes au cisplatine. Le complexe **58** qui est le plus stable parmi les complexes mono-NHC de cette étude, n'a pas la plus grande activité antiproliférative ($IC_{50} = 10,8 \mu M$), par comparaison aux analogues **59** et **60** (IC_{50} de 4 μM et 0,6 μM , respectivement). La cytotoxicité est donc ici inversement proportionnelle à la stabilité du complexe en milieux aqueux. Leur pouvoir d'inhibition de la TrxR est très rapide, ce qui a été démontré par des mesures en HPLC réalisées dans l'acétonitrile par ajout d'un équivalent de sélénocystéine en solution aqueuse avec les complexes pour former l'adduit NHC-Au-Sec (73% après 5 minutes pour **59**). Le complexe bis-NHC a une réactivité différente car il stoppe totalement la prolifération des

cellules tumorales à des concentrations comprises entre 0,2 et 0,4 μM mais il inhibe plus difficilement la TrxR (l'adduit NHC-Au-Sec mesuré par HPLC se forme à 11% après 72h). Il engendre une formation et accumulation de ROS suffisante pouvant mener à l'apoptose à une concentration de 0,5 μM , alors qu'une concentration d'au moins 20 μM est nécessaire pour pouvoir détecter une présence de ROS dans les cellules avec les analogues mono-NHC.^[93]

1.3.3.3. Complexes d'Or(I) bis-NHC

Les complexes d'or mono carbènes sont de meilleurs inhibiteurs de la TrxR que les bis carbènes cationiques mais ces derniers ont une activité anticancéreuse plus forte en raison de leur meilleure absorption cellulaire qui les fait s'accumuler dans la mitochondrie.^{[84],[88],[94],[95]} Les travaux de Berners-Price et Filipovska ont été les premiers à montrer une accumulation de complexes cationiques lipophiles d'Or(I) bis-NHC au niveau de la mitochondrie dans les cellules MDA-MB-231 et MDA-MB-468 issues du cancer du sein.^[83] De nombreux travaux ont été effectués sur les complexes d'Or(I) bis-NHC avec des études *in vitro* pour déterminer leur activité cytotoxique sur différentes lignées cellulaires cancéreuses et leur sélectivité face à des lignées non cancéreuses. Pour les complexes les plus prometteurs, des tests *in vivo* ont également été réalisés.^{[30],[69],[96],[85]} Parmi ces travaux, certains sont décrits ci-dessous.

Une étude comparative sur le schéma pharmacodynamique de complexes mono-NHC neutre contenant un chlorure **62**, mono-NHC cationique contenant une triphénylphosphine **63** et un bis-NHC **64** (Figure 36) a été réalisée par l'équipe de Ott. D'après les tests *in vitro* sur les lignées MCF-7 (sein) et HT-29 (colon), les complexes cationiques s'avèrent être plus cytotoxiques ($\text{IC}_{50} = 0,89 \mu\text{M}$ pour **63** et $0,81 \mu\text{M}$ pour **64**) que le neutre ($\text{IC}_{50} = 4,6 \mu\text{M}$) avec une absorption cellulaire et une accumulation dans la mitochondrie plus accrue. Le complexe **64** est le plus sélectif par rapport aux cellules non cancéreuses HEK-293 (cellules embryonnaires du rein) avec une IC_{50} de $10,3 \mu\text{M}$ ($\text{IC}_{50} = 0,41 \mu\text{M}$ pour **63**). En revanche, il inhibe le moins la TrxR ($\text{EC}_{50} = 4,89 \mu\text{M}$ avec EC_{50} qui représente la concentration efficace médiane c'est à dire la concentration à laquelle on obtient la moitié de la réponse maximale). Le complexe **64** altère la MMP pour avoir une plus grande perméabilité membranaire et délivrer des facteurs pro-apoptotiques tels que les cytochromes c afin d'induire l'apoptose. L'introduction d'une charge positive est donc un facteur clé pour avoir une forte activité antiproliférative et anti mitochondriale grâce à une bonne absorption cellulaire.^[84]

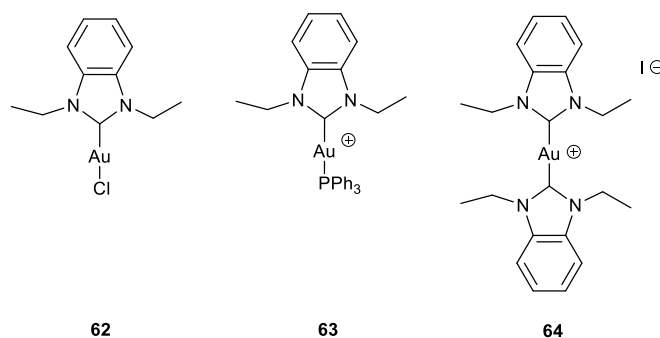


Figure 36 : Représentation des complexes **62** à **64**.

Dos Santos *et al.* ont effectué une analyse cinétique en comparant les enthalpies d'activation de six NHCs alkylsubstitués. D'un point de vue stérique, l'ordre des enthalpies corrèle avec les distances Au-S observées à l'état de transition. Avec des substituants encombrants sur les NHCs, les distances sont plus longues et par conséquent les enthalpies d'activation sont élevées. Lorsque l'effet électronique est pris en compte, la barrière d'activation est plus élevée pour le ligand NHC le plus électrodonneur.^[97]

Des études DFT (Density Fonctionnal Theory) en chimie computationnelle ont été menées par Tolbatov *et al.* sur un complexe d'Au(I) bis-NHC **65**, avec les substituants les moins encombrants dans le but de comprendre le mécanisme chimique se produisant entre le complexe et sa cible protéique. Ils ont pris en considération deux chemins réactionnels possibles avec les acides aminés Cys ou Sec sous forme déprotonnés de sorte à comparer leurs enthalpies d'activation et vérifier si leur état de transition était atteignable à température ambiante (Schéma 1).

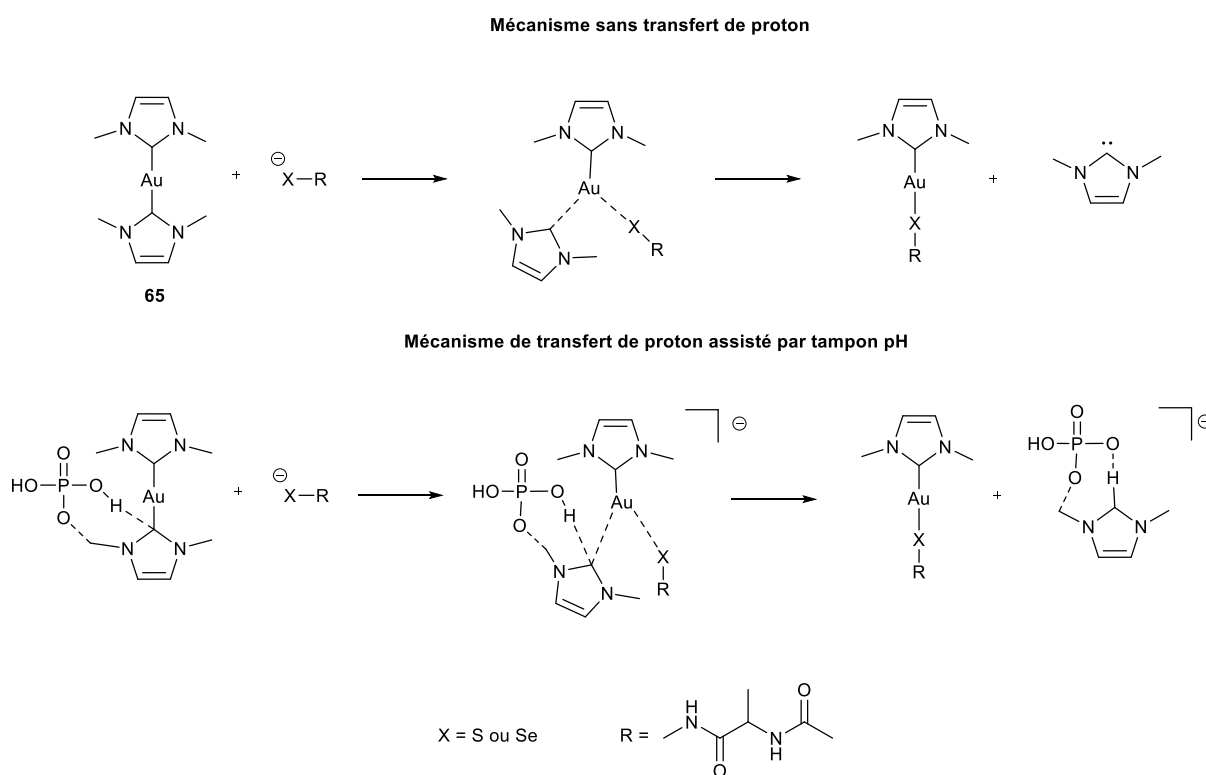


Schéma 1 : Chemins réactionnels possibles pour la substitution du ligand NHC.

La première possibilité mécanistique est une substitution nucléophile sans transfert de proton où le groupement thiol ou séléniol remplace un NHC tout en gardant son proton. Une autre possibilité implique l'assistance d'un tampon pH pour le transfert de proton qui apporte un hydrogène acide au carbène qui va se libérer pendant la substitution. La structure des différents états de transitions montre à chaque fois un passage par un état tricoordiné mais celui ayant cet état de transition le plus stable est bien celui avec un sélénium assisté par le tampon avec un ΔG de -2,3 kcal/mol en comparaison avec les 19,9 kcal/mol du mécanisme sans transfert de proton. De plus, dans les conditions *in vitro* et *in vivo* à pH 7,2 la présence d'un tampon pH est systématique c'est pourquoi les auteurs considèrent que le mécanisme le plus probable est le second. Ces travaux ont démontré l'importance de l'environnement dans

lequel se trouve le complexe pour réaliser la substitution du carbène par le nucléophile biologique.^{[98],[99]}

Iacopetta *et al.* ont fait des études mécanistiques sur le complexe d'or(I) bis-NHC dérivé du 4,5-dichloro-1*H*-imidazole **66** (Figure 37), qui a une meilleure activité *in vitro* que le cisplatine sur les cellules MCF-7 ($IC_{50} = 3,98 \mu M$) et MDA-MB-231 ($IC_{50} = 6,02 \mu M$) du sein ainsi que HeLa ($IC_{50} = 1,63 \mu M$) et Ishikawa ($IC_{50} = 4,81 \mu M$) de l'utérus. Ce complexe a également une meilleure sélectivité vis-à-vis des cellules saines humaines non malignes MCF-10A et HEK-293 (cellules embryonnaires humaines du rein) que le cisplatine. Les études mécanistiques révèlent que le complexe provoque une perturbation mitochondriale et un largage de cytochrome *c* induisant une activation des enzymes impliquées dans l'apoptose de manière ROS-dépendante. De plus, la voie intrinsèque des caspases 9 est activée puis celle des caspases 3/7 pour arriver au clivage de l'enzyme PARP-1 pour bloquer les réparations qui peuvent être induites à l'ADN.^{[69],[100]}

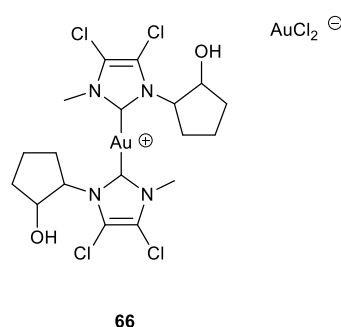


Figure 37 : Représentation du complexe **66**.

En 2017, Arambula et ses collaborateurs ont montré que leur complexe [bis(1,3-dimésityl-4,5-naphthoquino-imidazol-2-ylidène) d'or(I)] **67** (Figure 38), est très cytotoxique sur les cellules cancéreuses A549 du poumon ($IC_{50} = 0,07 \mu M$) et sur les cellules ovariennes A2780, 2780CP et de la prostate PC-3 ($IC_{50} = [0,026-0,096]$).

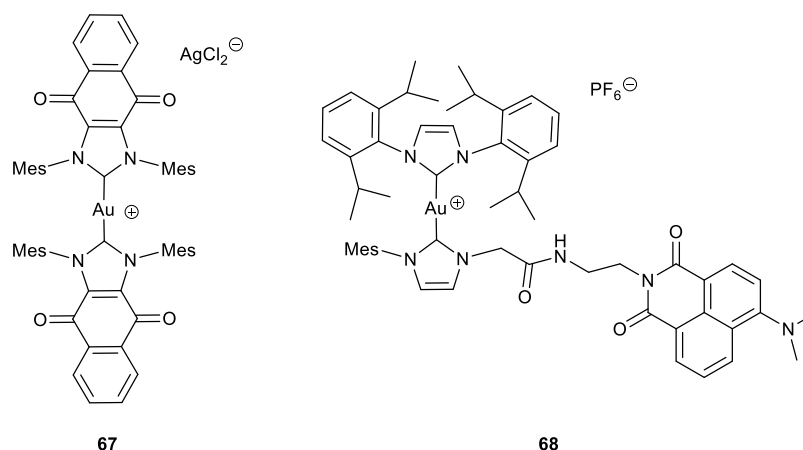


Figure 38 : Représentation des complexes **67** et **68**.

Son mécanisme d'action est dû à l'association du ligand naphthoquinone qui augmente l'induction de ROS exogènes via le cycle redox mitochondrial pour engendrer l'apoptose et le centre métallique qui inhibe l'activité de la TrxR. L'efficacité du complexe **67** a été mise en évidence chez le poisson zèbre porteur de xénogreffes d'A549 capable d'induire la mort

cellulaire sélectivement à une concentration de 0,5 μM .^[101] Quatre ans plus tard cette même équipe a réalisé la synthèse et les tests biologiques sur un complexe bis-NHC hétéroleptique contenant un ligand 1,3-bis[2,6-bis(propan-2-yl)phényl]-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylidène et un NHC comportant un fluorophore naphthalimide **68** (Figure 38). Par ce fluorophore, **68** peut être suivi par microscopie confocale. Ces analyses *in vitro* ont révélé que ce complexe s'accumule dans la mitochondrie des cellules A549, causant un stress oxydatif et la formation de ROS. Son IC_{50} sur cette lignée cellulaire est plus élevé que le complexe précédent (0,104 μM).^[102]

Le complexe d'Au(I) bis-NHC hétéroleptique rédox actif **25** (Figure 39) de l'équipe d'Arambula et ses collaborateurs induit une mort cellulaire immunogène (immunogenic cell death, ICD) *in vitro* et *in vivo*. Il existe deux types d'inducteurs ICD. Ceux de type I déclenchent l'ICD avec le stress du RE par des mécanismes secondaires hors cible. Ceux de type II la déclenchent directement avec le stress ER médié par les ROS. Les inducteurs d'ICD de type II sont généralement plus efficaces et c'est le cas pour ce complexe car son accumulation de ROS est élevée. Les IC_{50} *in vitro* sur les lignées A549 du cancer du poumon et les lignées CT26 et HCT116 du cancer du côlon sont comprises entre 0,030 et 0,405 μM avec une plus faible cytotoxicité pour les cellules CT26. Cependant, ce complexe a une cytotoxicité plus élevée que l'AF dont les valeurs d' IC_{50} sont comprises entre 0,821 et 2,181 μM .^[57]

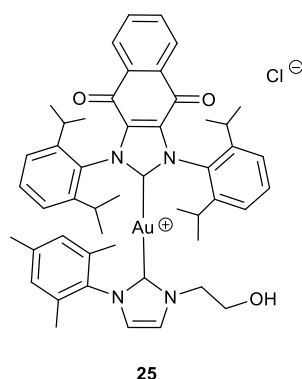


Figure 39 : Représentation de 25

En 2017, Ott et ses co-auteurs ont synthétisé une série de complexes avec une variation de groupements sur l'un des carbones de l'imidazole **69a** à **69d** (Figure 40). Même s'ils montrent une bonne cytotoxicité sur les cellules du colon HT-29 et du sein MCF-7 et MDA-MB-231, ils manquent de sélectivité sur les cellules saines RC-124 (rein). Le complexe avec un 4-bromo-phényle est le plus cytotoxique de la série avec les valeurs d' IC_{50} suivantes : 0,14 μM sur HT29, 0,06 μM sur MCF-7, 0,18 μM sur MDA-MB-231 et 0,05 μM sur les cellules non tumorales étudiées. L'introduction d'un groupement encombrant avec un halogène en position 4 de l'imidazole augmente la cytotoxicité et l'absorption cellulaire. Ceci peut être relié au caractère plus lipophile du complexe que ces analogues. Cependant, ces complexes montrent une faible activité sur l'inhibition de la TrxR de rat avec des IC_{50} compris entre 16,3 et 127,8 μM .^[94] Deux ans plus tard, Ott et ses collaborateurs ont synthétisé un complexe d'Au(I) bis-NHC comportant un groupement 4-F-phényle **70** (Figure 40) avec un bon potentiel anticancéreux. Les valeurs d' IC_{50} varient entre 0,05 et 0,23 μM selon les lignées cellulaires (HT-29, MCF-7, MDA-MB-231, RC-124). Ce complexe cationique lipophile stable en solution inhibe

plus fortement et sélectivement la TrxR isolée du foie de rat que son analogue neutre, grâce à une forte absorption cellulaire ($IC_{50} = 0,823 \mu M$).^[103]

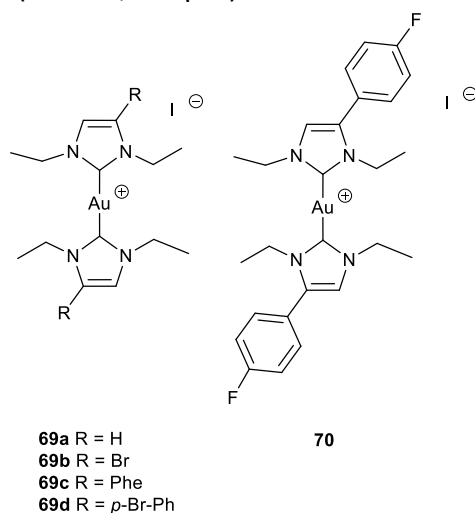


Figure 40 : Représentation des complexes **69a** à **69d** et **70**.

Berners-Price et Barnard ont réalisé des études mécanistiques sur une série de complexes Au(I) bis-NHC avec différents substituants **71a** à **71e** (Figure 41) pour faire varier leurs propriétés lipophiles/hydrophiles. La lipophilie a un impact non négligeable sur leur induction de perméabilisation de la membrane mitochondriale. Celui-ci est mesuré par le volume de gonflement de la mitochondrie. Plus ils sont lipophiles (méthyle, $\log P = -1,09$ et cyclohexyle $\log P = 1,73$) plus le gonflement de la mitochondrie augmente de façon rapide et de manière dose-dépendante. Ces composés induisent la transition de perméabilité mitochondriale MPT. Les complexes les plus lipophiles sont ceux qui pénètrent le mieux la membrane mitochondriale.^[23]

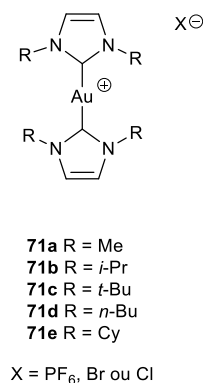


Figure 41 : Représentation des complexes **71a** à **71e**.

La lipophilie des complexes peut également avoir un impact sur l'activité et la sélectivité mais ne varie pas toujours dans le même sens comme cela est décrit dans différentes études.

C'est le cas pour les complexes d'Au(I) mono-NHC **6** et bis-NHC **7** (Figure 42) contenant un ligand 1-butyl-3-méthylimidazol-2-ylidène de Messori et ses collaborateurs qui ont reporté les tests cytotoxiques effectués sur les cellules cancéreuses ovarienne A2780. Leur complexe bis-NHC a une bonne activité avec une IC_{50} de $0,1 \mu M$ par comparaison au complexe mono-NHC et au cisplatine, qui ont des IC_{50} autour de $2 \mu M$. Cependant le complexe le plus actif est moins lipophile ($\log P$ de $0,06$) que son analogue mono-NHC (2,12). Ils s'agit d'un équilibre

entre lipophilie et hydrophilie. Des études mécanistiques ont montré qu'après 48h le complexe bis-NHC arrête le cycle cellulaire avec une accumulation de cellules (80%) en phase G₁ suivie d'une chute de la population cellulaire (11%) en phase S. Après 72h de traitement, l'analyse du cycle cellulaire montre que le complexe bis-NHC induit une fragmentation de l'ADN correspondant à l'apparition d'une population sub-G₀/G₁.^[104]

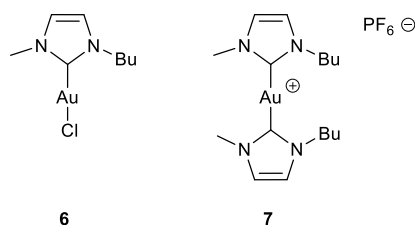


Figure 42 : Représentation des complexes **6** et **7**.

Notre équipe a décrit des complexes d'or(I) bis-NHC à ligands 1-[2-(diéthylamino)éthyl]imidazolylidène avec une variation du second groupement sur le NHC **72a** à **72d** (Figure 43). Le complexe le plus lipophile avec un mésityle **72d** est le plus cytotoxique sur la lignée cancéreuse PC-3 (prostate) avec une IC₅₀ *in vitro* de 400 nM. Ce complexe est également très actif sur d'autres lignées cancéreuses telles que MCF-7 (sein), U87 (cerveau), A549 (poumon) et Hep3B (foie) avec des IC₅₀ inférieurs à 1 μM mais reste peu sensible face à la lignée saine HUVECs (cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine) avec une IC₅₀ > 5 μM ce qui lui confère une grande sélectivité.^[105]

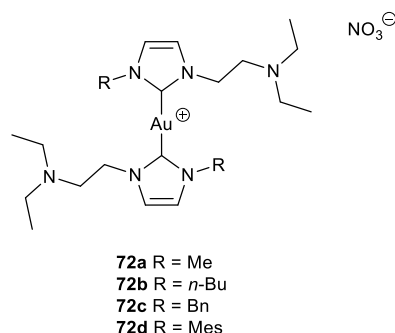


Figure 43 : Représentation des complexes **72a** à **72d**.

Quatre ans plus tard notre équipe a synthétisé et testé des complexes d'Au(I) neutres et cationiques d'Au(I) NHC comportant des groupements azotés sur les lignées cellulaires cancéreuses A2780 et A2780cis des ovaires, HepG2 et HepAD38 du foie et non cancéreuse MDCK des reins avec des IC₅₀ comprises entre 0,11 et 5 μM. Parmi les complexes cationiques d'Au(I) bis-NHC **73** à **76** (Figure 44), le complexe comprenant un mésityle et une quinoléine est le plus cytotoxique et s'avère être le plus lipophile de la série. Les études d'absorption cellulaire *in vitro* de ce complexe montrent une accumulation rapide d'or dans les cellules HepG2, en corrélation avec son activité antiproliférative. Ce complexe inhibe la TrxR isolée du foie de rat avec une IC₅₀ de 2,1 μM et sa cytotoxicité est ROS-dépendante.^[106]

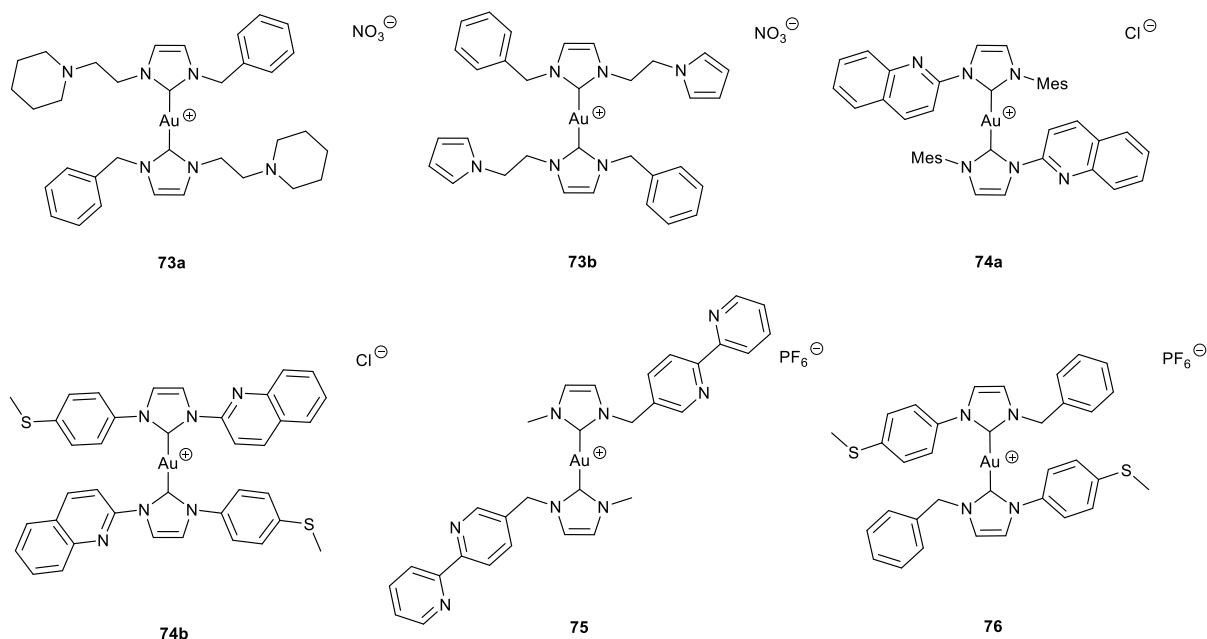


Figure 44 : Représentation des complexes **73a** à **73b**, **74a** à **74b**, **75** et **76**.

Notre équipe a précédemment établi que la lipophilie et le choix des groupements fonctionnalisés azotés aromatiques des complexes cationiques d'Au(I) sont des paramètres importants pour une activité antiproliférative efficace et sélective. Une pharmacomodulation consistant à remplacer l'espaceur aliphatique entre le NHC et le groupement fonctionnalisé par un espaceur aromatique a conduit à l'obtention de complexes plus lipophiles. Le complexe le plus actif comportant un groupement benzyle et un groupement *N,N'*-diéthylaniline **77** (Figure 45) montre des GI_{50} *in vitro* de 0,03 et 0,06 μM sur les cellules PC-3 (prostate) et T24 (vessie), respectivement. Cependant, le complexe qui obtient la meilleure balance entre cytotoxicité et sélectivité est celui comportant un groupement benzyle et un groupement phénylpyrrole **78** (Figure 45).

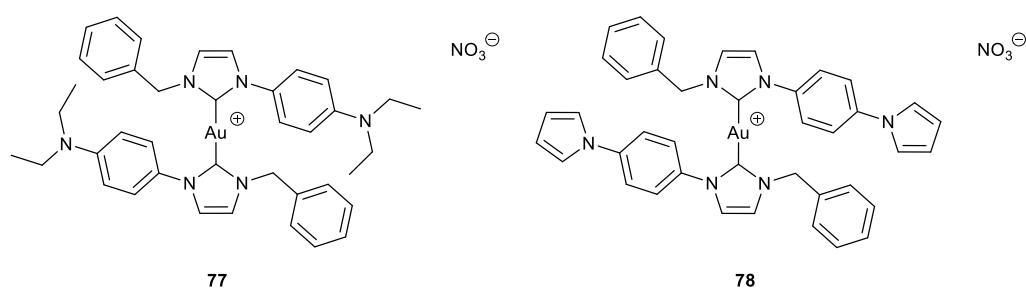


Figure 45 : Représentation des complexes **77** et **78**.

Ce complexe a des valeurs de GI_{50} comprises entre 0,12 et 0,64 μM sur les cellules cancéreuses du foie (HepG2), de la prostate (PC-3), de la vessie (T24), du poumon (A549), des os (U2-OS) et du sein (MCF-7). La sélectivité de **78** a été mesurée sur les cellules fibroblastiques murines MC3T3 (os) et NIH3T3 (fibroblastes) donnant des GI_{50} de 0,9 et 1,3 μM , respectivement.^[107] Une trop forte lipophilie peut donc diminuer la sélectivité.

Certains groupements agissent comme vecteur biologique pour cibler plus précisément les cellules cancéreuses ou certaines localisations de l'organisme. Cela permet d'apporter de la sélectivité aux complexes. Arambula et ses collaborateurs ont utilisé le ferrocène dans des complexes d'Au(I) bis-NHC **79** et **80** (Figure 46) qui permet de réguler la formation de ROS par de multiples mécanismes. Le complexe contenant le plus de groupements ferrocènes est le plus actif *in vitro* avec une IC₅₀ de 0,14 μM sur les cellules tumorales pulmonaires A549, ce qui est dix fois plus bas que celle de l'AF (1,61 μM). Ce complexe peut induire un stress du réticulum endoplasmique par l'augmentation de ROS dans le système. Ces complexes peuvent inhiber la TrxR comme l'AF et induire une augmentation du taux de zinc libre.^[108]

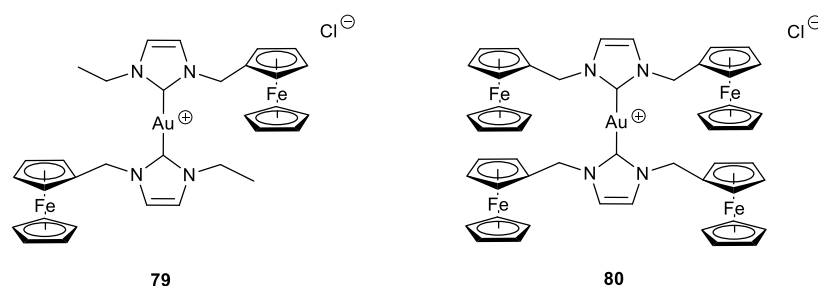


Figure 46 : Représentation des complexes **79** et **80**.

L'incorporation de groupements biologiquement actifs ou de vecteurs dans les complexes d'or peuvent leur permettre d'avoir plusieurs cibles biologiques. Par exemple, l'artémésinine et ses dérivés, connus pour leur propriétés anti-paludiques, ont été investigués en traitement pour le cancer. En 2020, notre équipe a synthétisé une famille de complexes d'or(I) bis-NHC hybride contenant un dérivé de la DHA lié de façon covalente au NHC par une chaîne alkyle de 3 à 5 carbones (C₃ **81a**, C₄ **81b**, C₅ **81c**) (Figure 47). Ces complexes ont un fort pouvoir antiprolifératif sur les cellules PC-3 (prostate) avec des GI₅₀ de 20 nM à 70 nM. Ces GI₅₀ sont 16 à 55 fois plus élevées que celles de l'AF (GI₅₀ = 1,09 μM) et 22 à 78 fois plus élevée que celles de la DHA (GI₅₀ = 1,56 μM). Concernant leur sélectivité, elle a été mesurée sur la lignée non cancéreuse NIH3T3 (fibroblastes) donnant peu d'écart entre les différents complexes (SI = [0,31-1,13]). La sélectivité a également été mesurée sur la lignée RWPE-1 sur laquelle le complexe **81a** se montre plus sélectif que les autres complexes, SI = 6,9 contre 2,6 et 4,9 pour les complexes **81b** et **81c**, respectivement. Cette sélectivité est proche de celle induite par la DHA mais elle est 69 fois plus élevée que celle de l'AF.^[109] Le complexe le plus actif **81a** a été également testé sur un panel de lignées cellulaires A549 (poumon), U-2 OS (os), MCF-7 (sein), T24 (vessie), LAMA et HL-60 (leucémie) et HepG2 (foie) avec des valeurs de GI₅₀ ne dépassant pas 175 nM sauf pour HepG2 (GI₅₀ = 2,16 μM) mais ce qui reste un résultat très satisfaisant au vu de la résistance de cette souche cancéreuse. De plus, l'ensemble de ces valeurs reste moins élevé que celles des deux contrôles positifs. Sa sélectivité a été mesurée avec la lignée osseuse non cancéreuse MC3T3 dont la GI₅₀ est de 1,62 μM. Cette valeur est inférieure à celle de la DHA seule (3,55 μM) et se trouve dans la même gamme que celle de l'AF (1,39 μM). La synergie de ce complexe hybride a été confirmée par les mêmes mesures d'un mélange du complexe **82** et de DHA en proportion 1:2 ne donnant pas d'aussi bons résultats. Le complexe **81a** représente donc un bon candidat-médicament avec une forte cytotoxicité et une forte sélectivité. D'après les études mécanistiques, tout comme l'AF, ce complexe a pour cible principale la TrxR2 et produit des ROS. Ce complexe a également la particularité d'avoir des cibles secondaires, comme le facteur inductible d'hypoxie (HIF) qui

joue un rôle crucial dans l'adaptation à l'hypoxie et la progression tumorale ou le facteur de transcription facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) qui assure la réponse anti-apoptotique et inflammatoire.^{[110],[111],[112]} Ceux-ci sont connus pour être également régulés par l'artémisinine et ses dérivés ou par des composés contenant de l'or.^{[113],[114],[115]} En revanche, contrairement à la DHA et l'AF, ce complexe est un rare inhibiteur du facteur de transcription Nrf2 sur les cellules HepG2 et MCF-7. Nrf2 est essentiel pour la survie des cellules saines en régulant le stress oxydant mais est surexprimé dans les cellules cancéreuses, c'est pourquoi l'inhibition de Nrf2 permet de palier à la radiorésistance et chimiorésistance.^[109]

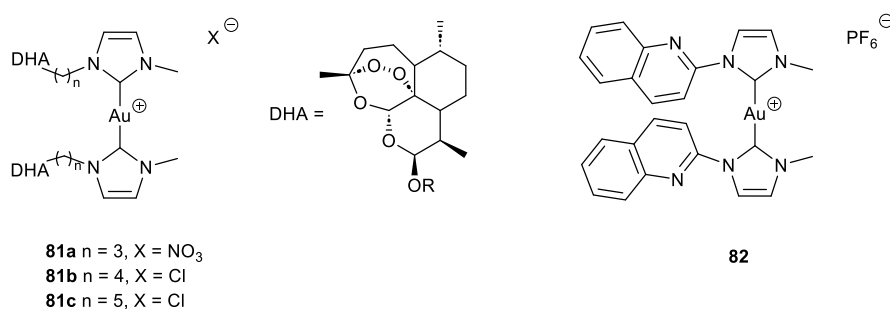


Figure 47 : Représentation des complexes **81a** à **81c** et de **82**.

Xiao et ses co-auteurs ont également reporté le complexe hétéroleptique (1,3-diéthyl-4,5-bis([1,10-biphényl]-4-yl)imidazol-2-ylidène)(1,3-diéthyl-4,5-bis(4-méthoxyphényl)imidazol-2-ylidène) d'or(I) **83** (Figure 48). Il est 10 fois plus toxique *ex vivo* que le cisplatine et l'AF vis-à-vis des cellules utérines Ishikawa avec une IC_{50} de 0,2 μM , alors que celle du cisplatine est de 6,1 μM et celle de l'AF de 2 μM . De plus, il inhibe l'activité de la TrxR et de Nrf2 *in vitro* et *in vivo*.

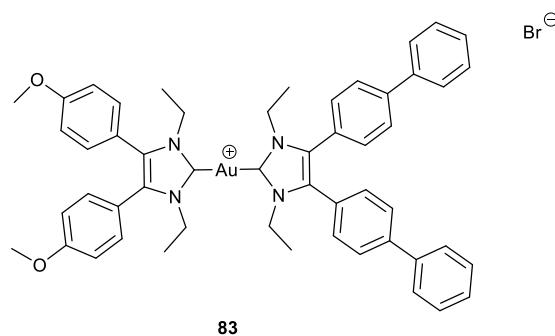


Figure 48 : Représentation du complexe **83**.

Le taux d'inhibition de la croissance tumorale a été mesuré *in vivo* sur modèle murin et indique que le complexe **83** a un meilleur effet anticancer que l'AF avec ce type de cancer. Il diminue la croissance tumorale de 45% après une injection intrapéritonéale de 5 mg/kg pendant quinze jours tandis que l'AF ne la diminue que de 20% avec une injection de 10 mg/kg sur la même durée de test.^[116]

Certains complexes des métaux de transition tel que le Ru(II), et l'Ir(III) peuvent être considérés comme agents théranostiques couplant le diagnostic et la thérapie en un seul système. D'autres métaux de transition comme l'Or(I) peuvent également être utilisés dans ce but mais ils doivent avoir un chromophore permettant leur luminescence.

Le pionnier des complexes luminescents d'Au(I) est Berners-Price et son équipe qui ont reporté en 2006 des complexes binucléaires d'or(I) contenant des ligands cyclophane NHC bidentate rigides **84a** et **84b** (Figure 49) permettant d'avoir des liaisons Au...Au courtes, conduisant à une luminescence dans le rouge. L'absorption et la distribution cellulaire du complexe cis ont été évaluées sur la lignée cancéreuse RAW264.7 issue de macrophages de sang murin. Ces études ont révélé par microscopie confocale que l'accumulation de la molécule se fait principalement dans les lysosomes plutôt que dans la mitochondrie.^[117]

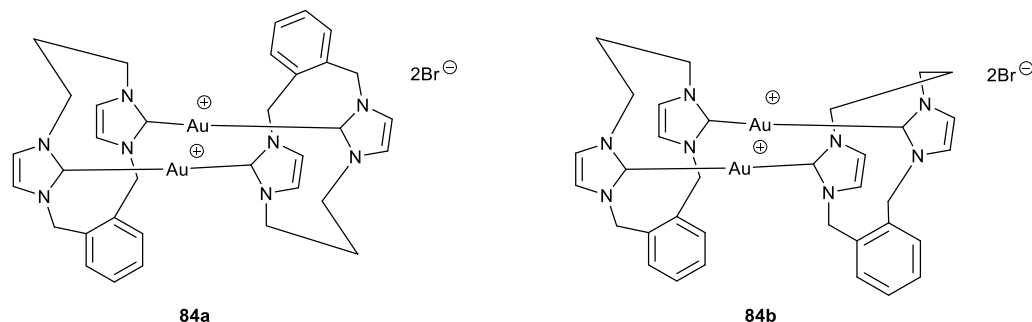
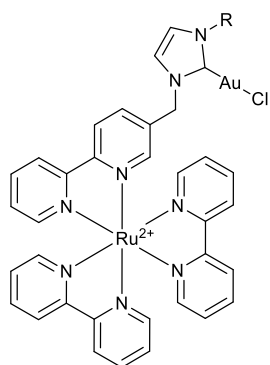


Figure 49 : Représentation des complexes **84a** à **84b**.

En 2015, notre équipe a travaillé sur des complexes hétérobimétalliques Au(I)-Ru(II) comportant des ligands hétéroditopiques bipyridine-NHC **85a** à **85c** (Figure 50) dans le but d'avoir des agents théranostiques avec une entité Au(I) NHC bioactive et une entité Ru(bipy)₃ luminescente. Les valeurs des IC₅₀ *in vitro* sur les cellules hépatiques Hep3B sont comprises entre 17 et 30 μM ce qui reste élevé par rapport aux valeurs obtenues pour des complexes d'Au(I) bis-NHC analogues. Le complexe **85b** a pu être visualisé dans le cytoplasme par microscopie confocale ce qui montre une absence du complexe dans les mitochondries. De plus une dégradation de ce complexe dans le temps avec une perte de sa partie Au-NHC a été indiquée avec l'évolution des spectres d'émission.^[118]



85a R = Me
85b R = nBu
85c R = Bn

Figure 50 : Représentation des complexes **85a** à **85c**.

2. Complexes d'Au(I) NHC avec un groupement fluoré et un bras aryle ou alkyle

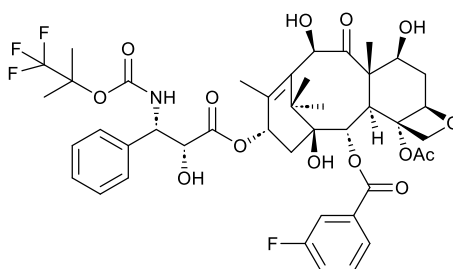
2.1. Introduction

Le fluor est utilisé depuis les années 70 en chimie médicinale. Avant ces années-là, peu de molécules comportant cet atome étaient utilisées car la chimie médicinale traditionnelle était basée sur l'utilisation de composés naturels. Depuis cela, les fluors font l'objet de nombreuses études pharmaceutiques pour le traitement de diverses maladies en vue d'augmenter l'activité biologique de composés existants ainsi que leur stabilité chimique ou métabolique.^{[119],[120],[121],[122],[69]}

Les travaux de Fried sur la 9 α -fluoro-hydrocortisone acétate ont démontré que l'introduction de fluor sur un composé biologiquement actif pouvait augmenter son activité. Le dérivé fluoré est 10 fois plus actif que la cortisone acétate de référence d'après le test glycogénique sur le foie de rat.^[120] De plus, dans des travaux antérieurs, les auteurs ont comparé l'activité d'autres dérivés halogénés (la 9 α -chlorocortisone acétate et la 9 α -bromocortisone acétate) avec celle de la cortisone acétate avec ce même test. Le dérivé chloré est 3,5 fois plus actif et le dérivé bromé est 0,5 fois plus actif que la cortisone acétate.^[123] D'après les résultats, l'activité est inversement proportionnelle à la taille de l'halogène qui substitue l'atome d'hydrogène initial.

Des études réalisées par Van Niel et son groupe ont montré que les fluors augmentent la lipophilie et la biodisponibilité des composés.^[124]

Le Docétaxel et le Paclitaxel peuvent être considérés aujourd'hui comme étant les molécules anticancer les plus prometteuses qui agissent sur l'ADN. Dans l'idée de diminuer la métabolisation induite par certaines enzymes comme les enzymes P450 sur le Docétaxel, Sun et ses collaborateurs ont synthétisé des dérivés fluorés de cette molécule. Le composé *N*-De-*tert*-butoxycarbonyl-*N*-[2-(1,1,1-trifluoro-2-méthyl)propyloxycarbonyl]-2-débenzoyl-2-(*m*-fluorobenzoyl)-docétaxel **86** (Figure 51) s'avère être principalement efficace sur les cellules cancéreuses du foie HCC, HepG2 et PDX, 1,5 fois plus actif que le Docétaxel *in vitro* et 90 fois plus actif que le Sorafénib *ex vivo*.



86

Figure 51 : Représentation de **86**.

Sur les tests *in vivo* murins impliquant une transplantation de tumeur avec la lignée H22 du foie de souris, **86** a réduit les tumeurs de 50,6% ce qui est 1,5 fois mieux que le Docétaxel. Avec des cellules HepG2 humaines, ce taux d'inhibition de la tumeur passe à 42,1% (25,9% pour le Docétaxel), montrant une nouvelle fois une meilleure efficacité. De plus les études d'histopathologie et de toxicité indiquent que cette molécule fluorée a un meilleur profil de sécurité tout en apportant moins d'effets secondaires.^[121]

Liu et ses co-auteurs ont décrit les complexes d'or **87a** à **87c** comportant des phényles fluorés sur le NHC (Figure 52). Cela a permis d'étudier les différences apportées par la variation de la position du fluor sur des phényles. Les IC₅₀ ont été mesurées sur MCF-7 et MDA-MB-231, cellules cancéreuses du sein. Les résultats de cytotoxicité montrent que la position *méta* du complexe **87b** donne des IC₅₀ comprises entre 3,1 et 6,4 μM, ce qui est moins actif que la position *para* du complexe **87c** IC₅₀ = [1,1-3,9] μM et encore moins actif que la position *ortho* du complexe **87a** IC₅₀ = [0,8-3,3] μM. La position *méta* est donc défavorable dans ce cas-ci.^[125]

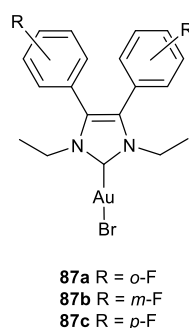


Figure 52 : Représentation des complexes **87a** à **87c** et de **88a** à **88c**.

Cette même équipe a étudié les complexes d'Au(III) bis-NHC **88a** à **88d** contenant un groupement fluoro en *para* (Figure 53).

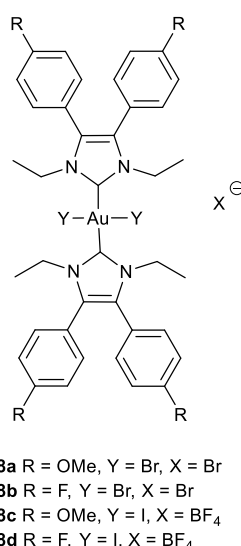


Figure 53 : Représentation des complexes **88a** à **88c**.

Les IC₅₀ ont des valeurs comprises entre 0,13 et 0,77 μM sur les mêmes lignées cellulaires, mais sont similaires à celles obtenues avec le groupement méthoxy (IC₅₀ comprises entre 0,15 et 0,63 μM). Cependant, le mécanisme d'action reste à éclaircir car les mesures de

liaison à l'ADN sont faibles, ce qui indique un autre mécanisme d'action autre que ciblage de l'ADN.^[89]

Comme décrit précédemment (pages 37 et 38), Schmidt *et al.* ont synthétisé une série de complexes d'Or(I) bis-NHC **69a** à **69d** avec une variation de groupements sur l'un des carbones de l'imidazole (Figure 40). Le complexe **69d** comportant un substituant encombrant associé à un halogène est le plus actif parmi la série de complexes, avec des IC₅₀ comprises entre 0,05 et 0,18 µM sur les lignées cancéreuses du colon (HT-29), du rein (RC-124) et du sein (MCF-7 et MDA-MB-231). Ce complexe inhibe la TrxR de foie de rat avec une IC₅₀ de 16,3 µM et engendre l'apoptose.^[78] Le complexe **70** (Figure 40) similaire avec un groupement *p*-fluorophényle décrit par Ott et ses collaborateurs montre également un bon potentiel anticancéreux avec des IC₅₀ entre 0,06 et 0,23 µM sur les mêmes lignées cellulaires. Cependant, le complexe **70** inhibe plus facilement la TrxR de foie de rat avec une IC₅₀ de 0,82 µM que le complexe sans fluor **69d**.^[103]

Pour ce projet nous nous sommes intéressés aux complexes cationiques d'or(I) bis-NHC qui ont souvent montré des activités cytotoxiques meilleures que les complexes neutres.^{[30],[69],[96],[85]}

Les travaux antérieurs de l'équipe ont montré que la bioactivité des complexes d'or(I) NHCs dépend de la nature des groupements sur les ligands NHC.^[126] En particulier, les groupements quinoléine, éthylpyrrole et benzyle ont donné des résultats intéressants et ont été sélectionnés pour ce projet. Ces groupements apportent une certaine lipophilie et cytotoxicité aux complexes d'or(I) NHC. De plus, une pyridine a également été ajoutée. Dans le but d'augmenter la stabilité métabolique, l'activité et la sélectivité de ce type de complexes, un noyau phényle comportant divers groupements fluorés a été introduit comme second groupement sur les NHCs. Le choix des groupements fluorés est basé sur la littérature^{[119],[120],[121],[122],[69]} et les résultats des travaux antérieurs de l'équipe sur la leishmaniose avec des complexes fluorés, dont l'activité et la sélectivité ont été améliorée par rapport aux analogues non fluorés.^[127] Ainsi, quatre séries de complexes d'or(I) bis-NHC comportant d'une part une quinoléine, une pyridine, un éthylpyrrole ou un benzyle et d'autre part un groupement phényle fluoré (*p*-F, *p*-CF₃, *p*-OCF₃, *m*-OCF₃ et bis-CF₃ -phényle) sur le NHC ont été synthétisées et étudiées.

2.2. Synthèse et caractérisation

La synthèse des imidazoles substitués **II** à **IV** et des sels d'imidazoliums **Ia** à **IVa** et **Id** à **IVd** a été décrite précédemment dans l'équipe par S. Ftouh.^[127] Le composé **I** est un produit commercial. Nous avons synthétisé les sels d'imidazoliums **Ib** à **IVb** et **Ic** à **IVc** en adaptant les protocoles des deux autres séries. (Schéma 2).

La première étape de synthèse est une *N*-arylation de l'imidazole par un bromo- ou iodo-benzène fluoré en présence de K₂CO₃ et d'une quantité catalytique de CuSO₄ à 205 °C sans solvant. Après traitement, les rendements sont variables allant de 68% pour l'imidazole fluoré **III** à 100% pour l'imidazole fluoré **II** et sont en accord avec les résultats des travaux antérieurs.

Pour les prolégands **Ia** à **IVa** et **Ib** à **IVb**, la substitution nucléophile des imidazoles fluorés avec la 2-chloroquinoléine ou la 2-bromopyridine a été effectuée sans solvant à 170 °C pendant 18h. Pour les deux autres séries **Ic** à **IVc** et **Id** à **IVd** comportant une chaîne alkyle, la réaction se fait dans l'acétonitrile à 80 °C en 24h ou 48h pour les prolégands **Ic-IVc** ou 72h pour les prolégands **Id-IVd**.

Les sels d'imidazoliums des séries quinoléine et pyridine sont obtenus sous forme de solide après solubilisation dans du dichlorométhane et précipitation par du diéthyléther. Dans le cas du prolégand **IVb**, une purification par chromatographie sur colonne de silice avec un gradient du mélange dichlorométhane et méthanol en proportion (95 : 5) à (90 : 10) a été nécessaire. Les sels d'imidazoliums des séries éthylpyrrole et benzyle sont obtenus sous forme de solide blanc après lavage avec du diéthyléther et séchage sous vide. Seuls les sels d'imidazoliums **Iic** et **IIic** sont sous forme de cire marron. Les rendements obtenus après purification sont modérés à très bons, compris entre 18 et 99%, avec de l'hétérogénéité principalement au sein des séries pyridine et éthylpyrrole. (Schéma 2)

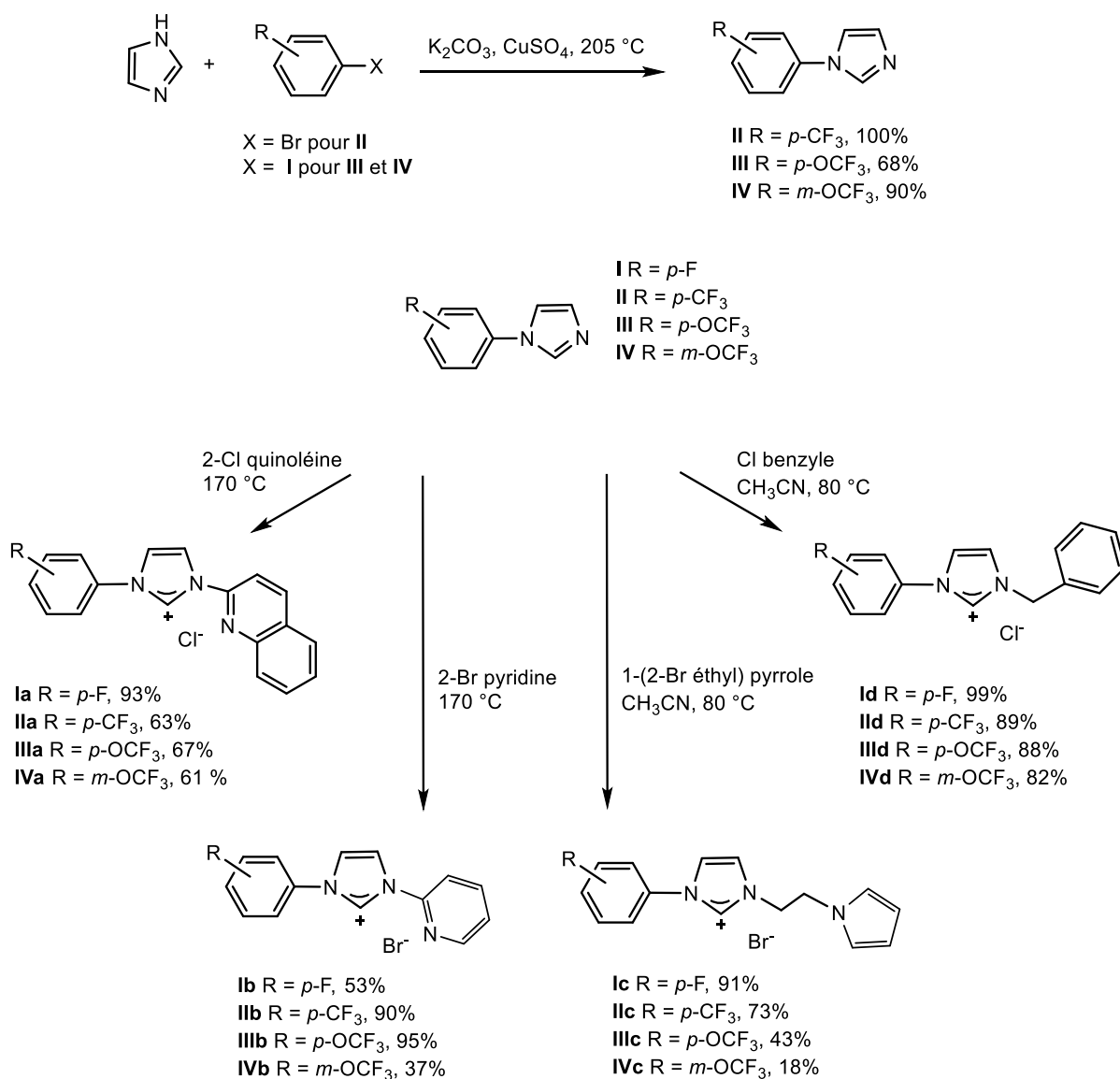


Schéma 2 : Synthèse des sels d'imidazoliums comportant un groupement fluoré et un groupement aryle ou alkyle.

L'attribution des protons et carbones de ces sels d'imidazoliums en RMN ^1H et ^{13}C a été effectuée à l'aide des spectres COSY, HSQC et HMBC.

Les sels d'imidazoliums ont un signal pour le proton caractéristique H-2' situé entre 11,16 et 10,76 ppm pour la série quinoléine, 12,36 et 10,62 ppm pour la série pyridine, 10,08 et 9,70 ppm pour la série éthylpyrrole et 11,83 et 11,53 ppm pour la série benzyle (Figure 54). En RMN ^{13}C , les carbones associés C-2' apparaissent entre 136,4 et 135,7 ppm, 134,3 et 131,2 ppm, 136,2 et 135,6 ppm et entre 136,6 et 132,8 ppm, respectivement. Les proligands avec un groupement *p*-F montrent un doublet pour le carbone C-9 avec une constante de couplage comprise entre 247,8 et 252,5 Hz. Les autres carbones du cycle benzyle sont aussi impactés par le fluor car les C-8,10 et les C-7,11 forment des doublets avec des constantes de couplages de 23,6 Hz et 8,9 Hz, respectivement (Figure 54). Pour les sels d'imidazolium comportant un groupement $-\text{CF}_3$ ou $-\text{OCF}_3$, le carbone C-12 en alpha du fluor apparait sous forme d'un quadruplet avec une constante de couplage comprise entre 271 et 273 Hz ou entre 247 et 256 Hz, respectivement. Les composés avec un groupement $-\text{CF}_3$ montrent également un quadruplet pour le C-9 avec une constante de couplage de 33 Hz (Figure 55).

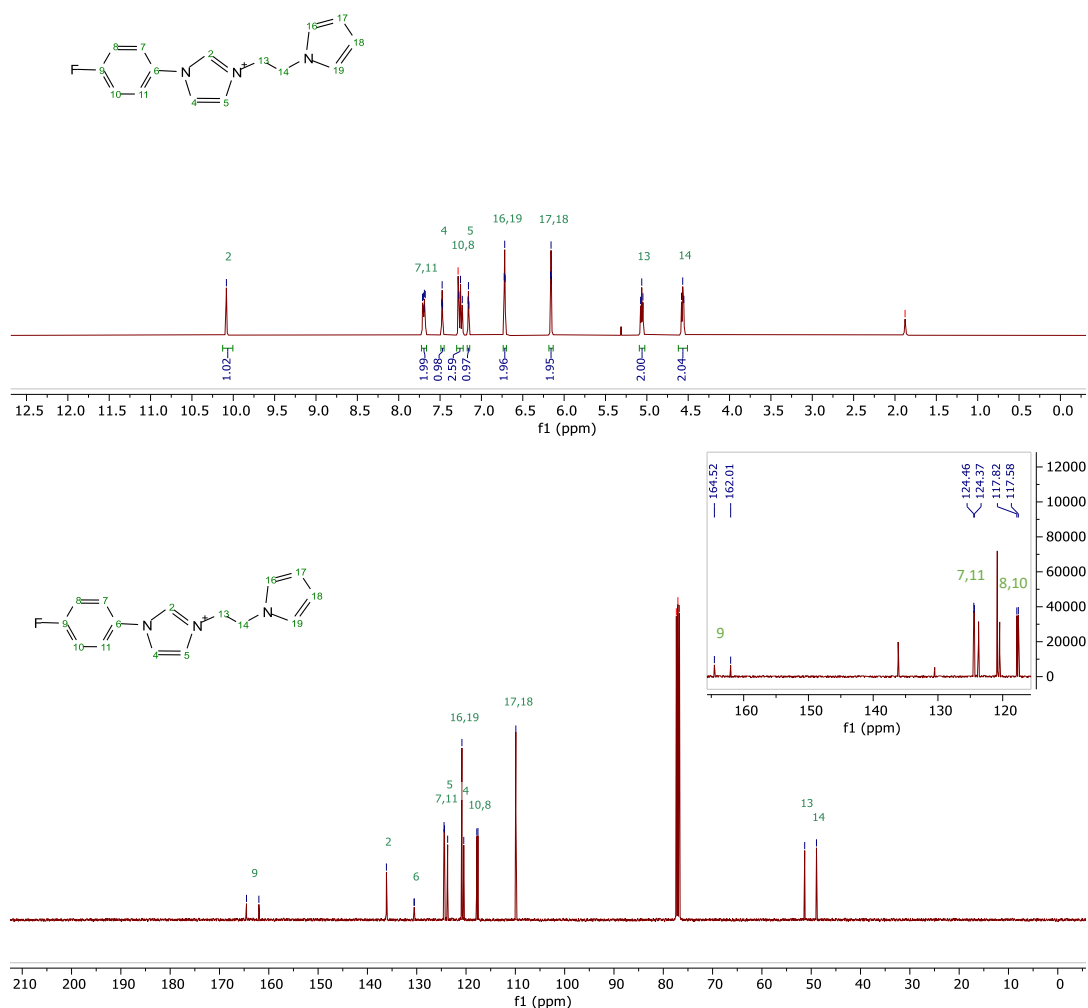


Figure 54 : Spectre RMN ^1H et ^{13}C du sel d'imidazolium **Ic** dans CDCl_3 .

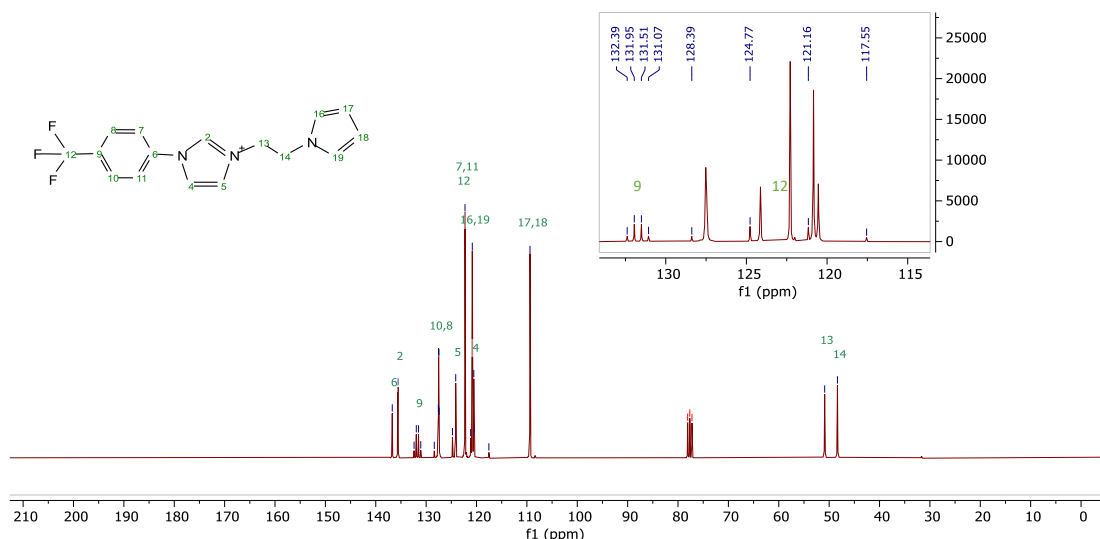


Figure 55 : Spectre RMN ^{13}C du sel d'imidazolium **IIc** dans CDCl_3 .

Les déplacements chimiques des fluors des quatre séries de prolégands sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Malgré les différences de solvants dans lesquels les RMN ^{19}F ont été réalisées, les déplacements chimiques restent proches au sein d'un même type de groupement fluoré, entre -112 et -108 ppm pour le *p*-F, entre -64 et -61 ppm pour le *p*-CF₃ et entre -59 et -56 ppm pour les groupements *p*-OCF₃ et *m*-OCF₃.

	Quinoléine	Pyridine	Ethylpyrrole	Benzyle
<i>p</i> -F	Ia DMSO -110,8 ppm	Ib MeOD -111,8 ppm	Ic CDCl ₃ -108,6 ppm	Id CDCl ₃ -109,4 ppm
<i>p</i> -CF ₃	IIa DMSO -61,1 ppm	IIb CD ₃ CN -63,3 ppm	IIc CDCl ₃ -62,9 ppm	IId CDCl ₃ -63,0 ppm
<i>p</i> -OCF ₃	IIIa DMSO -56,9 ppm	IIIb CD ₃ CN -58,7 ppm	IIIc CDCl ₃ -58,0 ppm	IIId CDCl ₃ -58,0 ppm
<i>m</i> -OCF ₃	IVa DMSO -56,8 ppm	IVb CDCl ₃ -57,8 ppm	IVc CDCl ₃ -57,9 ppm	IVd CDCl ₃ -57,9 ppm

Tableau 1 : Déplacements chimique ^{19}F des signaux associés au fluor des sels d'imidazoliums.

Les spectres de masse haute résolution des sels d'imidazoliums indiquent le pic moléculaire du cation correspondant à $[\text{M-Br}]^+$ pour les séries pyridine (**Ib-IVb**) et éthylpyrrole (**Ic-IVc**): 240,0943 pour **Ib** (Figure 56), 290,0907 pour **IIb**, 306,0858 pour **IIIb**, 306,0858 pour **IVb**, 256,1238 pour **Ic**, 306,1224 pour **IIc**, 322,1172 pour **IIIc**, et 322,1174 pour **IVc**. Les spectres de masse des prolégands des séries quinoléine et benzyle ont été décrits précédemment.^[127]

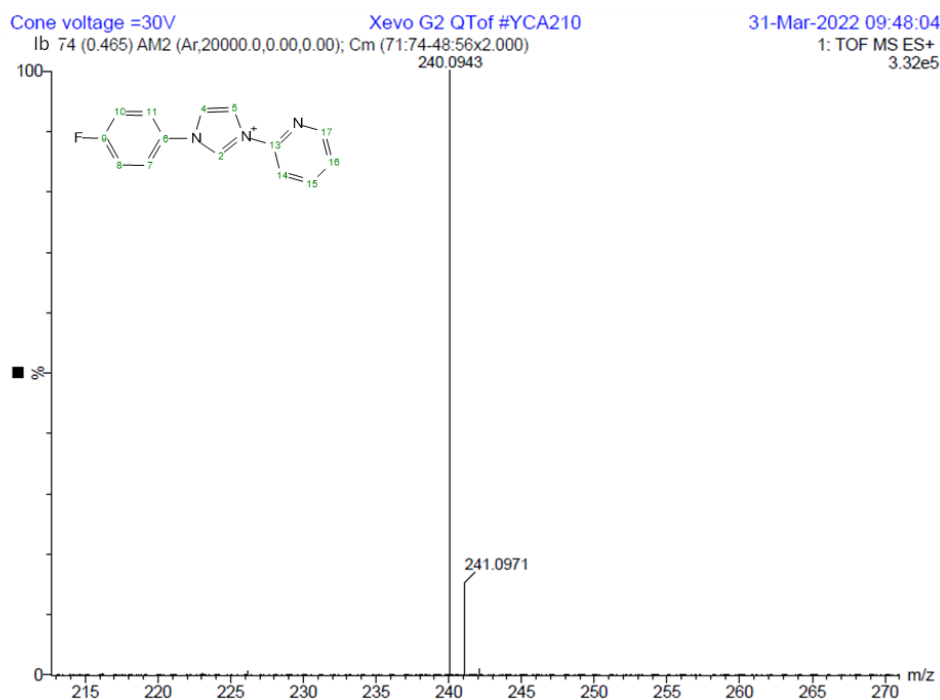


Figure 56 : Spectre de masse haute résolution par ESI en mode positif du sel d'imidazolium **Ib**.

La complexation de l'ensemble de ces sels d'imidazolium a été réalisée selon deux voies de synthèse (Schéma 3). La première est une complexation par transmétallation (voie A) et se fait en 3 étapes successives. A température ambiante, le précurseur d'argent est formé par déprotonation des prolégands par la base douce Ag_2O dans l'acétonitrile pendant 3 jours. Ensuite, pour avoir le même contre ion dans l'ensemble des séries, on effectue un échange d'anion en introduisant AgNO_3 dissout dans le même solvant. Enfin, l'ajout d' $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ permet la transmétallation du complexe d'argent pour obtenir le complexe d'or.

La seconde voie de synthèse est une métallation directe (voie B). Elle met en réaction le prolégand solubilisé dans l'acétonitrile avec le sel $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ et un léger excès de carbonate de potassium à 65 °C. Cette réaction se fait en 4h pour le **complexe IIa** et entre 48 et 72h pour les autres complexes. Le changement de contre ion se fait ensuite de la même manière que pour la voie de synthèse A (Schéma 3).

Certains complexes n'ont pas pu être synthétisés par les deux voies de synthèse. C'est le cas pour les **complexes Ia, IIIa, IIb, IIIb** et **IVb** qui n'ont pas pu être synthétisé par la voie A et des **complexes Ic, IVc** et **IId** par la voie B. Le **complexe IVb** contenant une pyridine et un $m\text{-OCF}_3$ a pu être obtenu par métallation directe, cependant il n'a jamais pu être isolé par purification à cause d'une forte tendance à s'hydrolyser. Lors de cette dégradation on obtient un mélange du complexe d'or avec un seul prolégand NHC coordonné et du sel d'imidazolium en plus du complexe bis NHC.

Les **complexes IIa, Ib, Ic, IIc, IIIc, IVc** et **Id** synthétisés par la voie A ont été obtenus après filtration sur célite avec des rendements compris entre 25 et 95%. Le **complexe IVd** synthétisé par cette même voie de synthèse a été solubilisé dans du dichlorométhane et précipité avec de l'éther diéthylique pour être obtenu avec un rendement de 28%. Les **complexes IVa, Id-IIIId** synthétisés par la voie A et tous les complexes synthétisés par la voie B

ont été purifiés par chromatographie sur colonne de silice avec un gradient du mélange dichlorométhane et méthanol en proportion (100 : 0) à (90 : 10) pour éliminer la quantité de proligand n'ayant pas totalement réagi. Ces complexes ont été obtenus avec des rendements compris entre 11 et 86%.

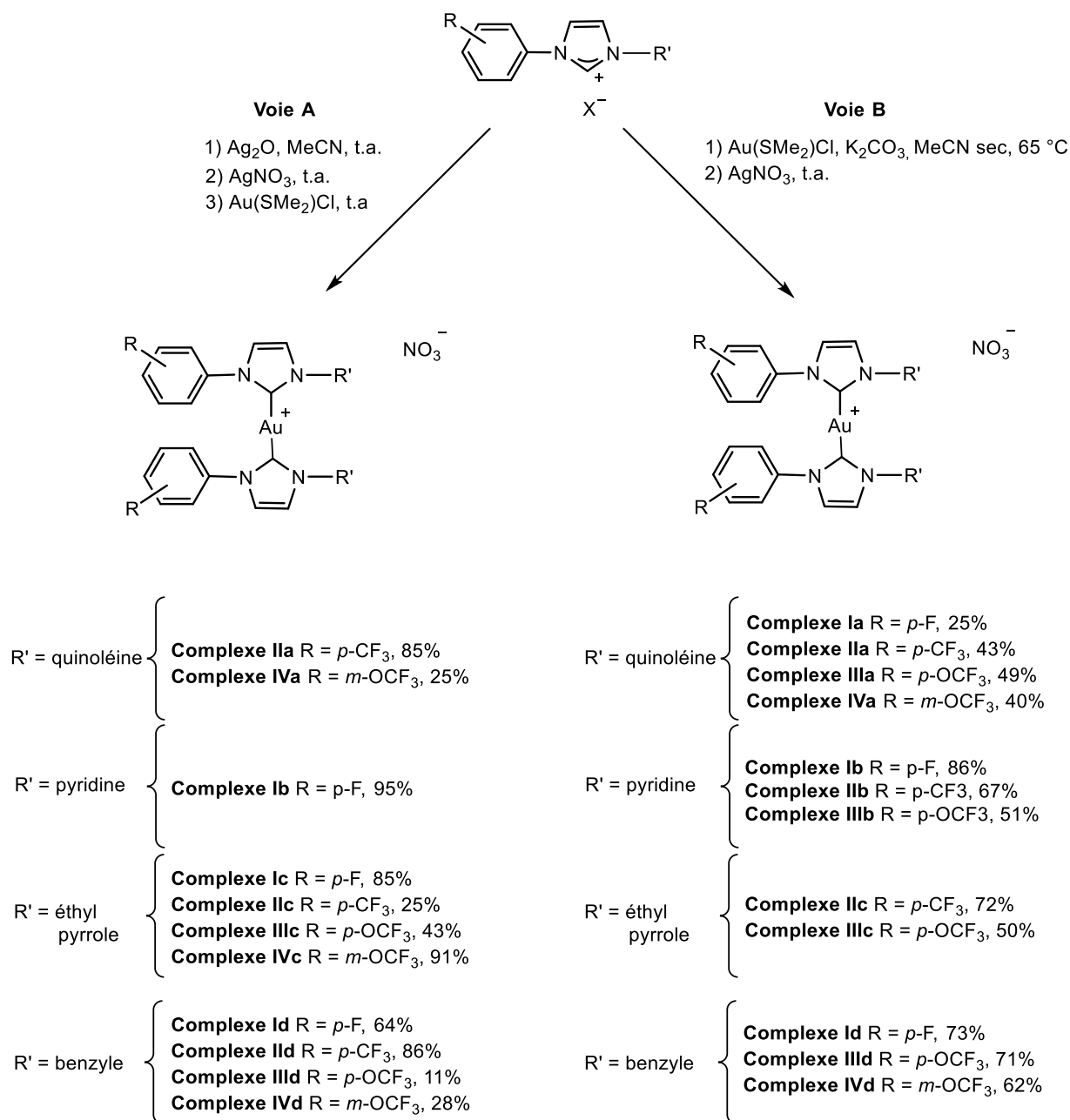


Schéma 3 : Synthèse des complexes comportant un groupement fluoré et un groupement aryle ou alkyle.

Ces complexes ont été caractérisés par spectroscopie RMN ¹H, ¹³C, ¹⁹F et 2D ainsi que par spectrométrie de masse haute résolution.

Nous pouvons observer la disparition du proton H-2' en RMN ¹H comme illustré pour le **complexe Id** (Figure 57). De manière générale pour les prolignands et complexes dont les RMN ont été réalisées dans le même solvant (CDCl₃), on remarque un léger blindage des signaux en RMN ¹H dû à une augmentation de la densité électronique des noyaux des protons

après coordination avec l'or. En RMN ^{13}C , la caractéristique principale de la coordination des deux proligands sur le métal est celle des carbones carbéniques C-2' qui se situent entre 183,1 et 180,1 ppm pour l'ensemble des quatre séries (Figure 58).^[128]

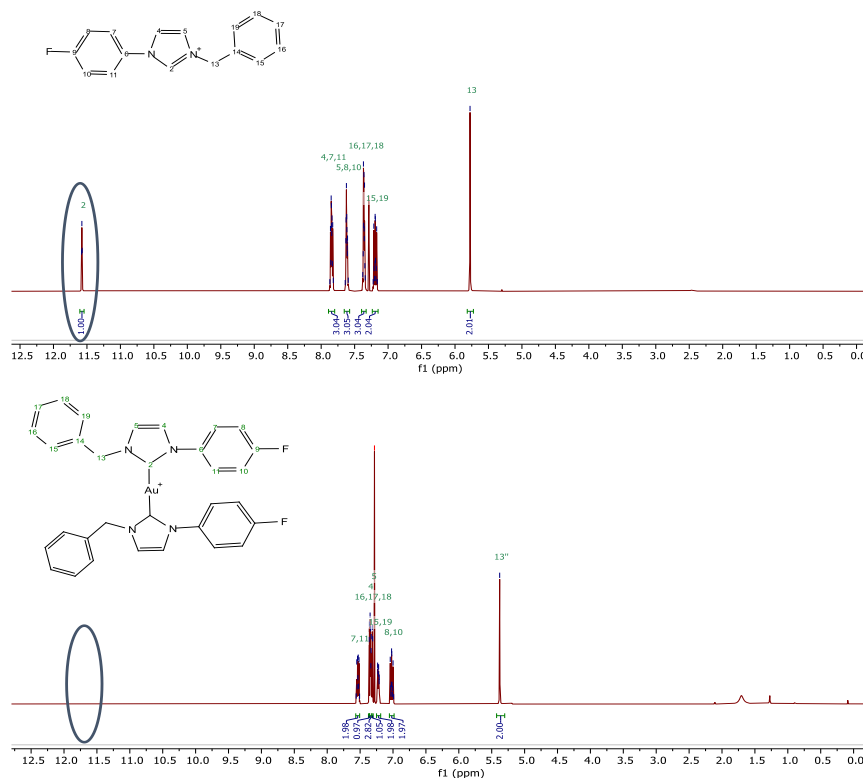


Figure 57 : Spectres RMN ^1H du sel d'imidazolium **Id** et du **complexe Id** dans CDCl_3 .

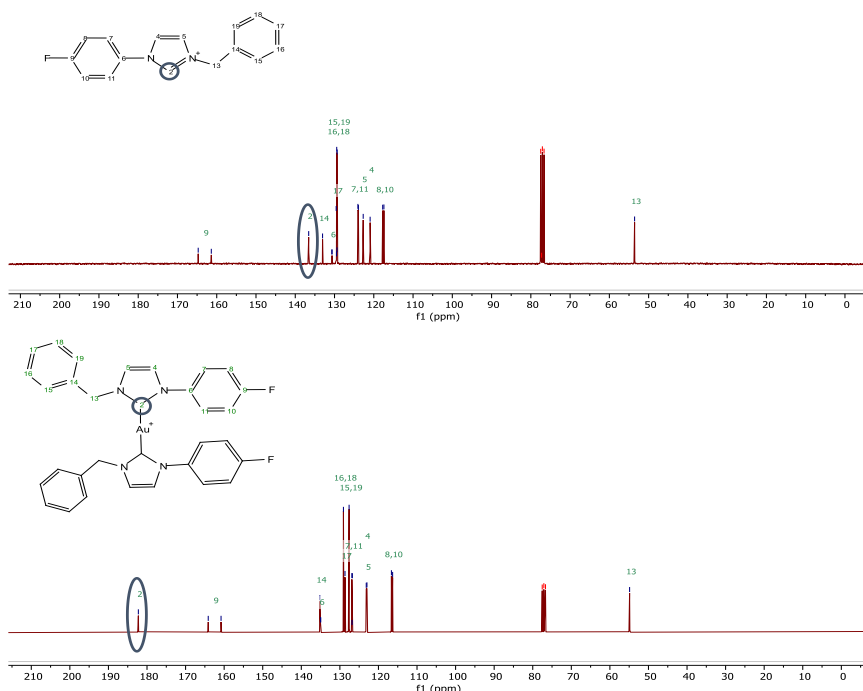


Figure 58 : Spectres RMN ^{13}C du sel d'imidazolium **Id** et du **complexe Id** dans CDCl_3 .

Les spectres COSY, HSQC ou HMQC et HMBC ont permis l'attribution des protons et carbones en RMN ^1H et ^{13}C . Un exemple de spectres HMQC est présenté pour le sel d'imidazolium **IVd** et le **complexe IVd**, permettant de visualiser les protons et carbones 4 et 5 avec un blindage de ces protons après complexation. De plus, le C-5 est également blindé après complexation (Figure 59).

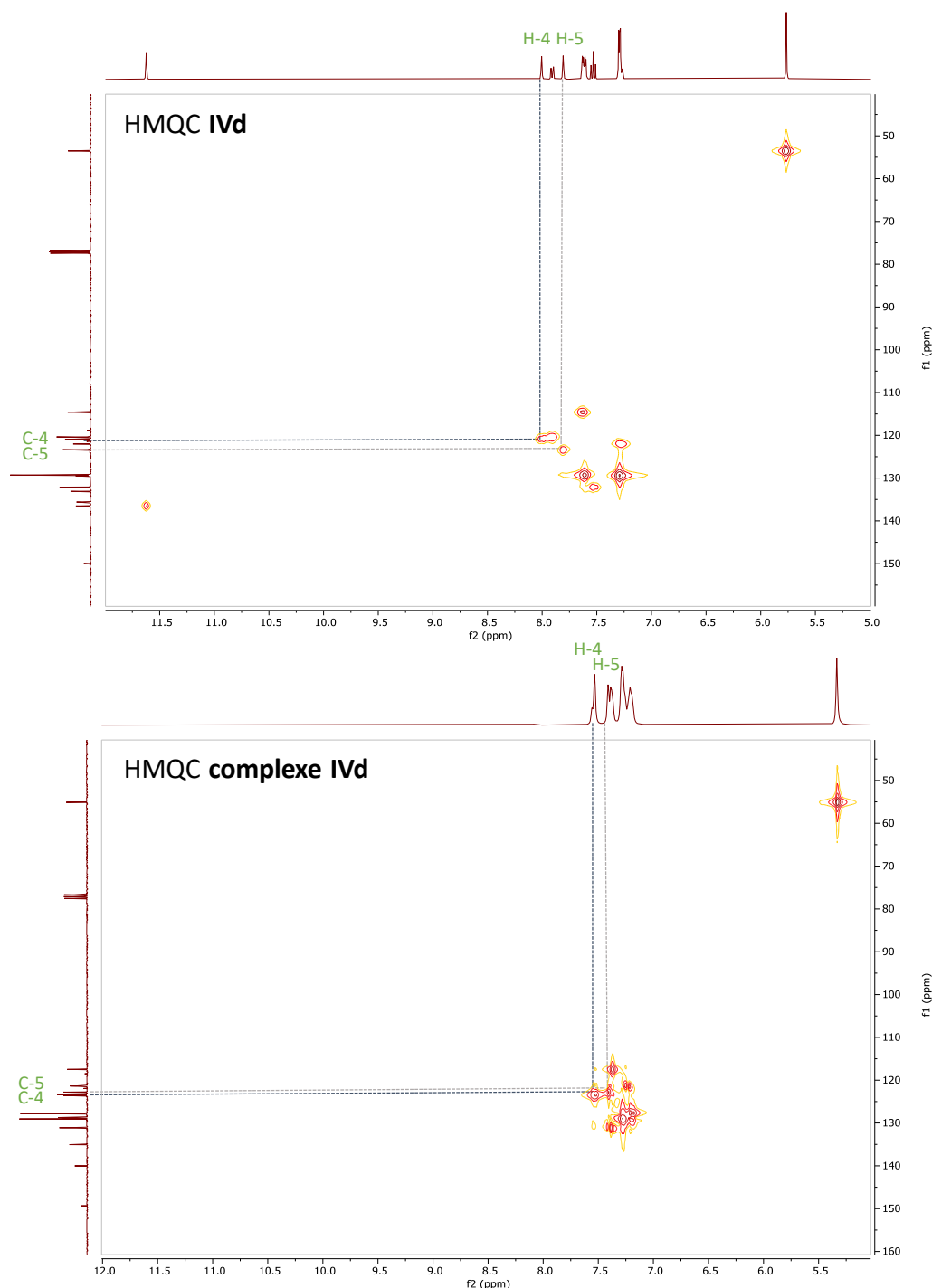


Figure 59 : Comparaison des spectres RMN 2D HSQC du sel d'imidazolium **IVd** et du **complexe IVd**.

Les spectres de masse haute résolution des quinze complexes indiquent le pic moléculaire du cation correspondant à $[\text{M}-\text{NO}_3]^+$: 775,1697 pour le **complexe Ia**, 875,1642 pour le **complexe IIa**, 907,1542 pour le **complexe IIIa**, 907,1531 pour le **complexe IVa**,

675,1389 pour le **complexe Ib** (Figure 60), 775,1313 pour le **complexe IIb**, 807,1231 pour le **complexe IIIb**, 707,2006 pour le **complexe Ic**, 807,1250 pour le **complexe IIc**, 839,1848 pour le **complexe IIIc**, 839,1858 pour le **complexe IVc**, 701,1777 pour le **complexe Id**, 801,1721 pour le **complexe IId**, 833,1621 pour le **complexe IIId** et 833,1617 pour le **complexe IVd**.

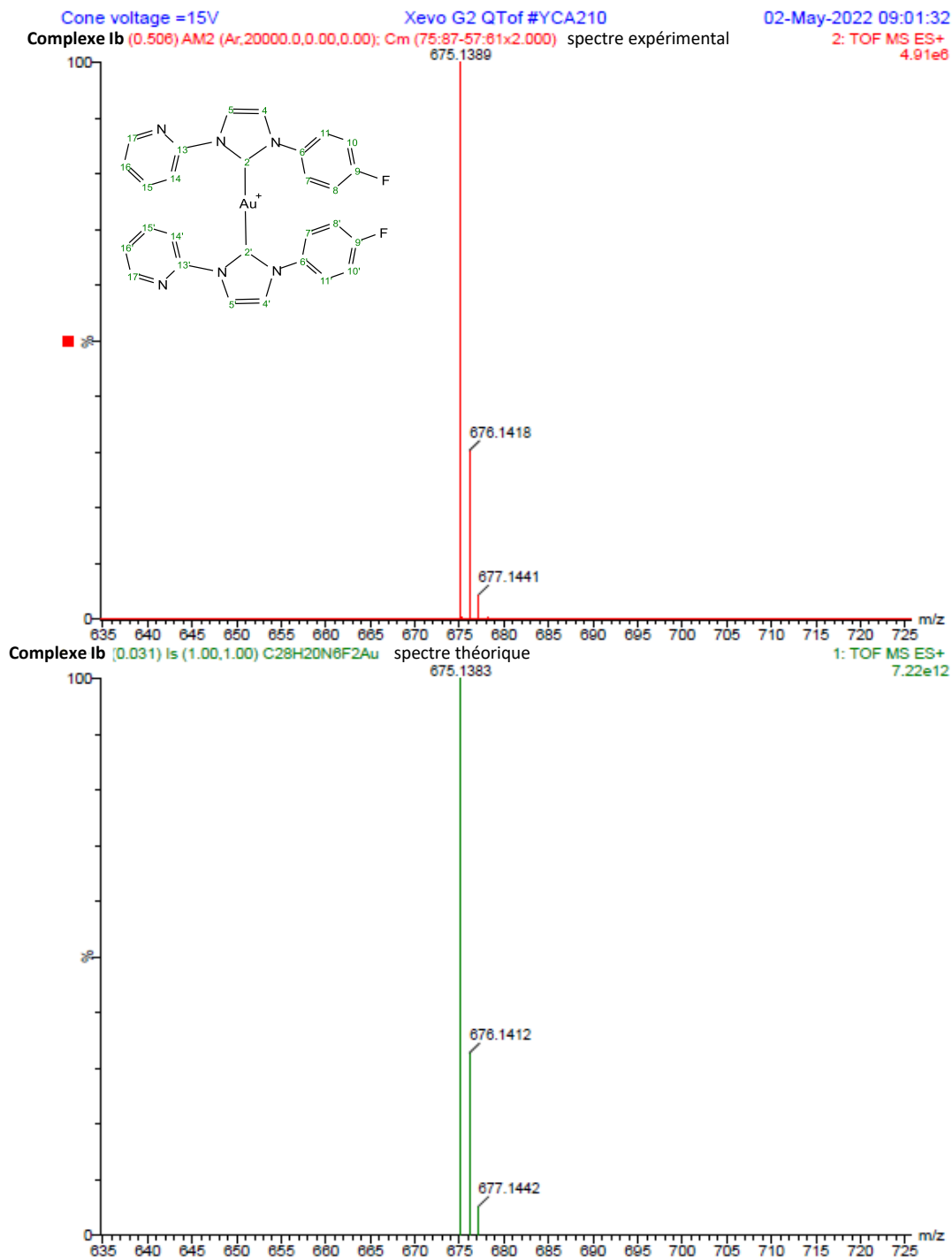


Figure 60 : Spectres de masse haute résolution par ESI en mode positif expérimental (en haut) et théorique (en bas) du **complexe Ib**.

La plupart des complexes des différentes séries ont également été caractérisés par diffraction des rayons X après avoir été cristallisés selon diverses techniques. Certains

complexes ont été cristallisés par diffusion lente dans un mélange dichlorométhane et diéthyléther (**complexes IIa, IIIa, IVa, IIId**) ou méthanol et diéthyléther (**complexe Id**). D'autres complexes ont été cristallisés par évaporation lente du méthanol (**complexes Ia, Ib, IIb, IVc**) ou évaporation lente du dichlorométhane (**complexes IIIb, IIIc, IIId**). Seuls les **complexes IIc** et **IVd** n'ont pas pu être cristallisés malgré les différentes techniques et mélanges de solvants utilisés. Nous pouvons voir que les deux ligands ne sont pas toujours positionnés de la même façon, certains sont en cis l'un par rapport à l'autre et d'autres sont en trans (Figure 61).

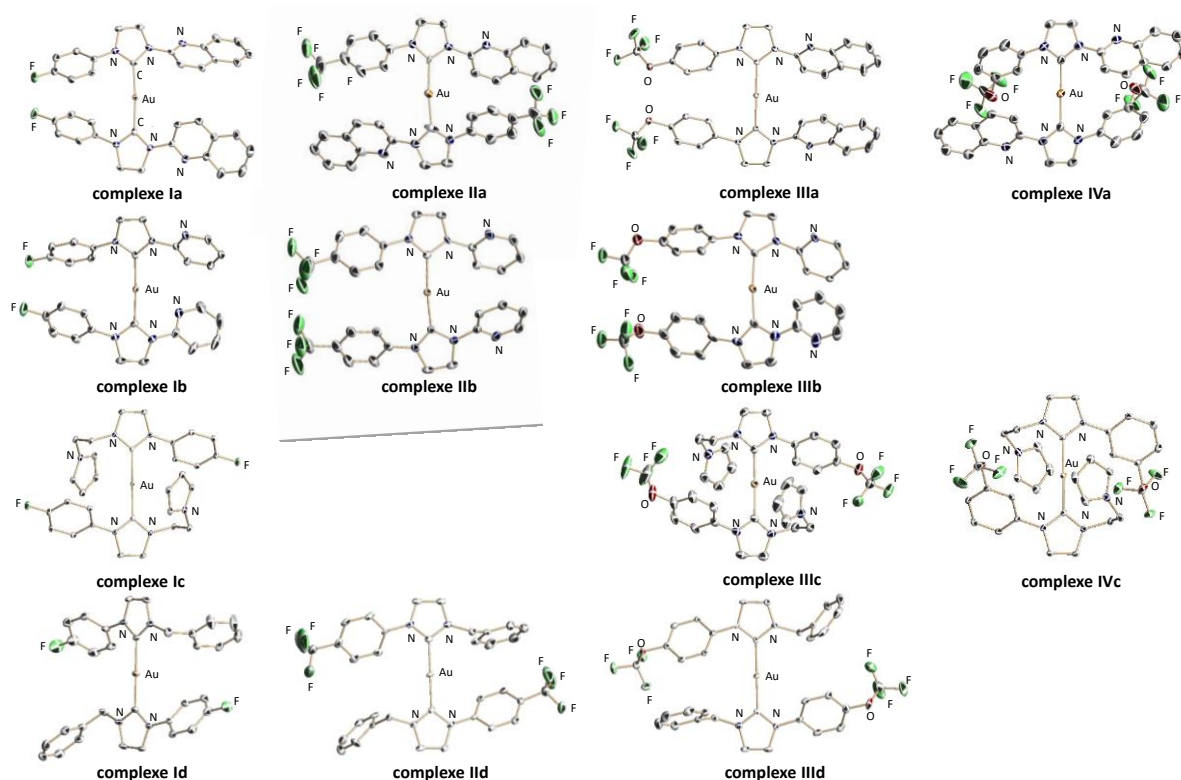


Figure 61 : Structure des **complexes Ia, IIa, IIIa, IVa, Ib, IIb, IIIb, Ic, IIIc, IVc, Id, IIId et IIId**.

	complexe Ia	complexe IIa	complexe IIIa	complexe IVa
Angle de coplanarité (°)	176,8(4)	163,8(7)	175,0(2)	176,1(2)
Angle de liaison C-Au-C	174,0(2)	174,5(3)	179,7(1)	176,3(4)
	complexe Ib	complexe IIb	complexe IIIb	
Angle de coplanarité (°)	172,1(3)	167,8(4)	174,4(7)	
Angle de liaison C-Au-C	175,3(1)	173,4(2)	173,6(8)	
	complexe Ic		complexe IIIc	complexe IVc
Angle de coplanarité (°)	180,0(2)		179,6(4)	180,0(4)
Angle de liaison C-Au-C	180,0		179,4(2)	180,0
	complexe Id	complexe IIId	complexe IIIId	
Angle de coplanarité (°)	176,0(3)	174,9(3)	175,4(7)	
Angle de liaison C-Au-C	178,7(1)	178,1(1)	178,1(3)	

Tableau 2 : Angles de coplanarité entre les deux NHCs des prolignands et angles de la liaison C-Au-C.

Il est possible de parler de ces positions entre les deux prolignands d'après leurs angles de coplanarités entre les deux NHCs qui sont compris entre 172,14° et 180,00° sauf pour les

complexes comportant un *p*-CF₃ et le **complexe IIIId** avec un *p*-OCF₃ dont les angles sont compris entre 163,77° et 169,47° (Tableau 2). Les positions *cis* et *trans* ne dépendent pas du groupement fluoré mais peuvent être dépendants du groupement aryle ou alkyle car pour les séries avec l'éthyle pyrrole et le benzyle, les ligands sont positionnés en *trans* l'un de l'autre. La chaîne alkyle de ces groupements leur confère une flexibilité leur permettant de se replier dans l'espace. Par ce fait, la position la plus stable et la moins encombrée est celle avec les ligands en *trans*. Cependant, il est possible que les complexes puissent exister dans les deux positions. Nous pouvons également constater que peu de groupements sont dans le même plan que le carbène. Les longueurs de liaisons entre l'or et les carbones adjacents sont comprises entre 2,002 et 2,038 Å.

La lipophilie de ces complexes a été déterminée par le calcul de leur coefficient de partage entre la phase octanol et la phase eau d'après un protocole décrit.^[129] Ces complexes sont plus ou moins lipophiles selon les séries avec des valeurs de Log P allant de -0,4 à 2,6 (Tableau 3). Les complexes de la série quinoléine sont les plus lipophiles avec des valeurs de Log P comprises entre 1,1 et 2,6. Les complexes de la série benzyle ont des Log P assez similaires à ceux avec la quinoléine (valeurs de Log P comprises entre 0,8 et 1,7) contrairement aux deux autres séries, pyridine et éthylpyrrole, dont les valeurs sont plus faibles (valeurs de Log P de la série pyridine comprises entre -0,4 et 1,6 et de la série éthylpyrrole comprises entre -0,04 et 0,8, respectivement).

		Complexes	Log P	λ (nm)	Concentration (μM)
Quinoléine	<i>p</i> -F	complexe Ia	1,7 ± 0,06	262	50
	<i>p</i> -CF ₃	complexe IIa	2,6 ± 0,6		
	<i>p</i> -OCF ₃	complexe IIIa	1,1 ± 0,03		
	<i>m</i> -OCF ₃	complexe IVa	1,2 ± 0,01		
Pyridine	<i>p</i> -F	complexe Ib	-0,4 ± 0,01	212	100
	<i>p</i> -CF ₃	complexe IIb	-0,4 ± 0,01		
	<i>p</i> -OCF ₃	complexe IIIb	1,6 ± 0,08		
Éthylpyrrole	<i>p</i> -F	complexe Ic	-0,04 ± 0,03	212	50
	<i>p</i> -CF ₃	complexe IIc	0,4 ± 0,05		
	<i>p</i> -OCF ₃	complexe IIIc	0,3 ± 0,01		
	<i>m</i> -OCF ₃	complexe IVc	0,8 ± 0,01		
Benzyle	<i>p</i> -F	complexe Id	0,8 ± 0,01	212	62,5
	<i>p</i> -CF ₃	complexe IIId	1,2 ± 0,02		
	<i>p</i> -OCF ₃	complexe IIIId	1,5 ± 0,01		
	<i>m</i> -OCF ₃	complexe IVd	1,7 ± 0,2		

Tableau 3 : Valeurs expérimentales de log P des différents **complexes Ia-IVd**.

Le calcul théorique de ces Log P a également été effectué avec le logiciel Molinspiration^[130] pour pouvoir faire une comparaison (Tableau 4). Avec ce logiciel, il y a une certaine tendance en fonction du groupement fluoré, qui est par ordre du plus lipophile au moins lipophile : *m*-OCF₃ > *p*-OCF₃ > *p*-CF₃ > *p*-F. Cependant ce n'est pas forcément le cas avec les mesures expérimentales. Les séries benzyle, éthylpyrrole et pyridine respectent à peu près cet ordre mais pour la série avec une quinoléine, l'ordre du plus lipophile au moins lipophile est *p*-CF₃ > *p*-F > *m*-OCF₃ > *p*-OCF₃. Même si les valeurs théoriques et expérimentales ne sont pas en

accord, on retrouve pour chaque série la même tendance pour le groupement *p*-OCF₃ qui est le deuxième plus lipophile. Ces valeurs théoriques ont été comparées avec celles des complexes analogues non fluorés comportant une quinoléine, une pyridine, un éthylpyrrole ou un benzyle et un phényle de l'autre côté du NHC réalisées sur le même logiciel. Les valeurs de Log P sont de 1,49, -1,01, -1,39 et 0,20, respectivement. Les valeurs de Log P pour ces mêmes complexes avec un méthyle à la place du phényle sont de -1,91, -4,34, -4,58 et -3,20, respectivement. Les groupements phényles fluorés augmentent effectivement la lipophilie des complexes.

<i>Log P théoriques des complexes</i>	<i>p</i> -F	<i>p</i> -CF ₃	<i>p</i> -OCF ₃	<i>m</i> -OCF ₃
Quinoléine	1.84	3.31	3.46	3.83
Pyridine	-0.65	0.81	0.96	1.34
Ethylpyrrole	-1.03	0.43	0.58	0.96
Benzyle	0.94	2.41	2.56	2.93

Tableau 4 : Valeurs théoriques de log P des différents complexes Ia-IVd calculées avec le logiciel Molinspiration.

Le calcul théorique des Log P des sels d'imidazoliums fluorés a été réalisé pour vérifier si la tendance entre les groupements fluorés dans les séries est identique à celle pour les complexes. Avec le logiciel Molinspiration, l'ordre des groupements fluorés du plus lipophile au moins lipophile est le même que pour les complexes. Cependant, avec le logiciel Swiss ADME^[131] ce n'est pas le cas (Tableau 5). Les Log P des proligands sont dans l'ordre du plus lipophile au moins lipophile : *p*-CF₃ > *m*-OCF₃ > *p*-OCF₃ > *p*-F. Seul le groupement *p*-F reste le moins lipophile entre les sels d'imidazolium et les complexes d'après les deux logiciels.

<i>Log P théoriques des proligands</i>	<i>p</i> -F	<i>p</i> -CF ₃	<i>p</i> -OCF ₃	<i>m</i> -OCF ₃
Quinoléine	2.89	3.62	3.44	3.54
Pyridine	1.89	2.60	2.45	2.46
Ethylpyrrole	1.66	2.38	2.20	2.22
Benzyle	2.54	3.25	3.09	3.11

Tableau 5 : Valeurs théoriques de log P des différents proligands Ia-IVd calculées avec le logiciel Swiss ADME.

Avec les deux logiciels, les proligands et complexes comportant une quinoléine ou un benzyle sont les plus lipophiles ce qui concorde avec la tendance trouvée expérimentalement.

2.3. Alternative de synthèse par mécanochemie

Les étapes de synthèse pour obtenir les complexes d'Au(I) bis-NHC présentés sont assez longues, nécessitant plusieurs jours et parfois des températures élevées. Pour pallier à cela nous nous sommes intéressés à une méthode alternative de synthèse plus rapide et en accord avec les principes de la chimie verte, la mécanochemie.

Depuis les années 2000, de nombreuses réglementations dans les industries chimiques et pharmaceutiques ont été imposées sur la gestion des déchets chimiques et l'apport d'énergie utilisé. Ces réglementations doivent respecter tout ou partie les douze principes d'Anastas et Warner, aussi appelés les douze principes de la chimie verte.^[132] Par respect de ces principes, les alternatives aux sources d'énergies peuvent être la photochimie avec excitation lumineuse, la sonochimie, les micro-ondes ou bien la mécanochemie.^[133] C'est à cette dernière méthode que nous nous sommes intéressés car depuis plusieurs années elle a été développée pour différents types de composés chimiques et notamment la synthèse de complexes métalliques.^[134] La mécanochemie est une voie de synthèse qui utilise des forces de frottement et d'impact produisant une énergie mécanique qui peut être transmise aux réactifs pour déclencher des réactions chimiques. Ces forces peuvent être apportées de différentes manières comme un mouvement manuel avec un mortier à pilon mais elles sont plus récemment induites par le mouvement de billes à l'intérieur de réacteurs aussi appelés bols de broyage.^[135] Il existe différents appareillages pour réaliser ces mouvements mais également différents matériaux de billes et réacteurs pouvant avoir un impact sur les réactions chimiques.^[136] L'avantage de cette méthode en plus de pouvoir diminuer le temps de synthèse de certaines réactions faites par voie « classique » est que l'on travaille en présence d'une quantité faible ou nulle de solvant.

Pour favoriser les réactions, certains paramètres doivent être ajustés : le type d'appareillage utilisé, le matériau des réacteurs et des billes, le nombre et la taille de celles-ci pour respecter le taux de remplissage (aussi appelé milling load) avec la quantité de réactifs utilisée, l'homogénéisation du milieu ainsi que la fréquence et le temps de broyage.^{[136],[137],[138]} Le matériau a un impact sur l'apport d'énergie aux réactifs. En effet, plus celui-ci est dense, plus les chocs sont énergétiques. Ainsi, pour des réactions nécessitant plus d'énergie, il faut privilégier l'acier inoxydable ou le carbure de tungstène plutôt que l'oxyde de zirconium, l'agate ou le polytétrafluoroéthylène. Pour le nombre de billes et leur diamètre, plus elles sont nombreuses et moins il y a d'espace pour qu'elles puissent être en mouvement ce qui implique qu'il y a une plus faible production d'énergie. Ce paramètre s'associe avec la quantité de réactif utilisé pour respecter le taux de remplissage approprié pour favoriser le mouvement des billes et la rencontre des réactifs entre eux. Celui-ci est défini par la masse totale des réactifs divisée par le volume libre du réacteur (volume libre = volume total - volume des billes). S'il est trop élevé la réaction mettra plus de temps à se faire mais si au contraire il est trop faible les chocs des billes seront plus intenses ce qui peut entraîner une dégradation du matériau du bol de broyage. Pour homogénéiser le milieu il est possible d'ajouter des additifs tel qu'une petite quantité de solvant (liquid assisted grinding, LAG) ou un solide inerte comme NaCl, MgSO₄, SiO₂ ou du sable lorsque les réactifs sont liquides. La fréquence et le temps de broyage influencent grandement le rendement de la réaction. L'augmentation de la fréquence provoque une accélération des mouvements à l'intérieur des réacteurs, ce qui génère une élévation de l'énergie mécanique produite. Par ce fait, soit il y a une amélioration du rendement de la réaction, soit il y a une dégradation des réactifs ou des produits.

Pisanò et Cazin ont publié en 2020 leurs travaux de recherche sur la synthèse par mécanochemie de complexes mono NHCs de Cu(I) par métallation directe. Les auteurs ont utilisés différents NHCs *N,N'*-diaryles ou *N,N'*-dialkyles tel que le *N,N'*-bis-[2,6-(di-isopropyl)phényl]imidazol-2-ylidène **89a**, le (1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène **89b**, le *N,N'*-bis-[2,6-bis(diphénylméthyl)-4-méthylphényl]imidazol-2-ylidène **89c** ou le *N,N'*-

bis(tert-butyl)imidazol-2-ylidène **90** (Figure 62). La complexation de ces sels d'imidazoliums se fait en deux étapes avec l'ajout du métal sous forme de CuCl pendant 10 min puis la déprotonation des ligands avec le carbonate de potassium comme base en 3 cycles de 30 min. Les rendements obtenus pour les complexes *N,N'*-diaryles sont plus élevés compris entre 65 et 78% pour les complexes **89a** à **89c** que celui du complexe *N,N'*-dialkyles (R = 48% pour le **90**). Cependant, la synthèse du complexe **89a** à l'échelle du gramme a permis d'optimiser la réaction en une seule étape one pot de 10 min avec un rendement de 75%.^[139]

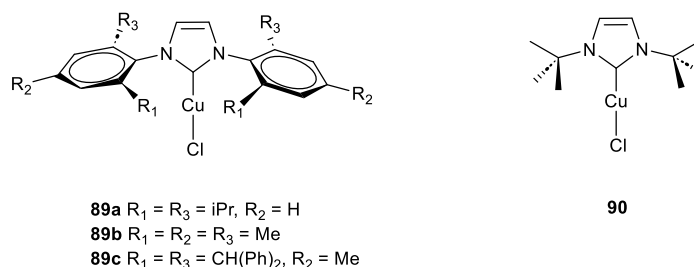


Figure 62 : Représentation des complexes **89a** à **89c** et **90**.

La même équipe a également publié un protocole général de synthèse des complexes mono NHC avec des métaux de transition «tardifs» par mécanochimie dont l'argent et l'or. Les auteurs ont utilisé différents ligands *N,N'*-diaryles à complexer avec l'argent comme le *N,N'*-bis-[2,6-(di-iso-propyl)phényl]-2-ylidène **91a**, le (1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)-2-ylidène **91b**, le *N,N'*-bis-[2,6-bis(diphénylméthyl)-4-méthylphényl]-2-ylidène **91c**, le *N,N'*-bis-(cyclohexyl)-2-ylidène **91d** et le *N,N'*-bis(méthyl)-2-ylidène **91e** (Figure 63). La réaction de métallation directe entre le sel d'imidazolium, le carbonate de potassium et le chlorure d'argent se fait en une étape de 30 min permettant d'obtenir des rendements compris entre 56 et 91% hormis pour le complexe **91e** dont le rendement est plus faible (R= 28%). Lorsque ces mêmes ligands sont complexés dans les mêmes conditions avec l'or **11**, **92a**, **14**, **92b** et **16** (Figure 63) en utilisant le chloro(diméthylsulfide)d'or(I) à la place du chlorure d'argent, les rendements varient entre 60 et 93%.^[140]

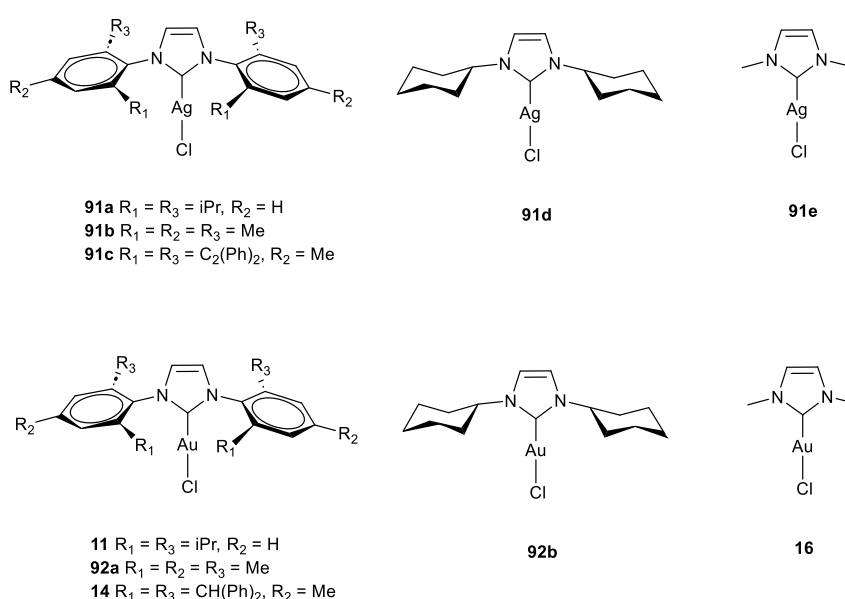


Figure 63 : Représentation des complexes **11**, **14**, **16**, **91a** à **91e** et **92a** à **92e**.

En 2023, Aleksanyan et Kozlov ont publiés leurs travaux sur la synthèse par mécanochemie de composés organométalliques contenant des métaux de transition coordonnés à différents types de ligands dont des NHCs.^[134] Lamaty et ses collaborateurs ont également publié des travaux sur ce type de synthèse avec des complexes NHCs. Leurs premiers travaux portent sur des halogénures de *N,N'*-dialkylimidazolium avec des prolégands tel que le 1-benzyl-3-méthylimidazolium **93a**, le 1-benzyl-3-isopropylimidazolium **93b**, le [1-(2-pyridyl)méthylène-3-méthyl]imidazolium **93c**, le (1-(2-pyridyl)méthylène-3-isopropyl)imidazolium **93d** et le 1,3-dibenzylimidazolium **93e** (Figure 64). Ceux-ci sont obtenus après un temps compris entre 1h et 3h30, et avec de bons rendements variant entre 79 et 99%. Par voie classique, les rendements sont également bons mais la synthèse dure minimum 5h voir plusieurs jours pour certains composés. Les auteurs décrivent la complexation de ces prolégands avec l'Ag(I) pour obtenir des complexes mono NHC donnant également de très bons rendements pour certains, compris entre 71 et 93% en un temps très court compris entre 10 min et 1h. Pour le prolégand **93a**, les auteurs ont également réalisé une complexation par transmétallation pour obtenir le complexe d'Au(I) correspondant en faisant les trois étapes de synthèse successivement dans le même bol de broyage sans purification intermédiaires donnant un rendement final de 47%.^[141] Quelques années plus tard ils ont également décrit la synthèse de complexes d'Ag(I) mono NHC avec des ligands *N,N'*-diaryle comme le 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazolium **91a** ou le (1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazolium **91b** (Figure 64). Le temps de réaction est un peu plus élevé que pour les *N,N'*-dialkyle, entre 1h30 et 3h. Les auteurs ont également réalisé une transmétallation cette fois-ci avec différents métaux dont le palladium, le cuivre et l'or donnant pour ce dernier avec le ligand (1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazolium **92a** (Figure 64) un rendement de 76% sans étape de purification entre les deux étapes de synthèse.^[142]

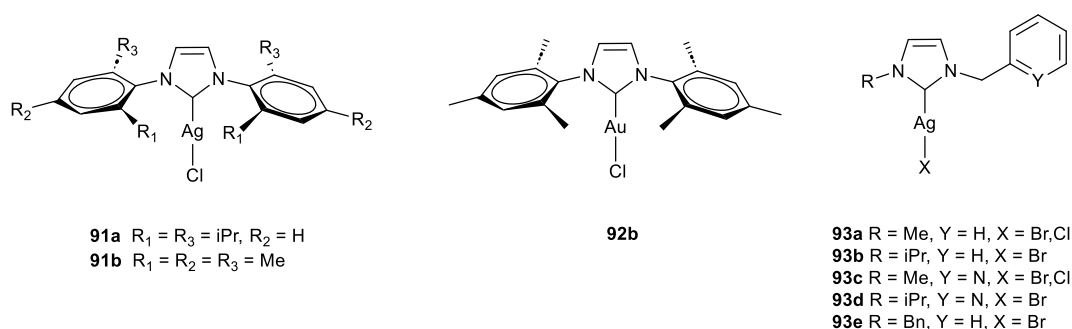


Figure 64 : Représentation des complexes **91a**, **91b**, **92b** et **93a** à **93e**.

En s'inspirant de ces résultats intéressants, nous avons donc essayé de synthétiser certains de nos sels d'imidazolium et complexes d'Au(I) bis-NHC par mécanochemie.^[143] L'acier inoxydable est le matériau que nous avons utilisé pour l'ensemble de nos réactions puisque celles-ci ont besoin d'une forte énergie pour se faire d'après leur synthèse par voie classique. Pour la synthèse de nos sels d'imidazolium, deux appareillages ont été utilisés pour ce projet, le broyeur planétaire Planetary Micro Mill PULVERISETTE 7 premium line de Fritsch (planetary ball-mill, pbm), composé de deux bols de broyage en acier inoxydable de 20 mL et équipés de cinq billes de 10 mm de diamètre et le broyeur vibrant Mixer Mill MM400 de Retsh (vibratory ball-mill, vbm) composé de deux bols de broyage en acier inoxydable de 10 mL équipés de

deux billes de 10 mm de diamètres. Pour induire l'énergie mécanique, le pbm engendre deux types de rotations opposées et simultanées, l'une selon le sens 1 qui fait tourner le bol de broyage sur lui-même et l'autre selon le sens 2 qui fait tourner le plateau de fixation des bols de broyage selon un axe de rotation placé entre les deux réacteurs (Figure 65). L'inertie formée par ces mouvements rotatoires est transformée en énergie mécanique pour réaliser la réaction souhaitée. Nous l'avons utilisé à une fréquence de 300 ou 800 Hz selon les synthèses.

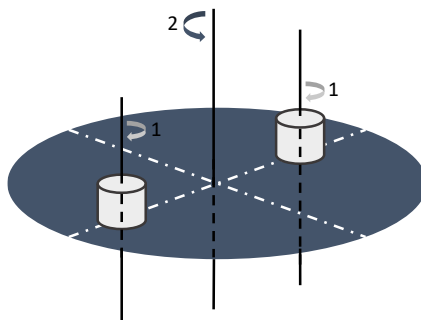


Figure 65 : Représentation des mouvements rotatoires du pbm.

Le vbm n'engendre pas de rotations mais des vibrations selon un axe longitudinal permettant aux billes de créer des chocs sur les parois des bols de broyage et induire l'énergie mécanique nécessaire à la réaction. Nous avons utilisé cet appareillage à une fréquence de 10 ou 25 Hz selon les synthèses (Figure 66).

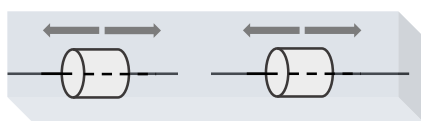


Figure 66 : Représentation des mouvements vibratoires du vbm.

Dans un premier temps, nous avons voulu synthétiser des sels d'imidazolium **Id**, **IId**, **IIId** et **IVd** comportant un benzyle et un groupement fluoré à partir des imidazoles fluorés **I** à **IV** (Schéma 4). Les synthèses ont été réalisées avec le vbm à 10 ou 25 Hz ou avec le pbm à 300 ou 800 rpm, en 4 cycles de 45 min avec 5 min de pause entre chaque cycle. Après réaction, le brut est extrait avec du méthanol et après évaporation du solvant, solubilisé dans un minimum de dichlorométhane et précipité avec du diéthyle éther. Le solide est récupéré par filtration et séché sous vide pour obtenir le produit désiré. L'étape réalisée avec du méthanol est indispensable car le dichlorométhane, ainsi que les acides, peuvent détériorer l'acier inoxydable.

Nous avons calculé les conversions des imidazoliums à partir du rapport entre l'intégration du signal associé au CH₂ du benzyle du réactif et celui du produit en RMN ¹H du produit brut. Cette valeur peut être indicative de l'efficacité de la réaction car parfois la purification n'est pas optimale. La conversion du proligand **IVd** n'a pas pu être calculée car les deux signaux n'étaient pas assez distincts l'un de l'autre. Nous pouvons constater que les rendements, compris entre 13% à 60% selon le protocole utilisé, sont plus modérés que ceux obtenus par voie de synthèse classique compris entre 82 et 99%.

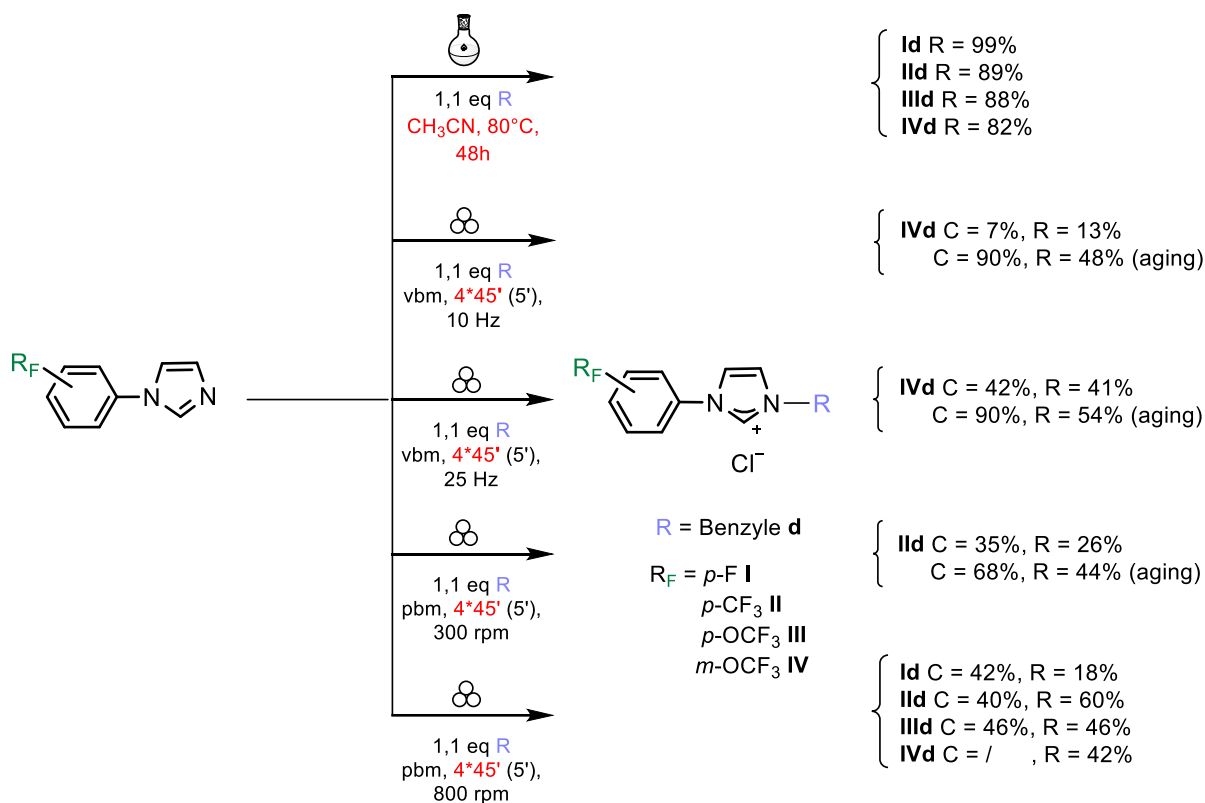


Schéma 4 : Synthèse des sels d'imidazoliums **Id-IVd** comportant un groupement fluoré et un groupement benzyle par voie classique et par voie mécano-chimique.

Seul le sel d'imidazolium **IVd** a été synthétisé avec le vbm avec une conversion et un rendement faibles à 10 Hz (conversion de 7% et rendement de 13%) et modérés à 25 Hz (conversion de 42% et rendement de 41%). Lorsque qu'il y a un délai entre la fin de la réaction et la purification, nous pouvons remarquer que la conversion peut augmenter de façon significative. En effet, l'énergie emmagasinée par les réactifs peut être stockée pendant un certain temps leur permettant de continuer de réagir à postériori du temps de broyage. Ce phénomène qui peut être une technique contrôlée en laissant volontairement ce délai avant purification est nommé «aging».^[144] Nous avons ici contrôlé la technique de aging en laissant la réaction de **IVd** avec le vbm réalisée en parallèle se poursuivre avec l'énergie mécanique stockée. Pour cela, le produit a été récupéré sans solvant et mis dans un tube à hémolyse à l'abri de la lumière pendant 10 jours. La conversion a ainsi pu être quasiment doublée à 25 Hz et drastiquement augmentée à 10 Hz, en atteignant les 90%, avec des rendements respectifs de 54 et 48% après purification.

Un suivi cinétique de la synthèse du proligand **IVd** par RMN ¹H permet de voir l'évolution du ratio entre le réactif et le produit de 2:98 après sortie du bol de broyage jusqu'à 90:10 après 10 jours (Figure 67).

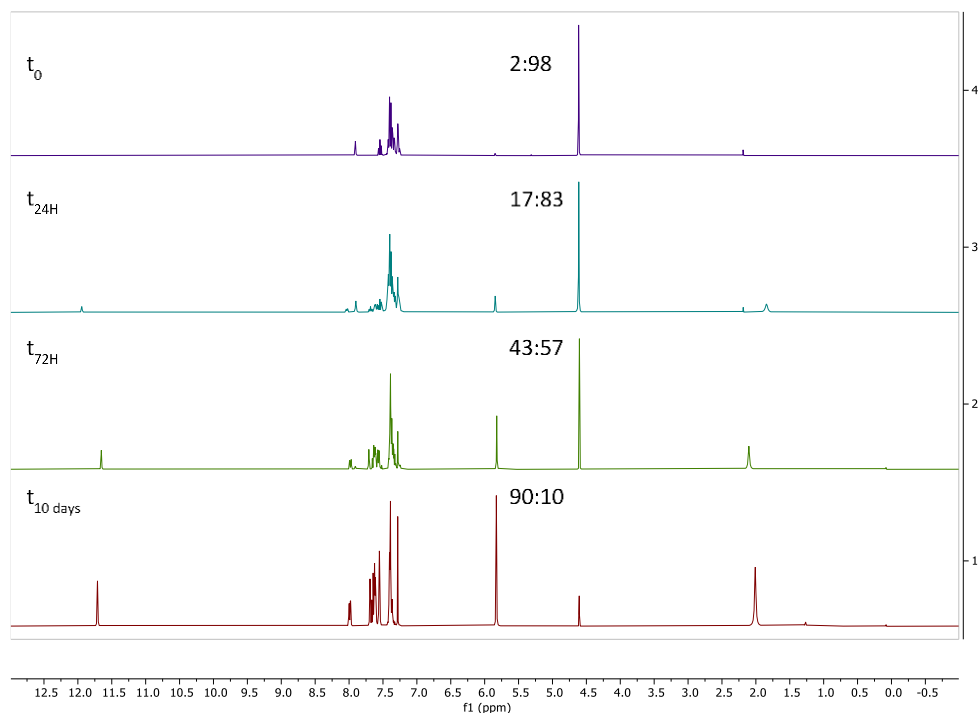


Figure 67 : Suivi cinétique par RMN ^1H dans le CDCl_3 du aging du sel d'imidazolium **IVd**.

Avec le pbm, le sel d'imidazolium **IId** a été synthétisé à 300 rpm et les quatre prolégands ont été préparés à 800 rpm. Les conversions de ces réactions sont comprises entre 35 et 46% et les rendements de ces réactions varient entre 18 et 60%. Dans le cas de **IId**, les conversions sont similaires à 300 et 800 rpm. Cependant, les rendements ne peuvent pas être comparés car les purifications n'ont pas été réalisées strictement après le même délai. En effet, la purification du **IId** synthétisé à 800 rpm n'a pas été réalisée le même jour que la réaction, ainsi, un phénomène de aging non contrôlé a permis d'obtenir un rendement plus élevé que la conversion. Pour pouvoir comparer les rendements entre le pbm à 300 et à 800 rpm, la technique de aging a été utilisée pour le sel d'imidazolium **IId** synthétisé à 300 rpm. Dans ce cas aussi la conversion a quasi doublé après les 10 jours de aging en comparaison avec la même synthèse réalisée en parallèle sans aging avec une valeur de 68% et un rendement après purification de 44%. Le rendement est cependant un peu plus modéré que celui obtenu par la synthèse à 800 rpm.

Nous avons constaté qu'une dégradation du matériau du réacteur se produit dans le cas de la synthèse du **IVd** à 25 Hz, visualisée par un aspect noir et visqueux du produit brut. Pour vérifier qu'il s'agisse bien du matériau, ce procédé de synthèse a été utilisé avec uniquement du sable dans le réacteur et l'échantillon produit a été analysé par microscope électronique à balayage. 16% de fer ont été détectés venant du matériau du réacteur. Ceci peut être induit par une fréquence trop élevée pendant un long moment ce qui finit par dégrader le réacteur. Cette dégradation ne se produit pas lors de la synthèse de ce sel d'imidazolium à 10 Hz.

Ainsi, il est essentiel de contrôler la fréquence pour optimiser le processus, en équilibrant l'énergie fournie pour maximiser les résultats sans compromettre la qualité des

composants. L'association du aging aux basses fréquences est une voie de synthèse pertinente.

Concernant les sels d'imidazolium diaryle avec une quinoléine ou une pyridine et un groupement fluoré, nous n'avons pas réussi à obtenir les produits désirés avec les différentes conditions précédemment utilisées pour les proligands dialkyle. L'utilisation d'une petite quantité d'acétonitrile en tant que LAG n'a pas permis d'aider la réaction à se faire. Par synthèse classique, ces réactions ont besoins de conditions plus drastiques car il est plus difficile d'atteindre la barrière énergétique plus élevée de la substitution nucléophile aromatique que celle d'une substitution nucléophile avec des alkyles.

Pour les essais de synthèse des complexes par mécanochemie nous n'avons utilisé que l'appareil vbm pour une question de quantités de réactifs disponibles. De même, nous avons utilisé des bols de broyage de 5 mL en acier inoxydable équipés de deux billes de 5 mm de diamètre permettant d'utiliser le minimum de réactifs pour faire les réactions. Seuls quelques complexes ont fait l'objet de tests de synthèse par mécanochemie, les **complexes Ia, IVa, IVb** et **Id** de sorte à pouvoir comparer les résultats avec deux groupement fluorés (*p*-F et *m*-OCF₃) et des ligands NHC aryles (quinoléine et pyridine) ou alkyles (benzyle). Deux voies de synthèse ont été étudiées, la transmétallation et la métallation directe (Schéma 5).

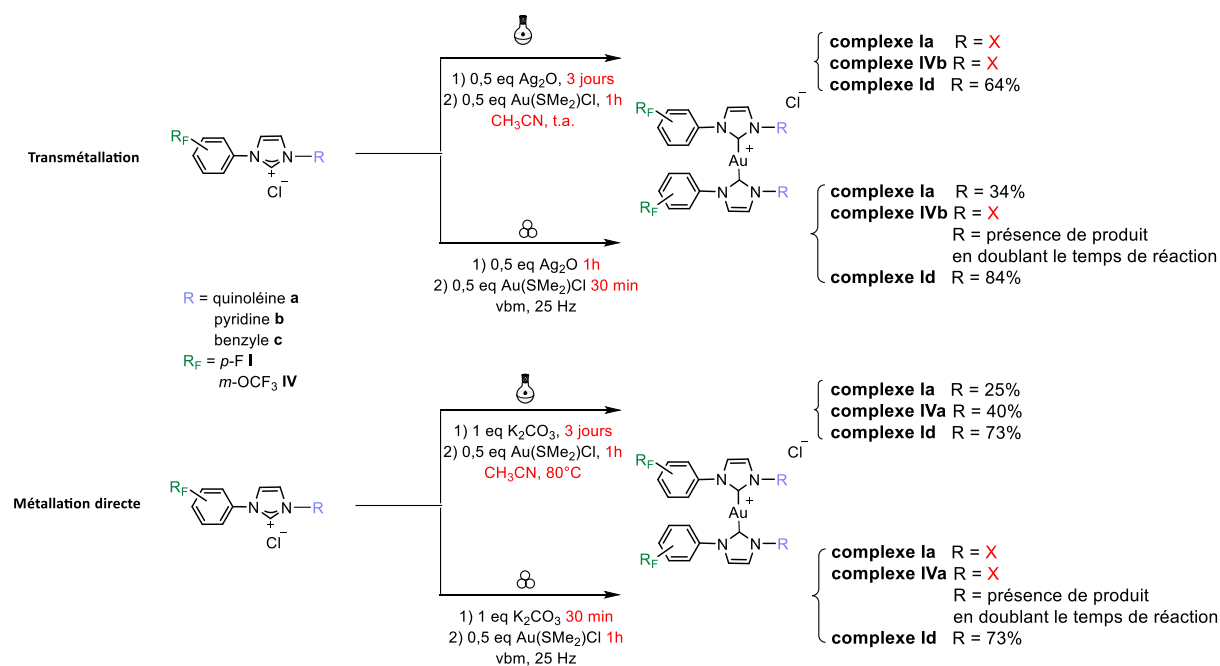


Schéma 5 : Synthèse par transmétallation et métallation directe des **complexes Ia, IVa, IVb** et **Id** par voie classique et par voie mécanochemique.

Pour la transmétallation le proligand est placé dans le bol de broyage avec l'oxyde d'argent pour être soumis au broyage pendant 1h. Le chlorodiméthylsulfure d'or est ensuite ajouté pour 30 min de broyage supplémentaires. Les produits bruts sont extraits avec une petite quantité d'acétonitrile, filtrés sur célite et séchés sous vide. Les **complexes Ia** et **Id** ont été purifiés par chromatographie sur colonne de silice avec un gradient du mélange dichlorométhane et méthanol en proportions (100:0) à (90:10) avant d'être sécher sous vide.

Pour la métallation directe, la première étape met en jeu le sel d'imidazolium et le carbonate de potassium pour 30 min de broyage. Contrairement à la synthèse par chimie classique, nous avons essayé de faire la métallation dans un second temps pour que la déprotonation du proligand puisse se faire au maximum. Le sel d'or est ajouté au milieu réactionnel pour 1h de broyage. Les produits bruts sont extraits avec un minimum d'acétonitrile, filtrés sur célite et séchés sous vide. Le **complexe Id** a été purifié par précipitation avec 3 mL de diéthyle éther avant d'être séché sous vide.

Dans ces conditions réactionnelles, le **complexe IVb** n'a pas pu être obtenu par mécanochemie. Cependant, ce complexe bis-NHC a tout de même été produit par transmétallation en doublant le temps de chacune des deux étapes ce qui n'était pas le cas après les trois jours de synthèse en chimie classique. Celui-ci n'a pas pu être isolé car la quantité de produit était trop faible.

Le **complexe Ia** a été synthétisé par mécanochemie selon les deux voies de synthèse. Par transmétallation, le complexe est obtenu en 1h30 avec un rendement de 34% alors que ce complexe n'est pas obtenu par voie de synthèse classique. Cependant, la mécanochemie ne nous a pas permis d'obtenir ce complexe par métallation directe dans les conditions utilisées. Par comparaison en synthèse chimique, le **complexe Ia** a pu être isolé par cette voie de métallation avec un rendement de 25%.

Le **complexe Id** est obtenu avec un bon rendement de 64% par transmétallation en chimie classique mais avec la mécanochemie nous avons réussi à augmenter ce rendement à 84% en un temps plus court. De plus, par métallation directe en mécanochemie, ce complexe a pu être obtenu avec le même rendement qu'en chimie classique en seulement 1h30, ce qui indique que la mécanochemie est une méthode de synthèse intéressante pour pouvoir réduire le temps de synthèse de ce type de composés tout en ne perdant pas en rendement.

Les **complexes IVa** et **IVb** testés en métallation directe et transmétallation, respectivement, n'ont pas été obtenus par mécanochemie. Cependant, ces complexes bis-NHC ont tout de même été produits en doublant le temps de chacune des deux étapes, ce qui n'était pas le cas après les trois jours de synthèse en chimie classique pour le **complexe IVb**. Ceux-ci n'ont pas pu être isolés car la quantité de produit était trop faible.

Les essais de synthèse préliminaires des complexes d'or bis-NHC par mécanochemie devront être poursuivis et optimisés. Des résultats encourageants ont été obtenus pour le **complexe Id** comportant un benzyle avec une augmentation du rendement par transmétallation en comparaison avec celui obtenu en chimie classique de même que pour le **complexe Ia** qui a pu être obtenu par transmétallation alors que ce n'est pas le cas en chimie classique.

Dans le but d'obtenir quatre séries de complexes hybrides fluorés plus efficaces que ceux précédemment étudiés par notre équipe, 16 sels d'imidazolium comportant différents groupements fluorés (*p*-F, *p*-CF₃, *p*-OCF₃ et *m*-OCF₃) et différents groupements aryle et alkyle (quinoléine, pyridine, éthylpyrrole et benzyle) ont été synthétisés par voie chimique avec des rendements modérés à bons selon les groupements variants entre 18% et 99%. 15 complexes associés à ces proligands ont été synthétisés selon deux voies de synthèse, par

transmétallation et/ou par métallation directe avec des rendements modérés à bons compris entre 11 et 95%. Seul le **complexe IVb** n'a pas pu être isolé. Les proligands et complexes ont été caractérisés par RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F , 2D et par spectrométrie de masse haute résolution avec une ionisation par électrospray. 13 complexes sur les 15 ont également été caractérisés par diffraction des rayons X sur monocristal. Les complexes comportant un phényle fluoré sont généralement un peu plus lipophiles que ceux similaires n'en contenant pas. Pour réduire le temps de réaction de certains de nos proligands et complexes, la mécano-chimie, qui respecte une grande partie des principes de la chimie verte, a été utilisée. Les essais de synthèse des proligands étudiés donne des rendements plus modérés que ceux obtenus par voie classique mais le temps de réaction est bien plus court. Le phénomène de aging permet d'augmenter la conversion. Pour les complexes Au(I) bis-NHC, les résultats sont intéressants. Deux complexes sur trois (les **complexes Ia** et **Id**) ont été synthétisés par transmétallation avec de meilleurs rendements que ceux obtenus par chimie classique et un complexe sur trois (le **complexe Id**) a été synthétisé par métallation directe avec le même rendement que dans le cas de la chimie classique dans des temps drastiquement plus court.

3. Complexes d'Au(I) NHC avec un groupement fluoré et un bras dérivé de la DHA

3.1. Introduction

L'artémisinine, qui est une lactone sesquiterpène endoperoxyde issue d'une plante chinoise *Artemisia annua*, et ses dérivés comme l'artésunate, l'arthéméther, l'arthééther ou encore leur métabolite DHA (Figure 68) sont des molécules principalement utilisées dans le traitement du paludisme.^[145] De plus, actuellement, ils sont en repositionnement de drogue pour des traitement de maladies virales ou du cancer.^{[146],[147],[148]} Les travaux de recherche sur le cancer montrent que l'artémisinine et ses dérivés induisent plusieurs effets biologiques et peuvent induire la mort cellulaire par différentes manières. L'un des mécanismes majeurs identifiés repose sur l'induction d'un stress oxydatif, résultant de la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) au niveau mitochondrial. Cette production est favorisée par la présence continue d'hèmes de fer libres dans la mitochondrie, capables d'activer l'artémisinine et ses dérivés, menant ainsi à l'initiation de la ferroptose.^{[149],[150],[151],[152]} Cependant ce n'est pas le seul mécanisme de mort cellulaire engendré : ces composés peuvent également induire l'activation des caspases, favorisant ainsi l'apoptose ou l'autophagie. Par ailleurs, des études ont montré qu'ils peuvent provoquer des altérations de l'ADN, induire un arrêt du cycle cellulaire, ainsi qu'inhiber des processus clés tels que l'angiogenèse et certaines voies de signalisation cellulaire.^{[153],[154],[155]}

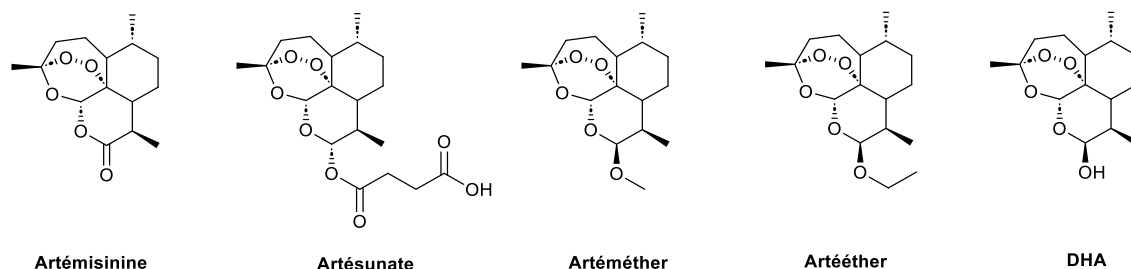


Figure 68 : L'Artémisinine et ses dérivés.

Tous ces composés ont fait l'objet d'études *in vitro* et pour l'artémisinine, l'artésunate et la DHA, des études précliniques *in vivo* et cliniques allant jusqu'aux essais de phase I/II sont répertoriés dans la littérature.^{[147],[156]} Pour les différentes études *in vitro* réalisées sur un grand panel de lignées cellulaires cancéreuses (provenant de la vessie, de l'utérus, des ovaires, de la prostate, du colon, du foie, du pancréas, du rein, du poumon, du sein, des tissus mous, du sang, de la peau, des os, du cou et de la tête, du cerveau), les IC₅₀ de l'artémisinine sont comprises entre 8,9 et 58,6 μM après 48h d'incubation et les valeurs sont supérieures à 80 μM pour les cancers du côlon. L'IC₅₀ le plus bas pour ce composé a été mesuré sur les cellules Huh-7 du foie. Le mécanisme de l'artémisinine comprend la suppression de la protéine p-p38, l'activation des kinases 1 et 2 régulées par signal extracellulaire (extracellular signal-regulated kinases, ERK1/2), l'altération de la métalloprotéase matricielle 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP2) et leur inhibiteur tissulaire (tissue inhibitor of metalloproteinase 2, TIMP2) pour

arrêter l'invasion cellulaire, l'activation de l'homologue de la protéine 42 de contrôle de la division cellulaire (cell division control protein 42 homolog, Cdc42) pour diminuer les métastases, l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1, l'augmentation de la production des protéines inhibitrices des CDKs Cip1/p21 et Kip1/p27 (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor), la répression des cyclines et CDKs, et le déclenchement de l'apoptose.^[155] Pour l'artésunate qui a été le plus testé, les valeurs d'IC₅₀ sont comprises entre 0,51 et 94 µM après 72h d'incubation avec de plus grandes valeurs pour les cancers de la peau (mélanome), de la prostate, du cerveau (glioblastome) et du colon. La valeur la plus petite est obtenue pour la lignée cancéreuse ovarienne TOV-112D. Le mécanisme d'action de l'artésunate dans ce cas-ci implique des voies dépendantes et indépendantes des caspases ainsi qu'un impact sur le cycle cellulaire en phase G2/M par l'altération de protéines régulatrices (cycline D3, EF-1, p21).^[157] La DHA est le composé dont les IC₅₀ sont les plus bas de manière générale avec un intervalle entre 1,20 et 25,7 µM après 48h d'incubation. La DHA est plus cytotoxique sur les cancers du côlon avec les résultats les plus intéressants sur les lignées HTC116 et LOVO en induisant la ferroptose et l'inhibition de GPX4.^[158]

Ces trois composés ont été testés *in vivo* sur des souris avec des modèles cancéreux des ovaires, de l'utérus, de la vessie, colorectal, de la prostate, des reins, du pancréas, du foie, du poumon, des vaisseaux lymphatiques (sarcome de Kaposi), des tissus mous, du sang, des os, du cou et de la tête. Pour l'artémisinine, la dose effective se situe entre 50 et 100 mg/kg/jour et peut être un peu toxique dans quelques cas. Avec le modèle xénographe des cellules du foie HepG2 sur des souris BALB/c, le taux d'inhibition de la tumeur est de 80% avec la dose maximale administrée de 100 mg/kg/jour.^[159] Sur ce même modèle cancéreux avec des souris femelle athymiques, l'artémisinine en association avec la gemcitabine (β-2'-désoxy-2',2'-difluorocytidine, un antimétabolite souvent utilisé en chimiothérapie), diminue la croissance tumorale de 39% avec la même dose de 100 mg/kg/jour.^[159] La DHA associée avec la gemcitabine permet, elle, d'inhiber la croissance de 60% avec une administration de 100 mg/kg/jour ce qui est plus efficace.^[159] Avec l'artésunate sur le modèle xénographe des cellules pancréatiques Panc-1 des souris femelle BALB/c athymique, l'inhibition de la croissance tumorale est de 65% avec un dosage de 100 mg/kg/jour.^[160] Par ce fait, l'artésunate a également fait l'objet d'études cliniques pour lesquelles la dose effective bien tolérée est de 200 mg par jour.^[156] Même si dans la majorité des cas elle n'engendre pas de toxicité, elle peut provoquer quelques effets secondaires. C'est le cas de l'essai clinique sur les tumeurs solides à une dose injectée en intraveineuse de 18 mg/kg en jour 1 et 8, durant trois semaines. Des patients ont été atteints de myélosuppression, de dysfonction du foie, de nausées et vomissements, d'hypersensibilité, d'anémie, d'anorexie et de vertiges.^[160]

La DHA a un temps de demi-vie court et une faible solubilité ce qui limite sa biodisponibilité et son activité.^[161] C'est pourquoi l'association avec un autre pharmacophore biologiquement actif permet d'avoir une synergie et donc de renforcer son potentiel comme indiqué avec certains exemples cités dans la littérature.^[162]

Comme précédemment expliqué (page 41), notre équipe a utilisé un dérivé de la DHA en le reliant par une chaîne alkyle à 3, 4 et 5 carbones à un complexe d'Au(I) bis-NHC pour former des complexes hybrides.^[109] Les valeurs de GI₅₀ de ces complexes sont de l'ordre du nanomolaire sur un ensemble de lignées cellulaires cancéreuses et le complexe à 3 carbones

81a (Figure 69) a une sélectivité proche de celle de la DHA et 69 fois plus élevée que celle de l'AF vis-à-vis des cellules non cancéreuses. Ce complexe a pour cible la TrxR2 et certains facteurs de transcription comme NF- κ B, HIF ainsi que Nrf2. Ce dernier est impliqué dans la chimio et radiorésistance.^[109]

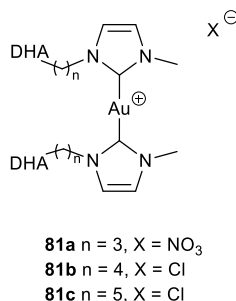


Figure 69 : Représentation des complexes **81a** à **81c**.

Dans ce contexte et parce qu'il existe très peu d'inhibiteurs de Nrf2 à ce jour, une famille de complexe comportant ce dérivé de la DHA et de l'autre côté du NHC un groupement phényle fluoré a été synthétisée et étudiée.

3.2. Synthèse et caractérisation

Cette série comporte 5 sels d'imidazolium avec les groupements *p*-F, *p*-CF₃, *p*-OCF₃, *m*-OCF₃ et bis-CF₃-phényle. Ce dernier, l'imidazole **V**, a été synthétisé de la même manière que les autres imidazoles comme décrit dans les travaux antérieurs de l'équipe.^[127] La première étape de leur synthèse est l'éthérisation de la DHA par le bromopropanol dans l'éther en présence de l'acide de Lewis diéthyléthérate de trifluorure de bore pendant 4h à température ambiante. La formation du produit thermodynamique **β C₃-DHA** est favorisée par rapport au stéréoisomère **α C₃-DHA** (Figure 70) qui est obtenu seulement lorsque le groupement hydroxyle joue le rôle de nucléophile en passant par un état d'ion oxonium.^[163]

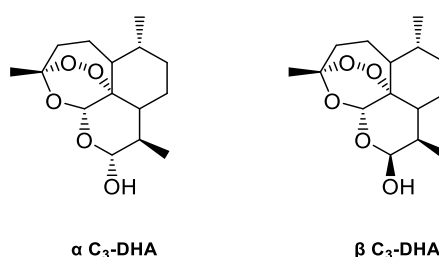


Figure 70 : Représentation de **α C₃-DHA** et **β C₃-DHA**

Ce dernier se forme à environ 10% et a également été isolé lors de la purification du produit brut de sorte à pouvoir faire une comparaison en biologie car même s'il a été décrit pour le paludisme dans les travaux de Brossi *et al.* que la forme **β C₃-DHA** est un peu plus efficace^[164], il est important de vérifier qu'il en est de même en traitement contre le cancer. La purification du produit brut se fait par une neutralisation du milieu acide avec le bicarbonate de sodium NaHCO₃ et une extraction liquide-liquide avec (3x20 mL) d'éther. La phase organique séchée est ensuite purifiée par chromatographie sur colonne de silice avec

comme éluant un gradient du mélange éther de pétrole et acétate d'éthyle en proportion (100:0) jusqu'à (98:2). L' α **C₃-DHA**, qui est le premier isomère des deux à éluer avec un rendement de 10%, est une huile transparente tandis que le β **C₃-DHA** est un solide blanc. Le rendement de ce dernier est de 45% ce qui est identique à la littérature.^[109]

Les prolignands **le** à **Ve** ont été synthétisés à partir de l'isomère β **C₃-DHA** et le prolignand **le'** à partir du stéréoisomère α **C₃-DHA**. La substitution nucléophile avec l'imidazole fluoré se fait dans l'acétonitrile à 60°C pendant 5 jours et les rendements obtenus après lavage ou recristallisation dans l'éther sont modérés à bons, compris entre 38 et 84%, selon les groupements fluorés utilisés. Les sels d'imidazolium **le** et **le'** avec le groupement *p*-F sont ceux donnant les rendements les plus élevés avec des valeurs supérieures à 80% (Schéma 6). L'ensemble de ces composés sont sous la forme de solides blancs.

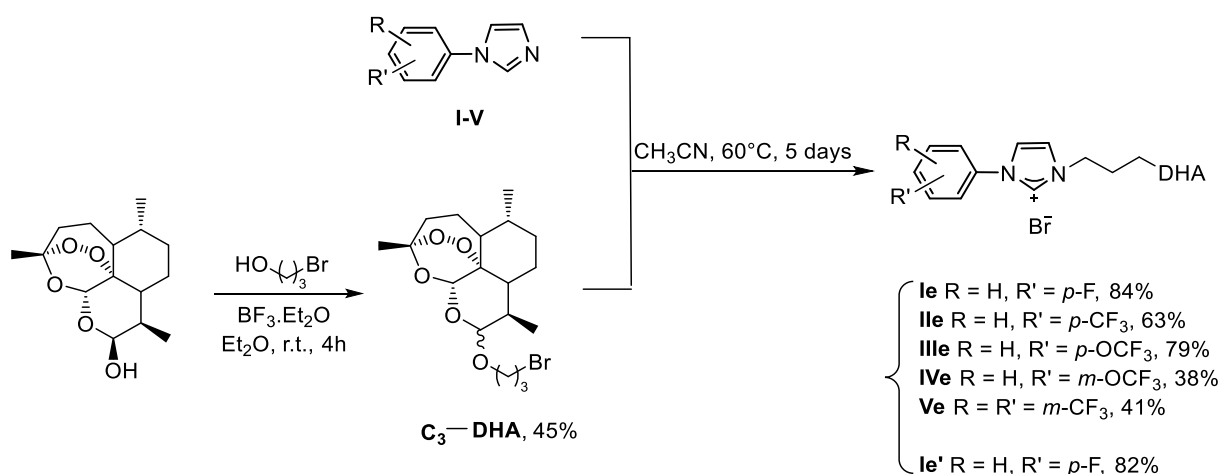


Schéma 6 : Synthèse des sels d'imidazoliums comportant un groupement fluoré et un dérivé de la DHA.

L'attribution des protons et carbones des sels d'imidazoliums en RMN ¹H et ¹³C a été effectuée à l'aide des spectres COSY, HSQC et HMBC.

Les prolignands ont un signal pour le proton caractéristique H-2' des sels d'imidazolium situé entre 11,58 et 11,10 ppm. En RMN ¹³C, les carbones associés C-2' apparaissent entre 136,9 et 136,4 ppm. Pour les sels d'imidazoliums **le** et **le'** (Figure 71 et Figure 72), les différences notables en RMN ¹H entre les deux isomères α et β sont le déblindage du proton H-10 de 0,26 ppm et des protons méthyle H-16 de 0,19 ppm pour l'isomère α par rapport à l'isomère β . De plus, pour l'isomère α , un des protons inéquivalents H-18 et H-20 est un peu déblindé par rapport à l'isomère β à 3,74 ppm et 4,79 ppm, respectivement. Le proton H-9 de l'isomère α est blindé par rapport à l'isomère β pour lequel il était à 2,67 ppm.

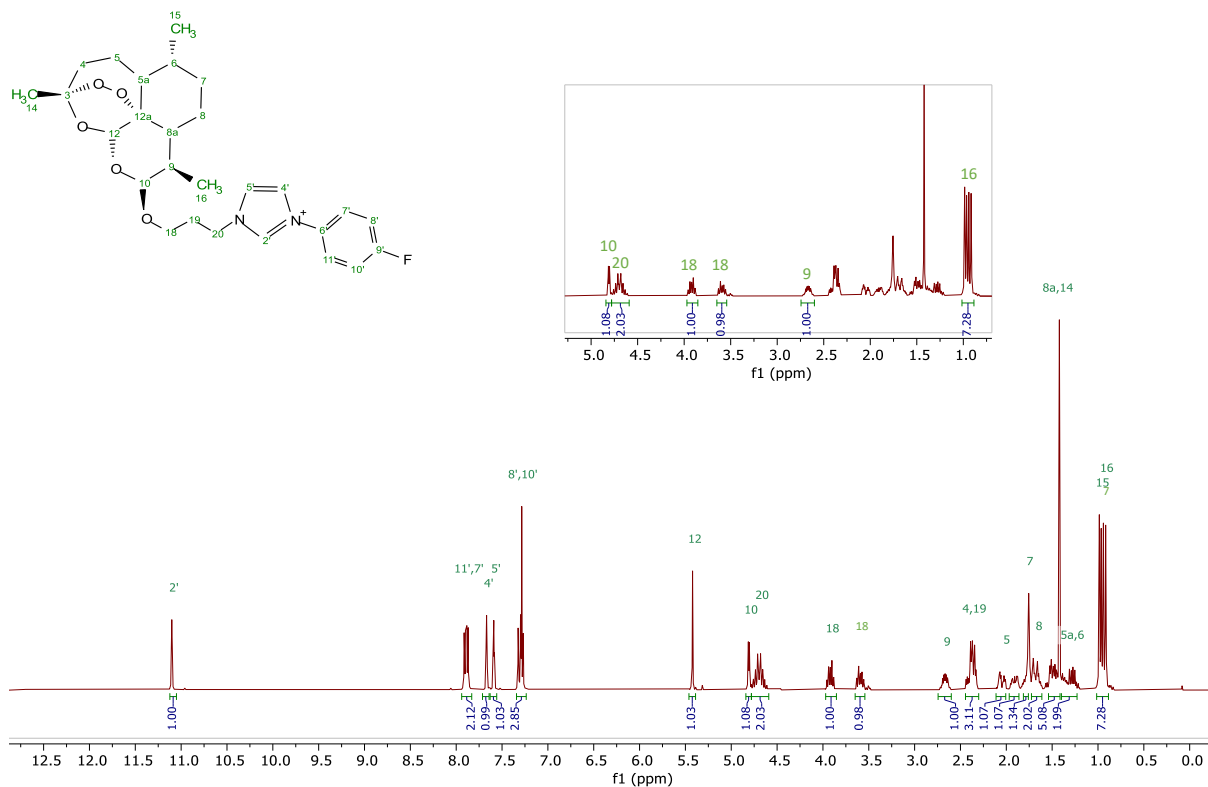


Figure 71 : Spectre RMN ^1H du sel d'imidazolium **Ie** dans CDCl_3 .

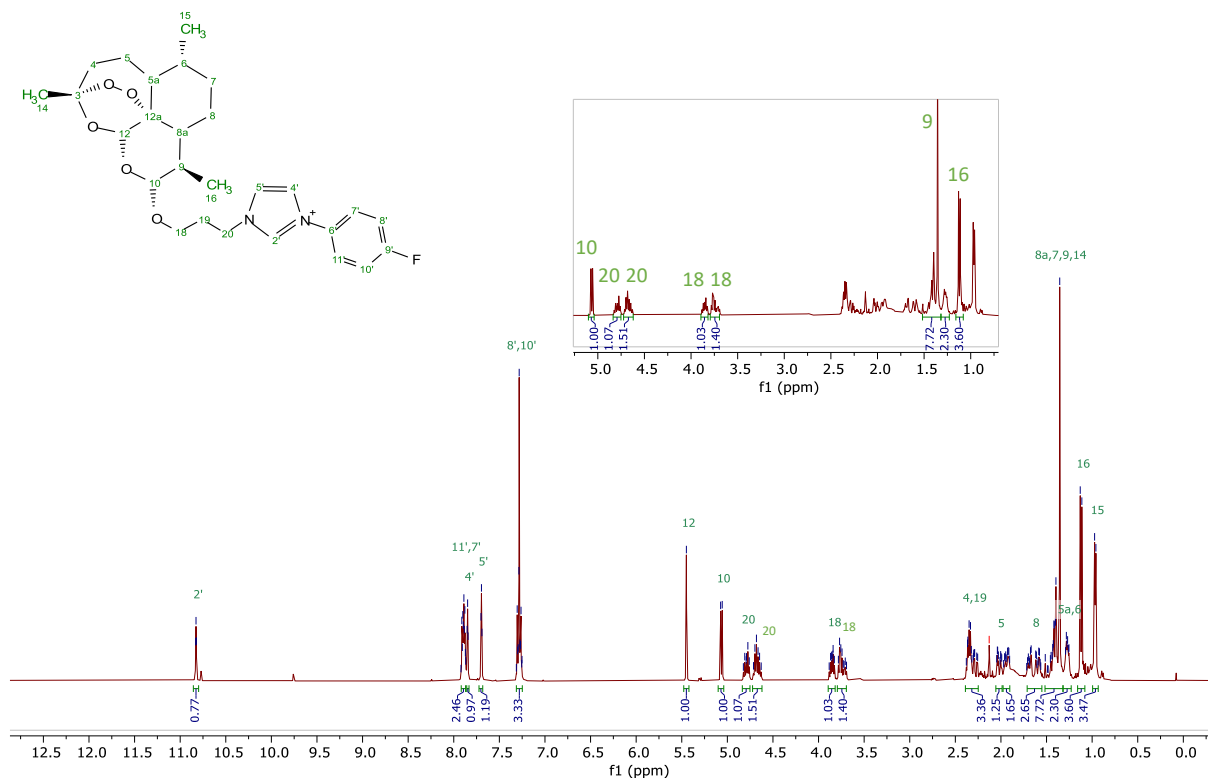
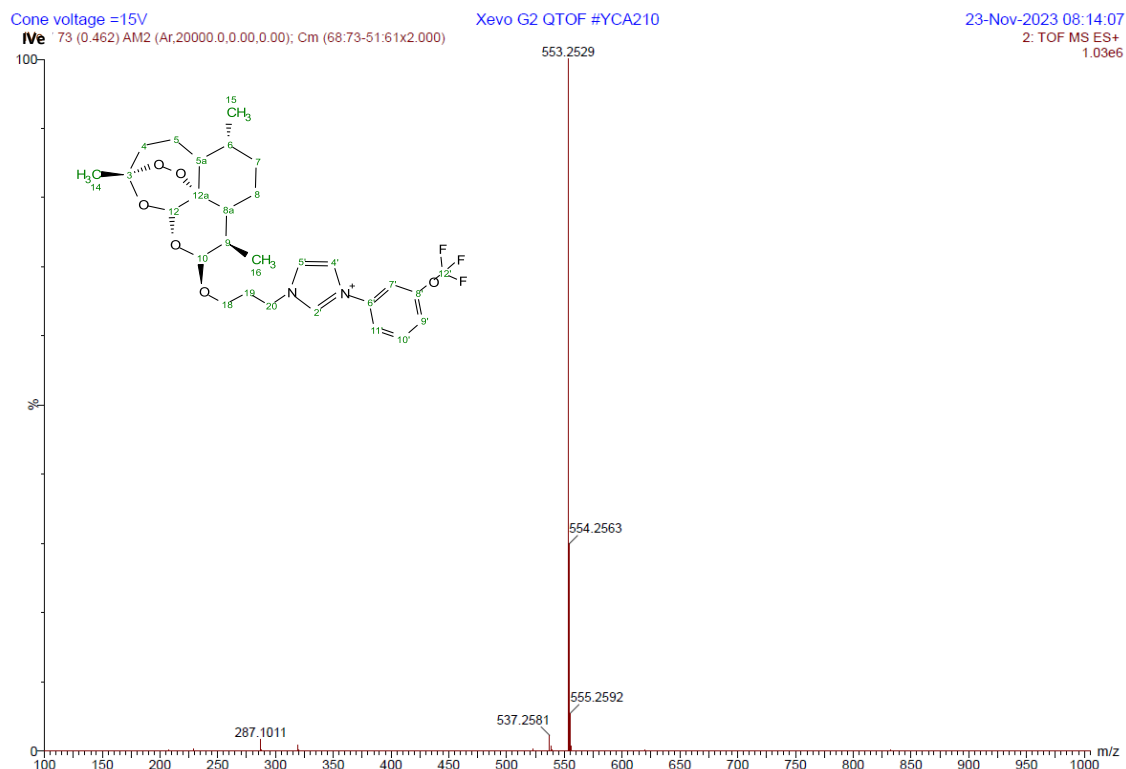


Figure 72 : Spectre RMN ^1H du sel d'imidazolium **Ie'** dans CDCl_3 .

Les spectres de masse haute résolution des cinq sels d'imidazolium indiquent le pic moléculaire du cation correspondant à $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 487,2611 pour **Ie**, 537,2585 pour **Ile**, 553,2534 pour **IIle**, 553,2529 pour **IVe** (Figure 73) et 605,2453 pour **V**.



Le sel d'imidazolium **Ie** a également été caractérisé par diffraction des rayons X après avoir été cristallisé par diffusion lente dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$. La structure représentée sur la Figure 74 montre que le dérivé de la DHA n'est pas dans le même plan que l'imidazolium et le phényle fluoré. L'oxygène O1 pointe vers l'avant contrairement aux oxygènes O4 et O5 du pont endoperoxyde qui sont situés vers l'arrière du plan attestant bien que cet imidazolium est l'isomère β .

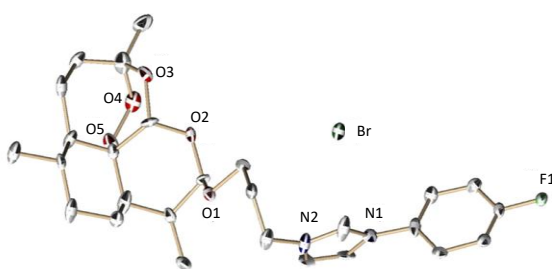


Figure 74 : Structure du sel d'imidazolium **Ie**.

Il est à noter que la synthèse de ces sels d'imidazolium à une température au-dessus de $60\text{ }^\circ\text{C}$ induit une rupture du pont peroxyde pour conduire à un groupement OH en position C-4. Ce phénomène avait également été décrit par Singh Kapkoti et ses co-auteurs mais à température ambiante en présence de Cu(I) comme catalyseur.^[165] Sur le spectre RMN ^1H du composé dégradé **Iieb_{is}** (Figure 75), on peut voir un changement notable aux alentours de 3,56

ppm avec l'apparition d'un large signal indiquant la présence du groupement hydroxyle en position C-4, absent dans le spectre du sel d'imidazolium **Ile**.

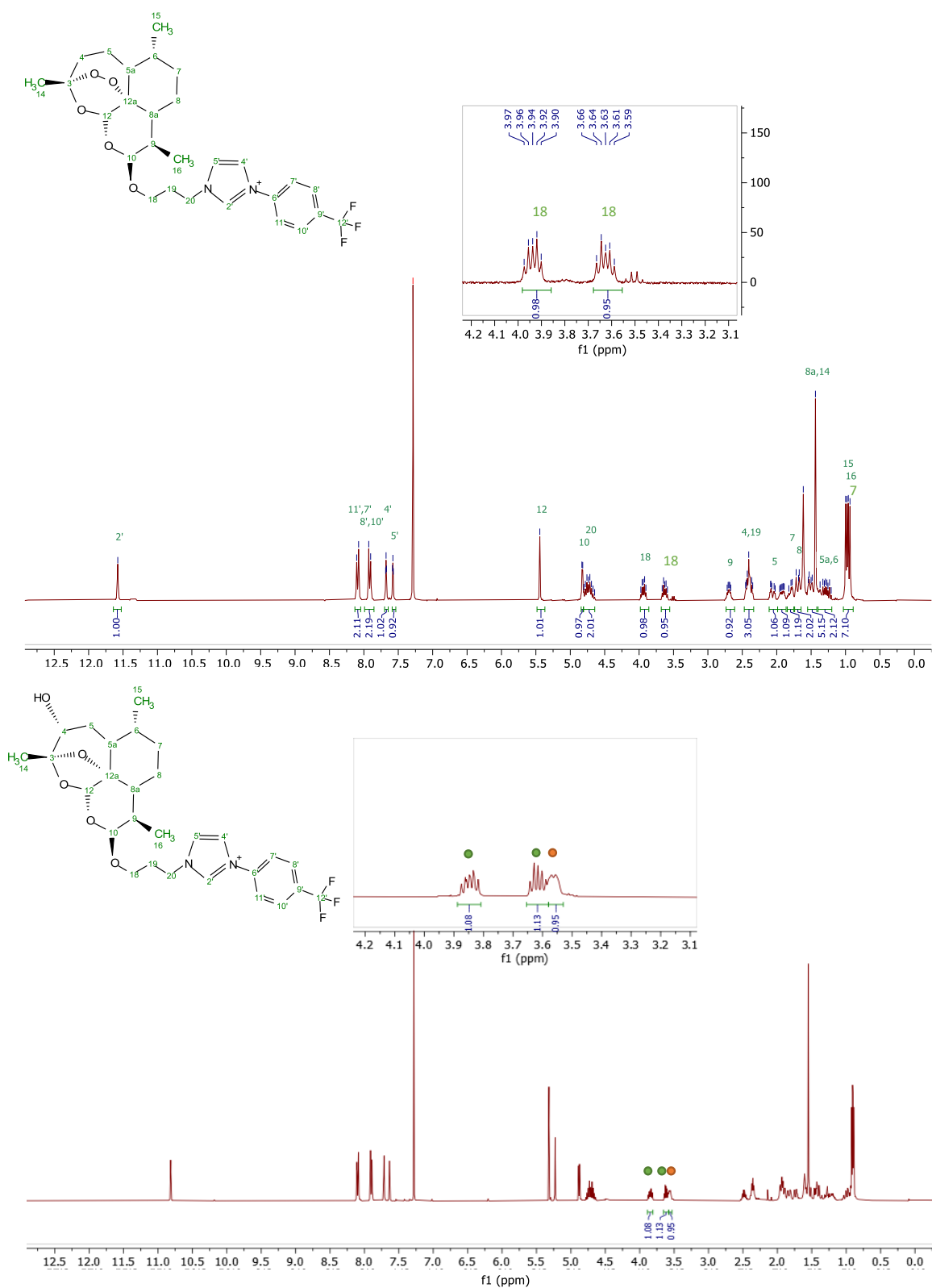


Figure 75 : Spectre RMN ¹H des sels d'imidazolium **Ile** et **Ile_{bis}** dans CDCl₃.

La rupture de pont a été confirmée par diffraction des rayons X après avoir cristallisé le composé **Ile_{bis}** par diffusion lente dans un mélange CH₂Cl₂-Et₂O. Dans la structure

représentée ci-dessous (Figure 76), le groupement hydroxyle formé en position C-4 et l'oxygène O5 sont positionnés vers l'arrière et le O1 toujours vers l'avant spécifique à l'isomère β . De plus, contrairement à la structure précédente du sel d'imidazolium **1e**, la molécule est repliée sur elle-même.

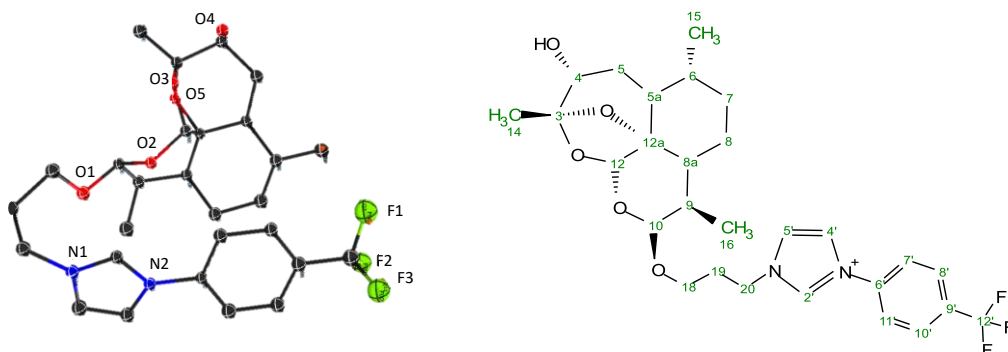


Figure 76 : Structure du sel d'imidazolium dégradé **1e**.

La complexation de l'ensemble de ces proligands est réalisée par transmétallation à température ambiante (Schéma 7).

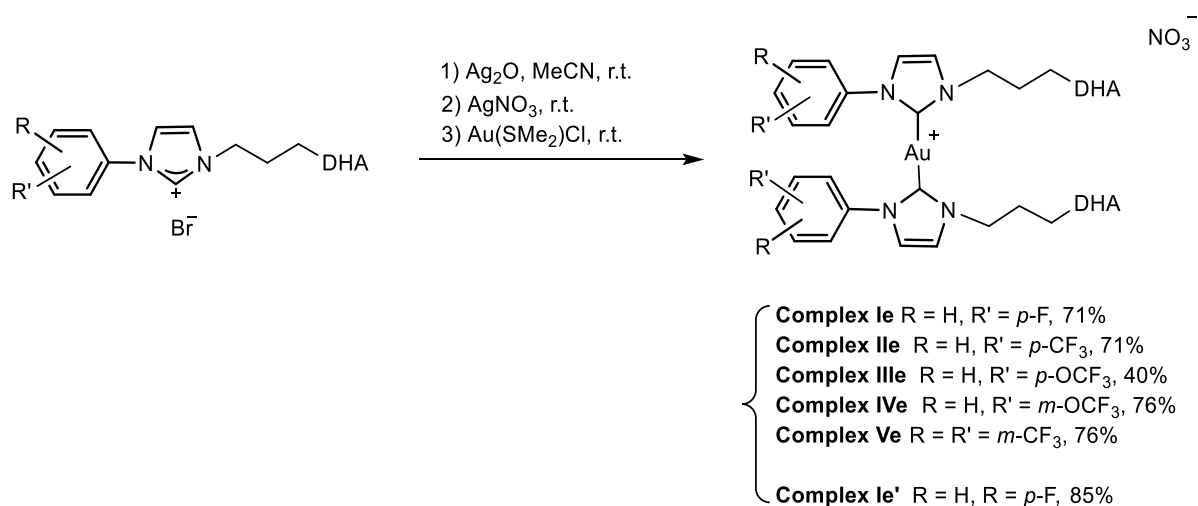


Schéma 7 : Synthèse des complexes d'au(I) comportant un groupement fluoré et un dérivé de la DHA.

Le précurseur d'argent est formé par déprotonation des sels d'imidazolium par la base douce Ag_2O dans l'acétonitrile. On effectue ensuite un échange d'anion en introduisant AgNO_3 dissout dans le même solvant pour avoir une homogénéité des résultats en biologie. Enfin, la dernière étape de synthèse est la transmétallation du complexe par ajout d' $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$. Chaque complexe est ensuite filtré sur une couche de célite pour enlever les nanoparticules d'or qui ont pu se former durant la réaction ainsi que les sels d'argent. Les complexes ont été purifiés par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de dichlorométhane et méthanol (95:5) comme éluant ou par lavage avec l'éther (5 x 4 mL) dans le cas du **complexe Ve**. En effet, la réaction n'est pas totale car le complexe mono-NHC peut se former et un sel d'imidazolium hydroxylé en bout de chaîne alkyle, a pu être isolé et caractérisé par RMN ^1H dans le cas du **complexe IVe** (Figure 77). Le proton du groupement hydroxyle est sous forme de triplet à 4,07 ppm et couple avec le CH_2 vicinal expliquant sa multiplicité. Les complexes

obtenus sont des solides blancs avec des rendements de 71 à 85% sauf pour le **complexe IIIe** avec le groupement $p\text{-CF}_3$ qui a un rendement plus modéré de 40% (Figure 77).

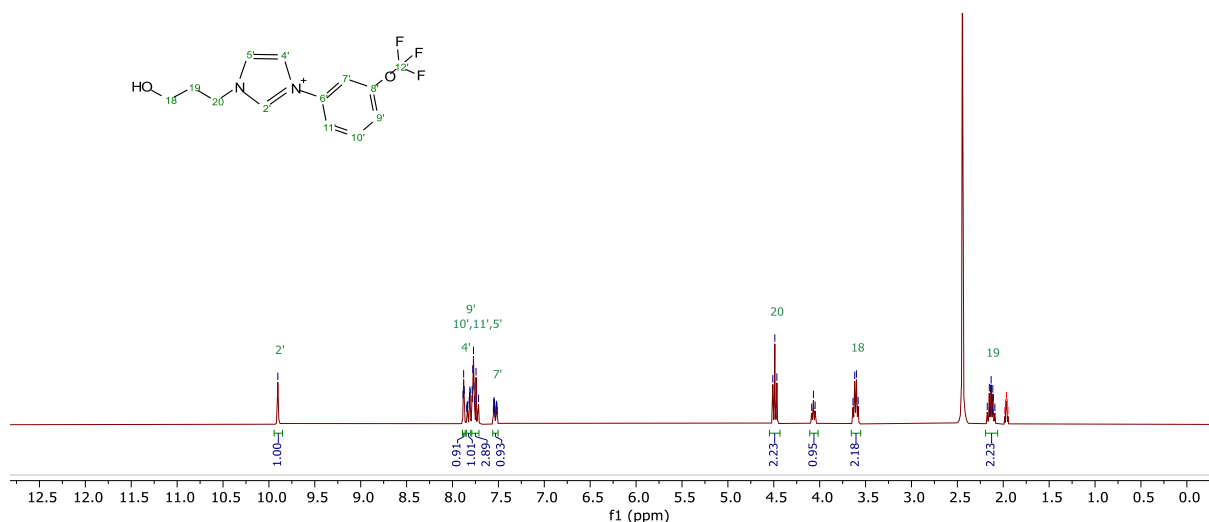


Figure 77 : Spectre RMN ^1H du sous-produit de réaction du sel d'imidazolium **IVe** dans MeCN.

Ces complexes ont été caractérisés par spectroscopie RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F et 2D ainsi que par spectrométrie de masse.

En RMN ^1H nous pouvons observer la disparition systématique du proton H-2' caractéristique de la complexation avec l'or sur cette position (Figure 78). La transformation du sel d'imidazolium en carbène complexé augmente la densité électronique autour des noyaux de certains protons entraînant leur blindage, en particulier les protons H-4', H-5', H-7', H-11', H-19 et H-20 proches du centre métallique.

En RMN ^{13}C les carbones carbéniques C-2' se situent entre 181,9 et 182,3 ppm confirmant bien la coordination des deux proligands sur le métal (Figure 79).

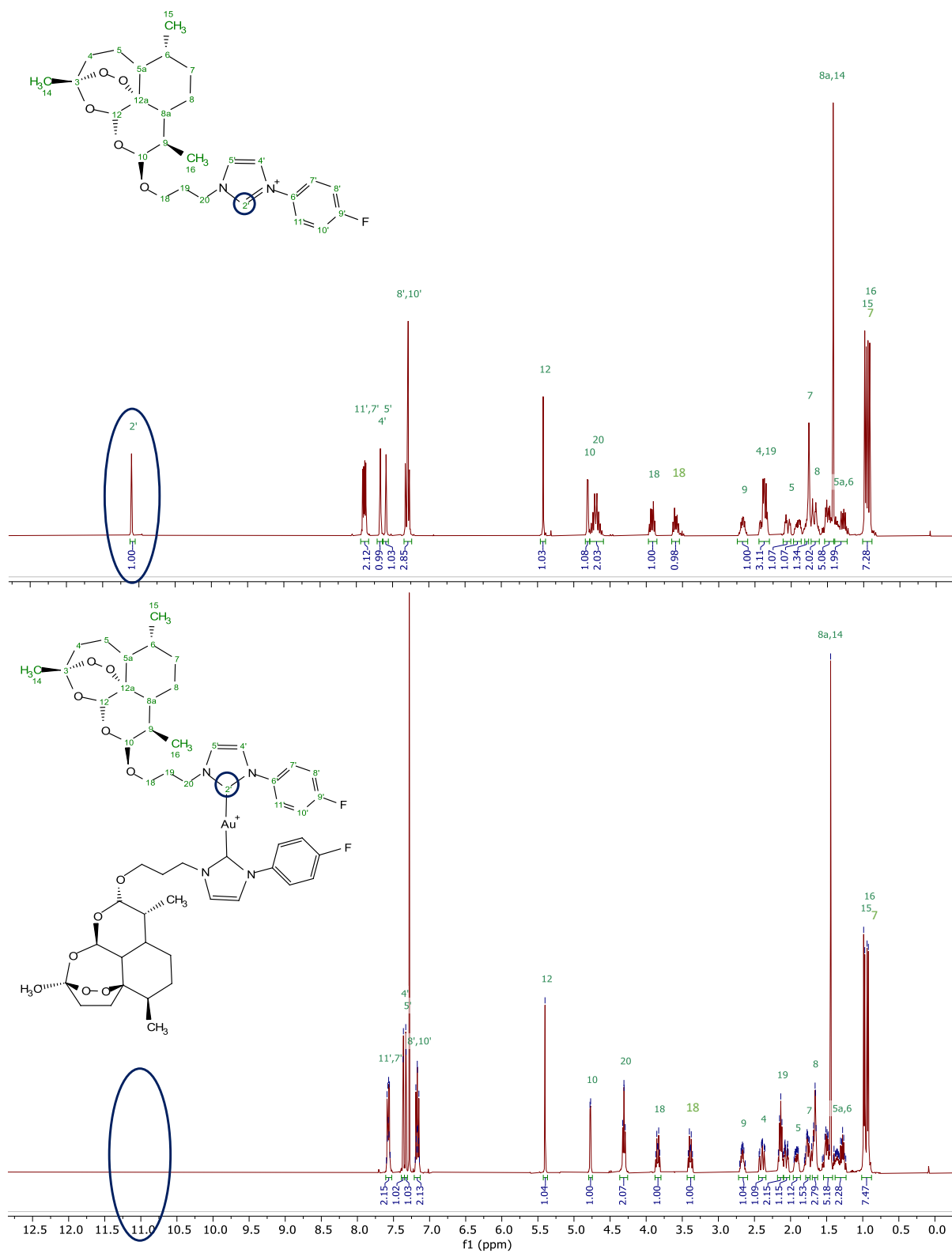


Figure 78 : Comparaison des spectres RMN ¹H du sel d'imidazolium **1e** et du complexe **1e** dans CDCl₃.

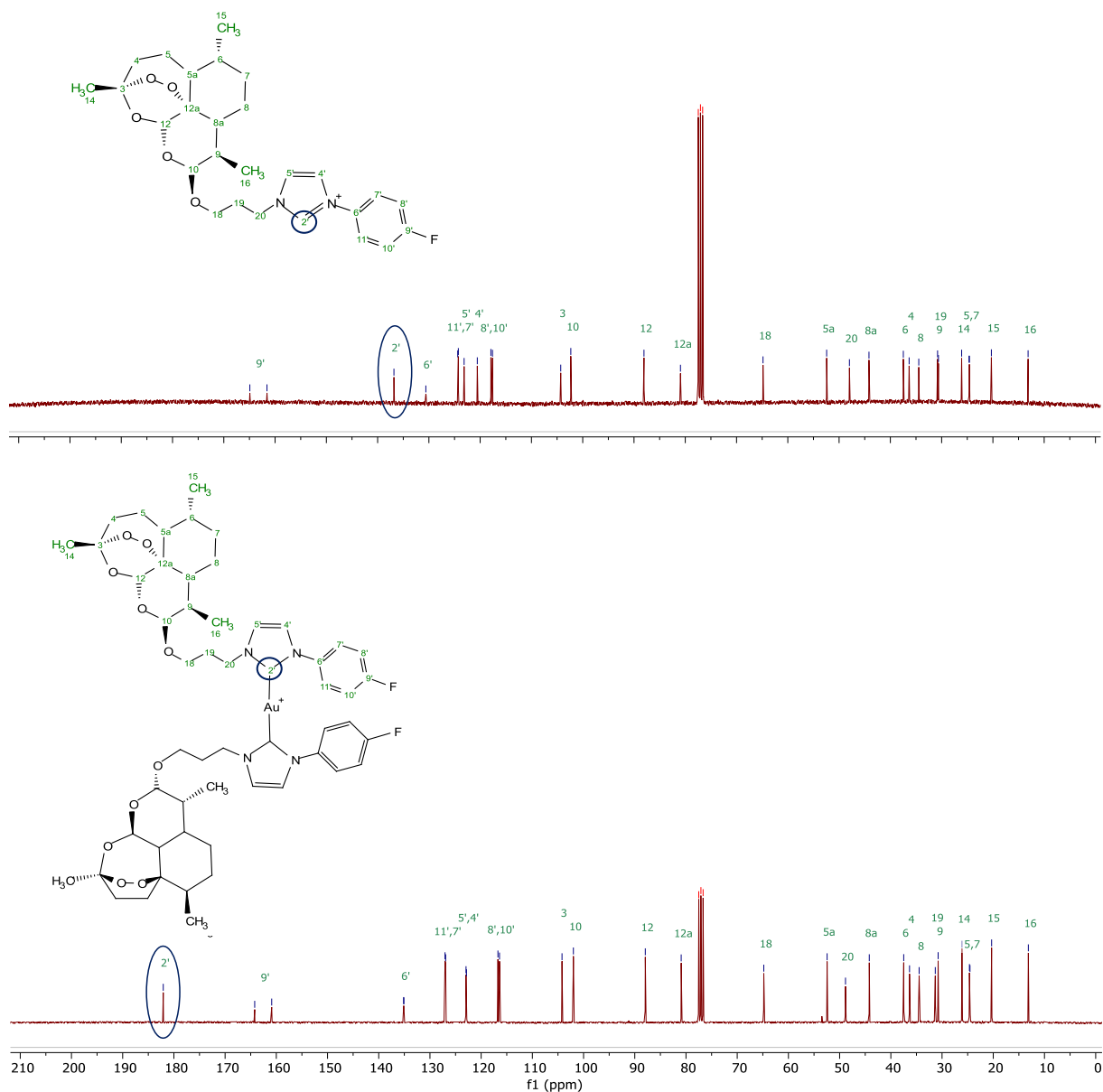


Figure 79 : Comparaison des spectres RMN ^{13}C du sel d'imidazolium **le** et du **complexe le** dans CDCl_3 .

Les complexes ont aussi été caractérisés par RMN ^{19}F pour confirmer les différents groupements fluorés utilisés dont les valeurs de déplacements chimiques sont en adéquation avec ce qui a été décrit dans le chapitre précédent : -110,76 ppm pour le **complexe le**, -62,62 ppm pour le **complexe Iie**, -57,88 ppm pour le **complexe IIie**, -57,78 pour le **complexe IVe**, -62,94 ppm pour le **complexe Ve**, et -110,83 ppm pour le **complexe le'** (Tableau 1).

L'attribution des protons et carbones en RMN ^1H et ^{13}C a pu être réalisée à l'aide des spectres COSY, HSQC et HMBC. Un exemple de spectres HSQC est présenté pour le sel d'imidazolium **le'** et le **complexe le'**, permettant de visualiser les protons et carbone 9 et 19 avec un déblindage des H-9 et C-9 après complexation (Figure 80).

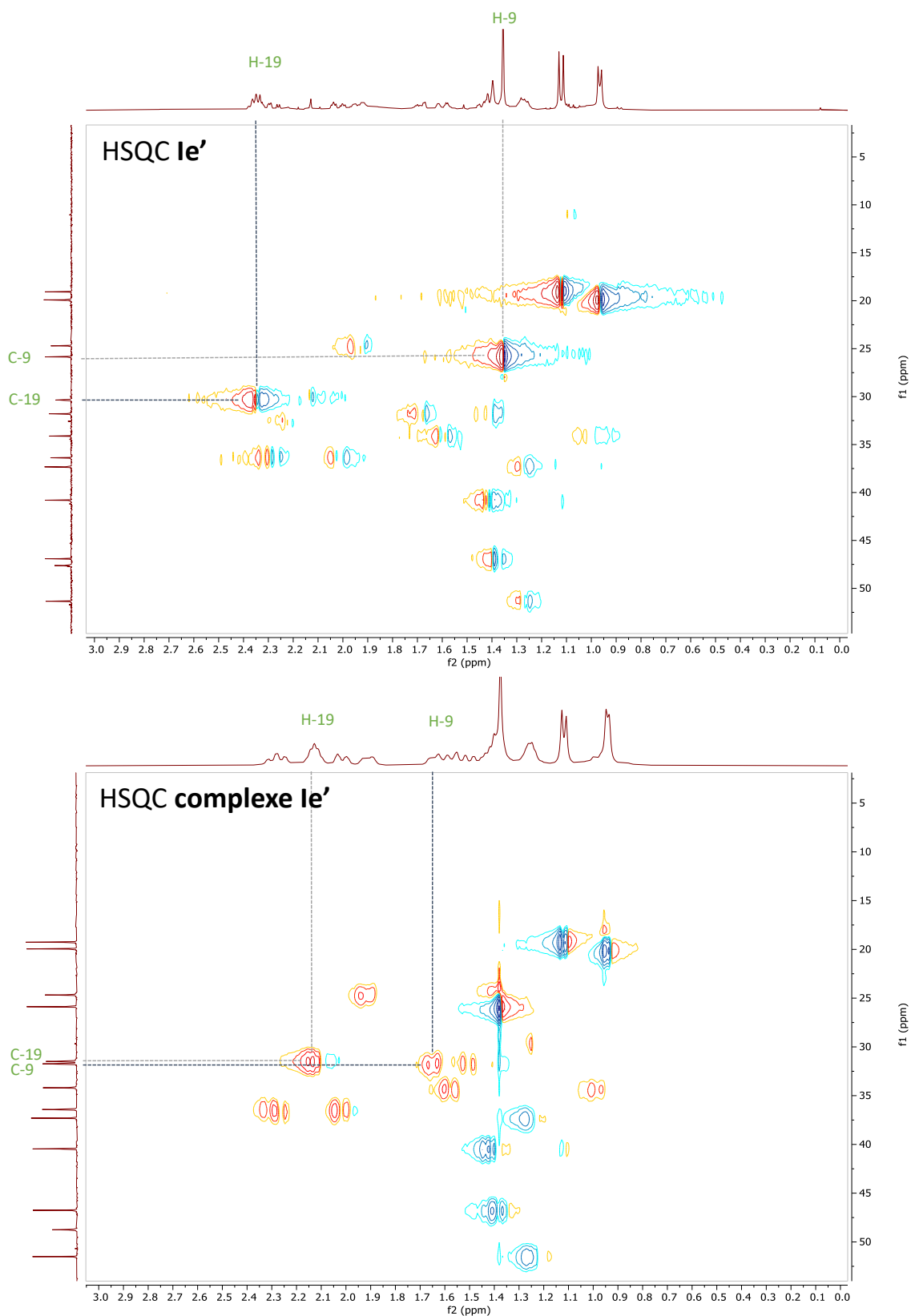


Figure 80 : Comparaison des spectres RMN 2D HSQC du sel d'imidazolium **le'** et du **complexe le'**.

De plus, les spectres HSQC des **complexe le** et **complexe le'** montre la différence entre les carbones H-15 et H-16 dont l'ordre de blindage est inversé entre les deux isomères (Figure 81).

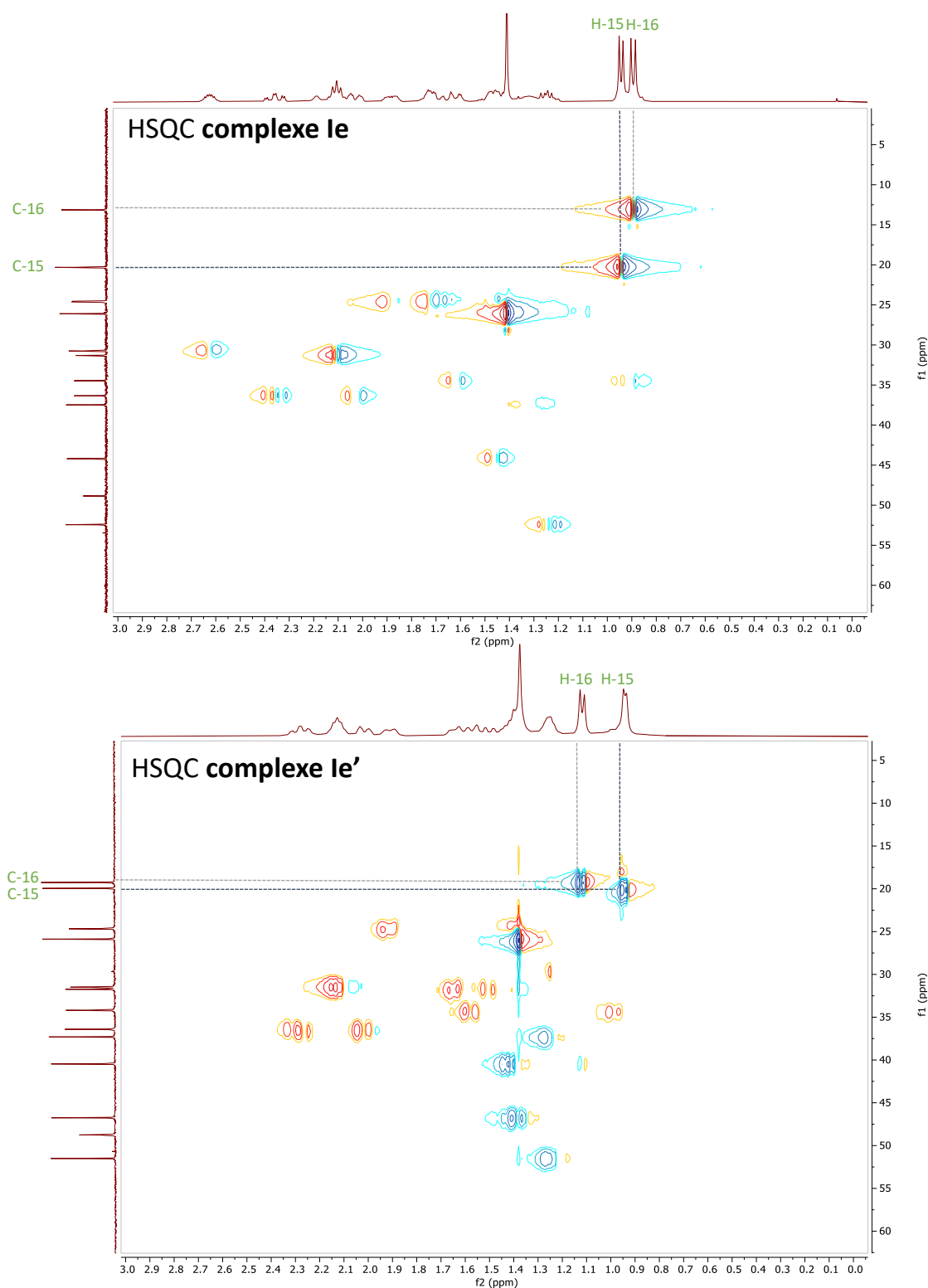


Figure 81 : Comparaison des spectres RMN 2D HSQC du **complexe le** et du **complexe le'**.

L'ensemble des complexes a été analysé par spectrométrie de masse haute résolution avec pour chacun d'entre eux le pic moléculaire et le profil isotopique correspondant à ceux théoriques $[M-NO_3]^+$: 1169,4728 pour le **complexe le**, 1269,4669 pour le **complexe lle**, 1301,4584 pour le **complexe llle**, 1301,4565 le **complexe lve** (Figure 82) et 1405,4446 pour le **complexe ve**.

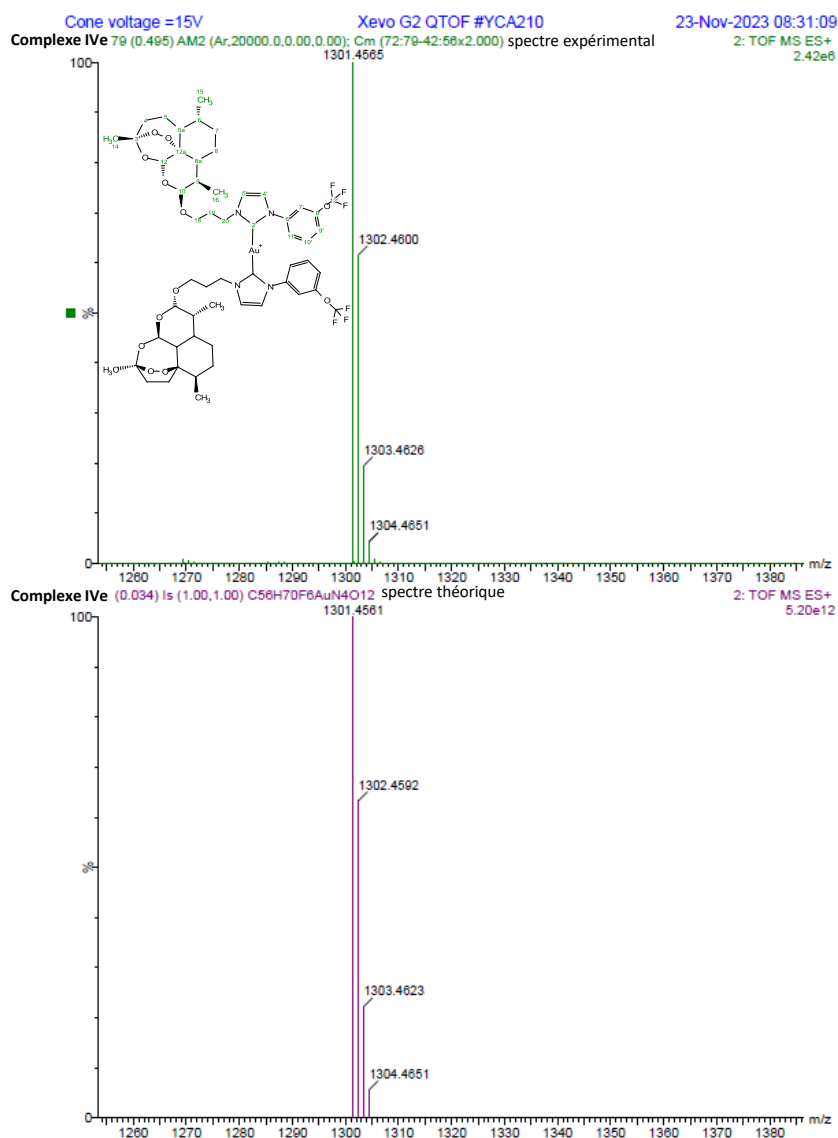


Figure 82 : Spectre de masse haute résolution par ESI en mode positif expérimental (en haut) et théorique (en bas) du **complexe IVe**.

La stabilité d'un composé dans un milieu aqueux est importante pour effectuer les études biologiques. Nous avons donc vérifié la stabilité du **complexe Ie** de manière arbitraire pour savoir s'il y avait une dégradation de celui-ci au cours du temps. 5 mg de ce complexe ont été dissouts dans un mélange de 0,25 mL de D₂O et de 0,25 mL de DMSO-d₆, ce deuxième solvant permettant d'aider le complexe à être solubilisé dans l'eau. Une analyse RMN ¹H a été effectuée le jour de la solubilisation (t₀), trois semaines plus tard (t_{3 semaines}) et deux mois plus tard (t_{2 mois}). Nous pouvons remarquer qu'il n'y a pas d'apparition de nouveaux signaux ou du proton H-2' caractéristique du sel d'imidazolium indiquant la stabilité du composé en milieu aqueux malgré une moins bonne résolution du spectre à t₀ (Figure 83).

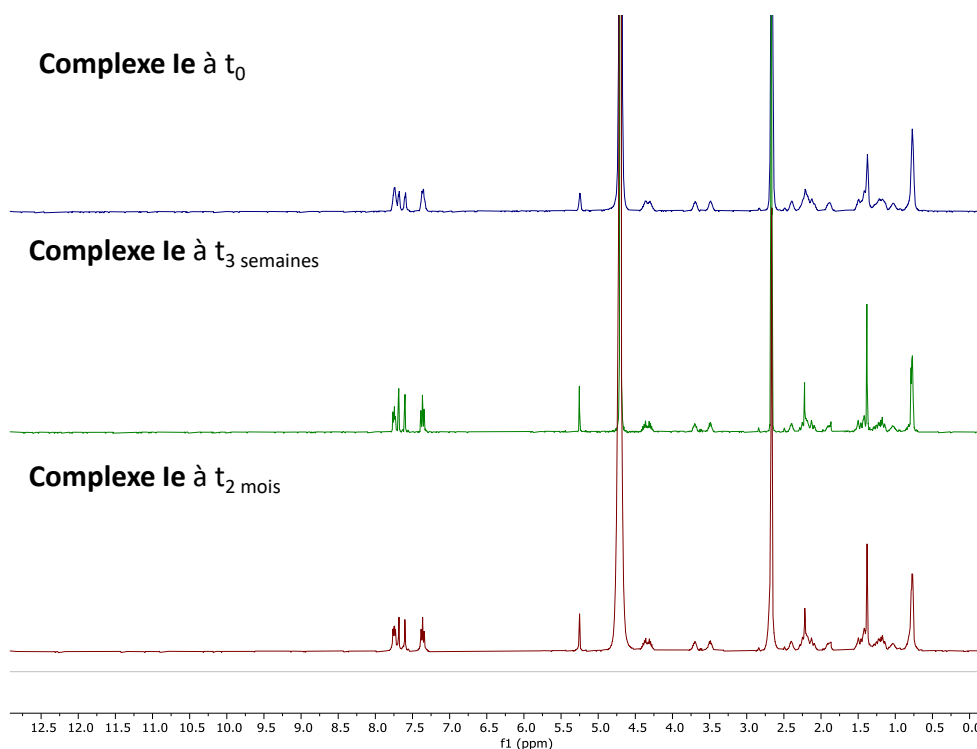


Figure 83 : Suivi par RMN ^1H dans D_2O -DMSO- d_6 de la stabilité du **complexe Ie** au cours du temps.

La lipophilie de ces complexes a été déterminée par le calcul de leur coefficient de partage entre la phase octanol et la phase eau d'après le protocole décrit dans la littérature.^[129] Ces complexes sont lipophiles avec des valeurs de log P allant de 0,39 à 1,40 ce qui est dans la même gamme que le complexe de DHA non fluoré des travaux antérieurs de l'équipe avec un log P de 1,24.^[109] Le calcul théorique de ces logs P a également été effectué avec le logiciel Molinspiration pour pouvoir faire une comparaison (Tableau 6). Avec ce logiciel, la tendance est la même que pour les séries du chapitre précédent, avec par ordre du plus lipophile au moins lipophile : bis *m*- CF_3 > *m*- OCF_3 > *p*- OCF_3 > *p*- CF_3 > *p*-F. Ce n'est pas le cas avec les mesures expérimentales, l'ordre du plus lipophile au moins lipophile est ici *p*-F > bis *m*- CF_3 > *p*- OCF_3 > *p*- CF_3 > *m*- OCF_3 . De plus, les valeurs données par le logiciel sont significativement plus élevées mais ne sont pas forcément représentatives de la réalité car le contre ion n'est pas pris en compte dans le calcul. Pour comparaison, le complexe de DHA non fluoré des travaux antérieurs de l'équipe a un log P de 5,80 avec ce logiciel et le même complexe avec un phényle au lieu du méthyle de 8,79, respectivement.

	Complexe Ie	Complexe IIe	Complexe IIIe	Complexe IVe	Complexe Ve
	<i>p</i> -F	<i>p</i> - CF_3	<i>p</i> - OCF_3	<i>m</i> - OCF_3	bis <i>m</i> - CF_3
Log P Expérimental	1,40	0,93	0,99	0,39	1,20
Log P Théorique	4,47	5,93	6,08	6,45	9,87

Tableau 6 : Comparaison des valeurs expérimentales et théoriques de log P des différents complexes avec le dérivé C_3 -DHA.

Ces résultats montrent que les complexes comportant le dérivé de la DHA sont plus lipophiles que ceux de la famille aryle ou alkyle.

4. Etudes biologiques des complexes d'Au(I) bis-NHC pour une activité anticancer

4.1. Cytotoxicité et sélectivité

La mesure de la viabilité cellulaire permet d'évaluer la cytotoxicité de composés bioactifs. Parmi les méthodes colorimétriques les plus couramment utilisées, le test MTT (3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium bromure) est reconnu comme une méthode de référence sensible et reproductible.

Ce test repose sur la capacité des cellules métaboliquement actives à réduire le sel de tétrazolium MTT de couleur jaune, en formazan, un précipité violet. Cette réaction est catalysée par des enzymes mitochondriales, en particulier les déshydrogénases. Ce phénomène ne se produit que dans les cellules viables, ainsi, la quantité de formazan formée est directement corrélée à la viabilité cellulaire. Les cristaux de formazan sont solubilisés avec du DMSO ce qui permet de mesurer la densité optique entre 540 et 600 nm et dont l'optimum se trouve autour de 570 nm. L'intensité du signal obtenu est proportionnelle au nombre de cellules métaboliquement actives, et permet ainsi d'évaluer la cytotoxicité d'un composé en comparant les résultats à un témoin non traité. L'analyse des résultats sous forme d'une courbe dose-réponse sigmoïde représentant la viabilité cellulaire en fonction de la concentration d'un composé permet de déterminer la GI₅₀ du composé c'est-à-dire la concentration inhibant 50% de la viabilité cellulaire.^{[166],[167]}

Dans nos expériences, le test MTT a donc été utilisé pour évaluer la cytotoxicité de nos molécules et leurs valeurs de GI₅₀ sur différentes lignées cellulaires. Dans le cadre d'un *prescreening* des 21 **complexes Ia à Ve** (Tableau 7), les activités et toxicités *in vitro* à une dose fixe de 250 nM ont été quantifiées par un test MTT de 72h^{[166],[167]} sur les lignées humaines cancéreuses PC-3 de la prostate, T24 de la vessie, U2-OS d'ostéosarcome, ainsi que sur une lignée humaine de cellules endothéliales microvasculaire HMEC-1 et la lignée murine de fibroblastes NIH3T3. Cette concentration unique a été choisie sur la base des valeurs moyennes de GI₅₀ obtenues sur les différentes lignées cellulaires dans des travaux antérieurs de l'équipe.^{[126],[109]}

Les résultats issus de ce *prescreening* sont regroupés sous forme de *heatmap* dans la (Figure 84).

	Quinoléine	Pyridine	Ethylpyrrole	Benzyle	β C ₃ -DHA	α C ₃ -DHA
<i>p</i> -F	complexe Ia	complexe Ib	complexe Ic	complexe Id	complexe Ie	complexe Ie'
<i>p</i> -CF ₃	complexe IIa	complexe IIb	complexe IIc	complexe IID	complexe IIe	
<i>p</i> -OCF ₃	complexe IIIa	complexe IIIb	complexe IIIc	complexe IIId	complexe IIIe	
<i>m</i> -OCF ₃	complexe IVa		complexe IVc	complexe IVd	complexe IVe	
bis CF ₃					complexe Ve	

Tableau 7 : Tableau des différents complexes selon leurs groupements de part et d'autre du NHC.

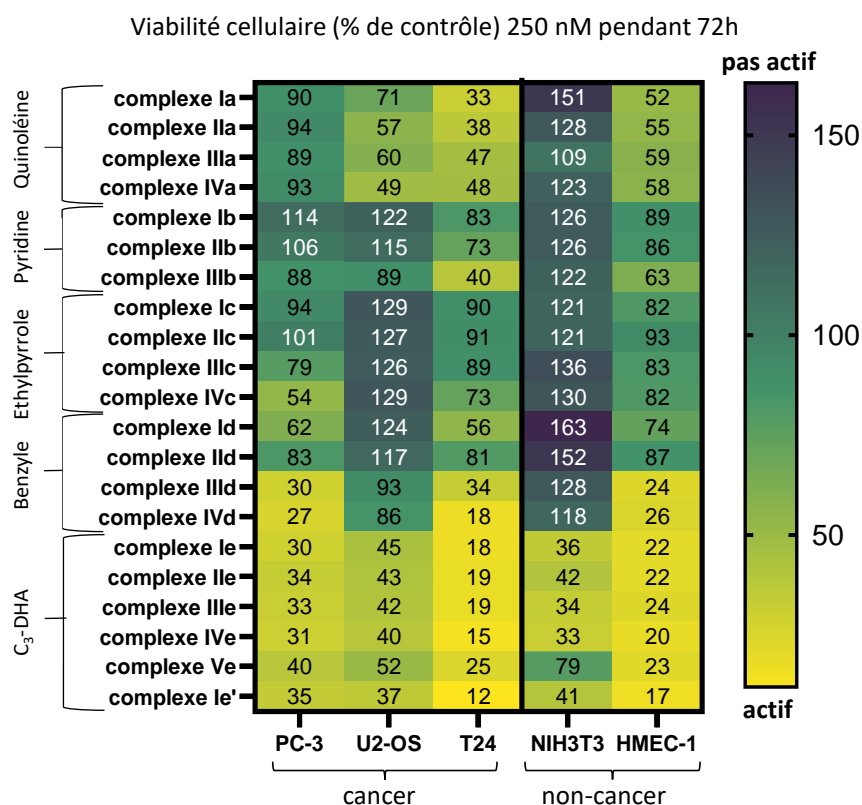


Figure 84 : Heatmap représentant la viabilité cellulaire après traitement par les complexes Ia à Ie' à 250 nM pendant 72h sur les lignées PC-3, U2-OS, T24, NIH3T3 et HMEC-1. Le contrôle utilisé est le DMSO. Les résultats sont issus de la moyenne de 3 expériences indépendantes.

Les complexes les plus actifs et les plus toxiques sur l'ensemble des lignées cellulaires sont ceux de la série comportant un groupement C₃-DHA, à savoir les **complexes Ie à Ve** et **complexe Ie'**, avec des viabilités cellulaires comprises entre 12 et 52% sur les lignées cancéreuses et entre 17 et 42% sur les lignées non-cancéreuses, excepté le **complexe Ve** sur NIH3T3 qui est moins toxique avec une viabilité de 79%. Cependant c'est également ce complexe qui est un peu moins actif que les autres sur les trois lignées cancéreuses. Les **complexes Ia à IVa** comportant une quinoléine ne sont pas actifs sur les cellules cancéreuses PC-3 à 250 nM, modérément actives sur les U2-OS mais plus actives sur les T24 avec des valeurs de viabilité comprises entre 90 et 93%, 49 et 71% et 33 et 48%, respectivement. De

même, la toxicité de ces complexes n'est pas similaire entre les deux lignées non cancéreuses, ils ne sont pas actifs sur les cellules NIH3T3 avec des viabilités cellulaires supérieures à 100% et sont modérément toxiques sur les cellules HMEC-1 (viabilités comprises entre 52 et 59%). Pour les complexes de la série pyridine, **complexes Ib à IIIb**, seul le **complexe IIIb** avec un groupement *p*-OCF₃ est actif à 250 nM sur les cellules cancéreuses T24 diminuant leur viabilité à 40%. La série des **complexes Ic à IVc** avec un éthylpyrrole ne présente globalement ni activité ni toxicité sur l'ensemble des lignées cellulaires testées à la concentration utilisée. Parmi les **complexes Id à IVd** comportant un benzyle, ceux avec un groupement méta ou para -OCF₃ sont plus actifs que les **complexes Id** et **IId** sur les lignées cancéreuses PC-3 et T24 avec des viabilités comprises entre 18 et 34% mais également plus toxiques sur la lignée non cancéreuse HMEC-1 avec une viabilité comprise entre 24 et 26%. Le **complexe Ie'** a été testé dans le but de vérifier s'il y avait une différence notable entre son activité ou toxicité et celle de son isomère le **complexe Ie** mais aucune distinction n'a été observée.

A partir de ces résultats, les indices de sélectivité (IS) des complexes ont été déterminées en calculant le rapport entre leur GI₅₀ moyenne sur cellules non cancéreuses et celle obtenue sur cellules cancéreuses. Les valeurs correspondantes aux IS sont regroupées dans le Tableau 8.

		complexe	Indice de sélectivité IS ^a
quinoléine	<i>p</i> -F	complexe Ia	1,57
	<i>p</i> -CF ₃	complexe IIa	1,45
	<i>p</i> -OCF ₃	complexe IIIa	1,29
	<i>m</i> -OCF ₃	complexe IVa	1,43
pyridine	<i>p</i> -F	complexe Ib	1,01
	<i>p</i> -CF ₃	complexe IIb	1,08
	<i>p</i> -OCF ₃	complexe IIIb	1,28
éthylpyrrole	<i>p</i> -F	complexe Ic	0,97
	<i>p</i> -CF ₃	complexe IIc	1,01
	<i>p</i> -OCF ₃	complexe IIIc	1,14
	<i>m</i> -OCF ₃	complexe IVc	1,24
benzyle	<i>p</i> -F	complexe Id	1,47
	<i>p</i> -CF ₃	complexe IIId	1,27
	<i>p</i> -OCF ₃	complexe IIIId	1,45
	<i>m</i> -OCF ₃	complexe IVd	1,65
β C ₃ -DHA	<i>p</i> -F	complexe Ie	0,93
	<i>p</i> -CF ₃	complexe IIe	1,00
	<i>p</i> -OCF ₃	complexe IIIe	0,93
	<i>m</i> -OCF ₃	complexe IVe	0,93
	bis CF ₃	complexe Ve	1,31
α C ₃ -DHA	<i>p</i> -F	complexe Ie'	1,04

Tableau 8 : Sélectivité des **complexes Ia à Ie'** après traitement à 250 nM pendant 72h entre cellules non cancéreuses (NIH3T3 et HMEC-1) et cellules cancéreuses (PC-3, U2-OS et T24). Les résultats sont issus de la moyenne de 3 expériences indépendantes.

D'après le *prescreening* à 250 nM, les indices de sélectivité des complexes sont compris entre 0,93 et 1,65. Aucune différence notable n'a été observée entre les différentes séries de composés ni même entre les différents groupements fluorés utilisés. La sélection des complexes pour les études de *screening* s'est basée sur ceux présentant dans chaque série les plus hauts indices de sélectivité, en prenant également en compte les résultats des activités antiprolifératives les plus prometteuses. Ainsi, dix complexes comportant différents groupements ont été retenus, il s'agit des **complexes Ia, IVa, IIIb, IIIc, IVc, Id, IId, IVd, IIIe et Ve**.

Ces dix complexes ainsi que trois références, l'AF, le complexe **81a** comportant des groupements C₃-DHA et méthyle et le complexe **82** contenant des groupements quinoléine et méthyle (Figure 47, page 42) ont fait l'objet d'études de *screening* sur une gamme de concentration comprise entre 1 nM et 40 µM. Les tests ont été réalisés sur les mêmes lignées que le *prescreening* ainsi que sur les lignées cancéreuses humaines HeLa du col de l'utérus, A549 du poumon et sur la lignée non cancéreuse murine MC3T3 de préostéoblastes. Seuls les deux complexes les plus sélectifs (un parmi les séries aryles/alkyles et un parmi ceux avec un dérivé de la DHA) et les trois références ont également été étudiés sur la lignée cancéreuse du sein MCF-7. L'AF est un composé standard utilisé comme contrôle positif pour les complexes d'or dans la littérature comme contrôle positif.^{[86],[88],[57],[108],[109],[116]} Le complexe **82** est le complexe le plus efficace parmi ceux développés par notre équipe^[126] proche de la structure des complexes comportant une quinoléine, une pyridine, un éthylpyrrole et un benzyle sans groupement fluoré. Enfin, le complexe **81a**, également issu des travaux antérieurs de notre équipe, est le complexe le plus efficace comportant un dérivé de la DHA sans groupement fluoré.^[109] Les résultats de cytotoxicité sont regroupés dans les Tableau 9 et Tableau 10. Les valeurs de GI₅₀ représentent la moyenne de 3 à 5 expériences indépendants mesurées 72h après traitement.

Sur les lignées cellulaires cancéreuses, les **complexes Ia à IVd** présentent des valeurs de GI₅₀ comprises entre 0,111 et 1,063 µM. Les complexes de la série éthylpyrrole sont globalement un peu moins actifs sur les lignées étudiées que les autres séries avec des GI₅₀ comprises entre 0,309 et 0,970 µM. Les **complexes Ia à IVd** sont plus actifs que le complexe de référence **82** sur les lignées A549 et U2-OS dont les GI₅₀ pour la référence sont de 0,924 µM et 1,172 µM, respectivement. Sur les autres lignées cancéreuses certains complexes sont plus actifs que **82** mais il n'y a pas de tendance générale quant à l'effet des groupements aryle/alkyles ou fluorés utilisés. Seul le **complexe IVd** est plus actif que **82** sur toutes les lignées cellulaires cancéreuses utilisées (PC-3, A549, U2-OS, T24 et HeLa).

Les complexes comportant un dérivé de la DHA ont des GI₅₀ sur les lignées cellulaires cancéreuses comprises entre 0,024 et 0,324 µM. Cependant, ces complexes restent moins actifs que le complexe de référence **81a** sur les lignées étudiées, dont la GI₅₀ est comprise entre 0,012 et 0,028 µM. Entre les **complexes IIIe et Ve**, c'est celui comportant un groupement *p*-OCF₃ qui est le plus actif même si les valeurs de GI₅₀ restent du même ordre de grandeur, inférieures à 100 nM, hormis pour le **complexe Ve** qui est moins actif sur la lignée HeLa avec une GI₅₀ de 0,323 µM.

		Complexe	Activité sur lignées cancéreuses GI ₅₀ (μM) ^a					
			PC-3	A549	U2-OS	T24	HeLa	MCF-7
quinoléine	<i>p</i> -F	complexe Ia	0,781 [0,588-0,887]	0,520 [0,290-0,766]	0,191 [0,186-0,202]	0,142 [0,108-0,164]	0,253 [0,195-0,296]	0,281 [0,213-0,362]
	<i>m</i> -OCF ₃	complexe IVa	0,641 [0,419-0,804]	0,393 [0,317-0,532]	0,111 [0,100-0,129]	0,190 [0,145-0,221]	0,878 [0,798-0,918]	
pyridine	<i>p</i> -OCF ₃	complexe IIIb	0,518 [0,402-0,585]	0,644 [0,412-0,927]	0,162 [0,137-0,177]	0,177 [0,157-0,199]	0,988 [0,972-0,996]	
éthylpyrrole	<i>p</i> -CF ₃	complexe IIc	0,790 [0,765-0,822]	0,660 [0,598-0,779]	0,952 [0,915-1,006]	0,399 [0,351-0,458]	0,774 [0,737-0,814]	
	<i>m</i> -OCF ₃	complexe IVc	0,402 [0,348-0,467]	0,816 [0,776-0,897]	0,826 [0,629-0,977]	0,309 [0,292-0,373]	0,970 [0,944-0,982]	
benzyle	<i>p</i> -F	complexe Id	0,277 [0,185-0,382]	0,447 [0,419-0,484]	1,063 [0,907-1,180]	0,193 [0,113-0,246]	0,554 [0,318-0,682]	
	<i>p</i> -CF ₃	complexe IIId	0,485 [0,279-0,691]	0,591 [0,525-0,705]	0,699 [0,540-0,863]	0,270 [0,057-0,413]	0,638 [0,590-0,670]	
	<i>m</i> -OCF ₃	complexe IVd	0,252 [0,212-0,277]	0,190 [0,086-0,279]	0,241 [0,223-0,266]	0,124 [0,100-0,143]	0,420 [0,155-0,799]	
β C ₃ -DHA	<i>p</i> -OCF ₃	complexe IIIe	0,024 [0,013-0,042]	0,041 [0,028-0,060]	0,092 [0,080-0,100]	0,059 [0,039-0,079]	0,084 [0,068-0,112]	0,082 [0,081-0,083]
	bis CF ₃	complexe Ve	0,048 [0,013-0,086]	0,056 [0,051-0,066]	0,324 [0,263-0,377]	0,076 [0,051-0,095]	0,323 [0,055-0,610]	
Référence		AF	1,152 [1,062-1,243]	1,012 [0,918-1,088]	0,039 [0,032-0,051]	0,138 [0,076-0,311]	0,369 [0,138-0,684]	0,453 [0,128-0,784]
		82	0,583 [0,402-0,778]	0,924 [0,865-1,003]	1,172 [1,031-1,281]	0,284 [0,255-0,305]	0,567 [0,367-0,680]	0,605 [0,103-0,955]
		81a	0,019 [0,011-0,029]	0,018 [0,011-0,029]	0,028 [0,024-0,032]	0,019 [0,017-0,021]	0,028 [0,019-0,036]	0,012 [0,006-0,023]

^a : gamme de concentration des GI₅₀.

Tableau 9 : Cytotoxicité des complexes et références AF, 82 et 81a après traitement de 72h sur lignées cellulaires cancéreuses PC-3, A549, U2-OS, T24, HeLa et MCF-7. Le contrôle utilisé est le DMSO. Résultats issus de la moyenne de 3 à 5 expériences indépendantes.

		Complexe	Toxicité sur lignées non cancéreuses GI ₅₀ (µM) ^a		IS ^b
			NIH3T3	MC3T3	
quinoléine	<i>p</i> -F	complexe Ia	1,137 [1,100-1,165]	1,052 [0,980-1,161]	3,03
	<i>m</i> -OCF ₃	complexe IVa	0,657 [0,556-0,878]	0,516 [0,310-0,687]	1,33
pyridine	<i>p</i> -OCF ₃	complexe IIIb	1,128 [1,057-1,269]	1,185 [1,078-1,272]	2,32
éthylpyrrole	<i>p</i> -CF ₃	complexe IIc	1,259 [1,104-1,508]	0,931 [0,880-1,003]	1,53
	<i>m</i> -OCF ₃	complexe IVc	1,098 [1,006-1,212]	1,157 [0,992-1,443]	1,70
benzyle	<i>p</i> -F	complexe Id	1,206 [1,123-1,295]	0,712 [0,400-1,201]	1,89
	<i>p</i> -CF ₃	complexe IIId	1,062 [0,915-1,320]	0,568 [0,289-0,914]	1,52
	<i>m</i> -OCF ₃	complexe IVd	0,371 [0,339-0,425]	0,702 [0,521-0,861]	2,19
β C ₃ -DHA	<i>p</i> -OCF ₃	complexe IIIe	0,257 [0,220-0,309]	0,240 [0,133-0,374]	3,90
	bis CF ₃	complexe Ve	0,338 [0,267-0,398]	0,745 [0,658-0,798]	3,27
Référence		AF	0,413 [0,369-0,454]	0,939 [0,795-1,019]	1,28
		82	10,193 [8,241-11,644]	10,422 [7,535-14,161]	14,96
		81a	0,157 [0,121-0,210]	0,437 [0,216-0,812]	14,37

^a : gamme de concentration des GI₅₀.

^b : indice de sélectivité calculé comme le rapport entre la GI₅₀ moyenne obtenue sur les cellules non cancéreuses et celle obtenue sur les cellules cancéreuses.

Tableau 10 : Cytotoxicité et sélectivité des complexes et références AF, 82 et 81a après traitement de 72h sur lignées cellulaires non cancéreuses NIH3T3 et MC3T3. Le contrôle utilisé est le DMSO. Les résultats sont issus de la moyenne de 3 à 5 expériences indépendantes.

Les complexes fluorés sont également actifs sur les lignées non cancéreuses. En effet, les **complexes Ia à IVd** ont des GI₅₀ comprises entre 0,371 et 1,259 µM et les complexes dérivés de la DHA comprises entre 0,240 et 0,745 µM. Le **complexe Ve** est cependant moins toxique que la référence associée **81a** dont la GI₅₀ est de 0,157 µM sur NIH3T3 et de 0,437 µM sur MC3T3, respectivement. Tout comme sur les lignées cancéreuses, aucune tendance générale ne peut être établie concernant l'influence des groupements aryles/alkyles ou fluorés utilisés sur les lignées non cancéreuses.

Les indices de sélectivités des complexes fluorés ont été calculés comme le rapport entre la moyenne des GI₅₀ sur cellules non cancéreuses et celle sur cellules cancéreuses. Les valeurs d'indice de sélectivité IS sont comprises entre 1,33 et 3,90 dont trois complexes avec des valeurs supérieures à 3. Les **complexes Ia, IIIe et Ve** sont les plus sélectifs avec des IS de 3,03, 3,90 et 3,27, respectivement (Figure 85).

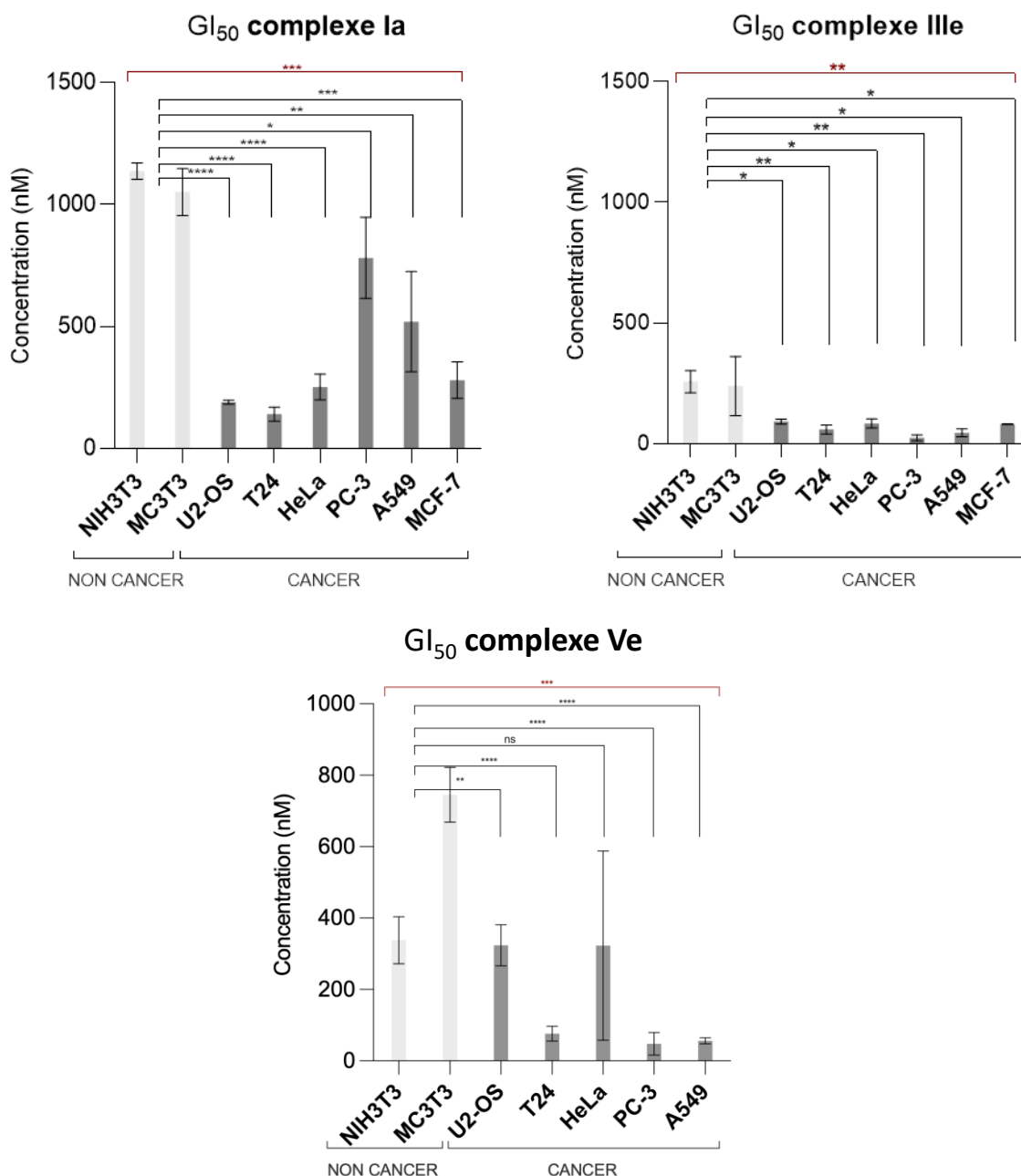


Figure 85 : GI₅₀ des **complexes Ia, IIIe et Ve** sur les lignées cellulaires non cancéreuses et cancéreuses après traitement de 72h. Les significativités statistiques en noir représentent la sélectivité entre les GI₅₀ sur cellules non cancéreuses moyennées et les GI₅₀ sur les différentes cellules cancéreuses. Les significativités statistiques en rouge représentent la sélectivité entre les GI₅₀ sur cellules non cancéreuses moyennées et les GI₅₀ sur les cellules cancéreuses moyennées. Le contrôle utilisé est le DMSO. Les résultats sont issus de la moyenne de 3 à 5 expériences indépendantes avec écarts types.

Les **complexes Ia, IIIe et Ve** ont également été testés sur la lignée humaine de cellules endothéliales HMEC-1. Les valeurs de GI₅₀ obtenues sont de $0,254 \pm 0,062 \mu\text{M}$, $0,044 \pm 0,009 \mu\text{M}$ et $0,069 \pm 0,015 \mu\text{M}$, respectivement. Lorsque l'on prend en compte ce modèle cellulaire dans le calcul, les indices de sélectivité diminuent légèrement avec des valeurs de 2,25, 2,83 et 2,32, respectivement (Figure 86).

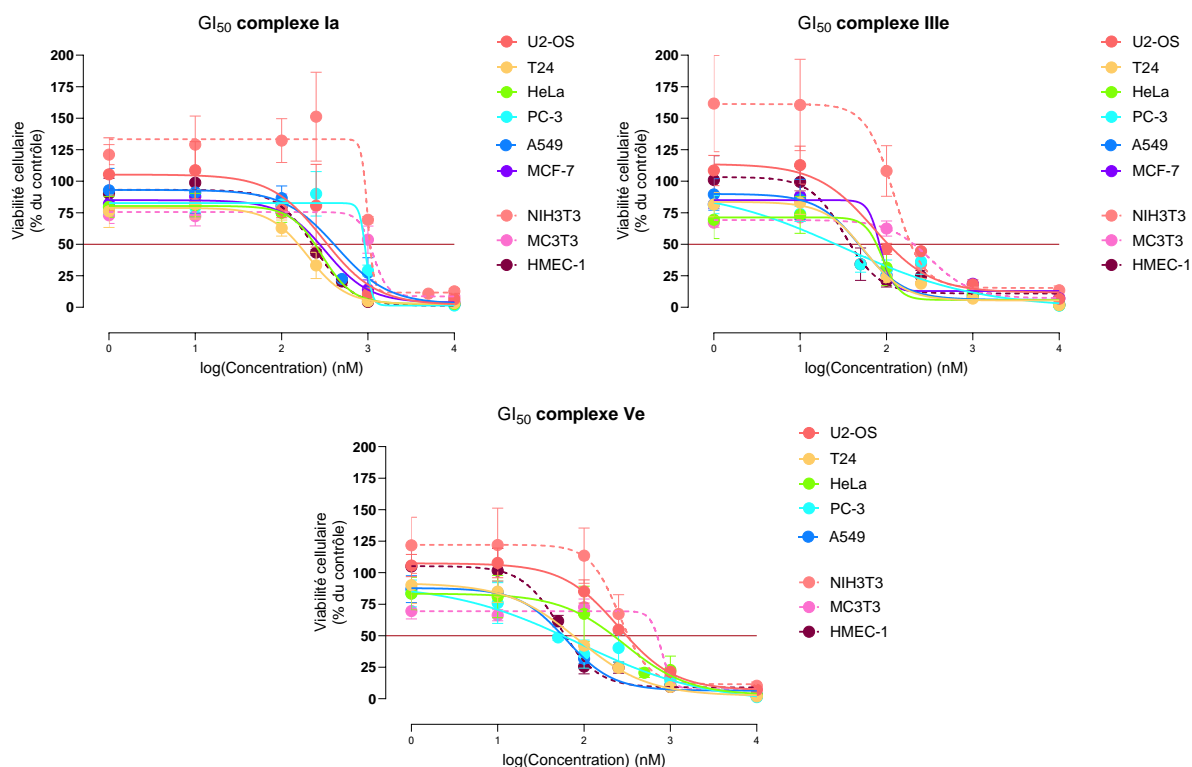


Figure 86 : Viabilité cellulaire des lignées cancéreuses U2-OS (des os), T24 (de la vessie), HeLa (de l'utérus), PC-3 (de la prostate), A549 (du poumon) et des lignées non cancéreuses NIH3T3 (de fibroblastes), MC3T3 (de préostéoblastes), et HMEC-1 (de cellules endothéliales) après 72h de traitement par les **complexes Ia, IIIe et Ve**. Le contrôle utilisé est le DMSO. Les résultats sont issus de la moyenne de 3 à 5 expériences indépendantes avec écarts types.

Ces valeurs de GI_{50} proches ou inférieures à celles observées sur les cellules cancéreuses et cette plus faible sélectivité, suggèrent un risque potentiel de toxicité hors cible. Il serait donc nécessaire d'optimiser leur structure pour améliorer leur sélectivité, ou d'envisager des stratégies ciblées pour limiter leur impact sur ces cellules saines.

Un graphique représentant la tendance des lipophilies, à la fois théoriques et expérimentales, en fonction de l'activité et de la toxicité des complexes a été réalisé (Figure 87). Ces deux derniers paramètres sont calculés par l'inverse de la GI_{50} des complexes. Comme indiqué dans les chapitres précédents, la tendance de lipophilie expérimentale n'est pas tout à fait la même que celle théorique, notamment pour les **complexes IIIa, IVa** et les **complexes Ie à Ve** qui théoriquement sont les plus lipophiles. De même, l'activité antitumorale ne suit pas strictement la même tendance avec des activités plus faibles pour les **complexes IVa** et **Ve**. Cependant, la toxicité sur les cellules non-cancéreuses présente une tendance similaire à celle de la lipophilie théorique à l'exception du **complexe Ve** dont la toxicité est inférieure à celle du **complexe IIIe**. Ainsi, l'activité biologique des complexes ne présente pas de corrélation directe avec leur lipophilie, contrairement à leur toxicité, qui semble fortement influencée par ce paramètre.

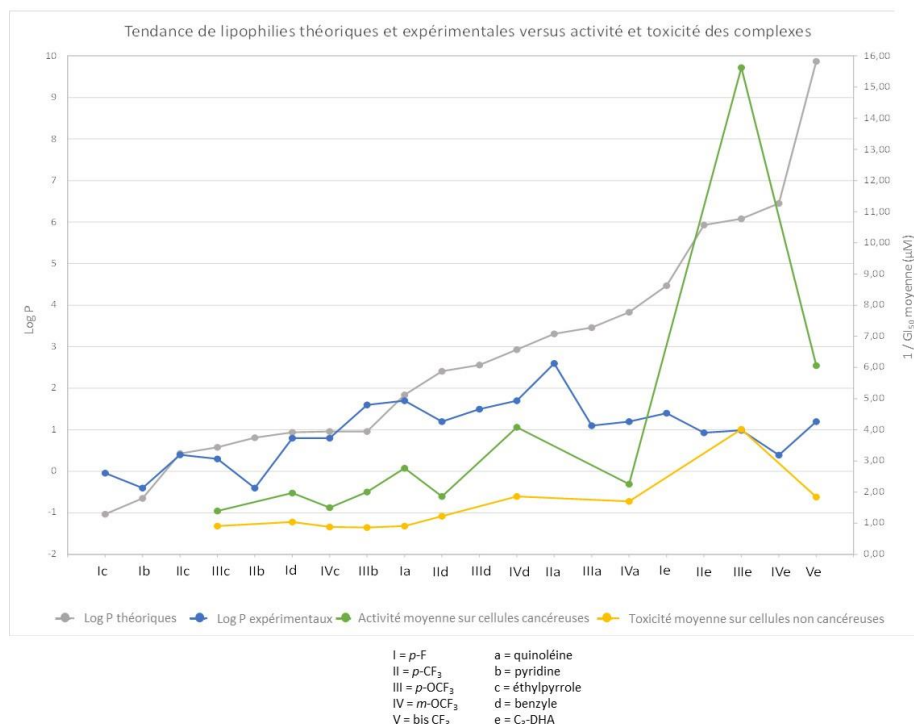


Figure 87 : Représentation graphique de la tendance des lipophilie théorique et expérimentale par rapport à l'activité et la toxicité des complexes Ia à Ve.

Afin de vérifier que l'activité des composés provienne bien du complexe d'or(I) et non du proligand seul, et que ce dernier ne présente pas de toxicité intrinsèque, le proligand du composé le plus sélectif de chaque famille a été testé sur l'ensemble des lignées cellulaires. Ainsi, le proligand **Ia** du **complexe Ia** a été sélectionné pour la famille des complexes aryle/alkyle, tandis que le proligand **IIIe** du **complexe IIIe** a été choisi pour la famille contenant un dérivé de la DHA. Les résultats des tests de cytotoxicité sont décrits dans le Tableau 11. En ce qui concerne le proligand **Ia**, la plupart des GI₅₀ sont supérieures à 40 µM à l'exception de lignées HMEC-1, A549 et MCF-7 pour lesquelles les GI₅₀ sont de 4,821 µM, 12,003 µM et 8,038 µM, respectivement. Ces valeurs sont nettement plus élevées que celles du **complexe Ia**. Le proligand **IIIe** est également très peu actif sur les lignées non cancéreuses MC3T3 et NIH3T3 avec des GI₅₀ supérieures à 40 µM. Sur les autres lignées ce proligand est un peu actif avec des valeurs de GI₅₀ comprises entre 0,752 et 5,607 µM. Il est particulièrement actif sur les cellules MCF-7 (GI₅₀ = 0,752 µM) mais reste environ 9 fois moins actif que le **complexe IIIe**. Ces résultats confirment que la présence d'or est déterminante dans la cytotoxicité des composés étudiés.

	GI ₅₀ (μM)			
	complexe Ia	Ia	complexe IIIe	IIIe
MC3T3	1,052 [0,980-1,161]	> 40	0,240 [0,133-0,374]	> 40
NIH3T3	1,137 [1,100-1,165]	> 40	0,257 [0,220-0,309]	> 40
HMEC-1	0,254 [0,186-0,331]	4,821 [3,436-5,757]	0,044 [0,034-0,053]	1,118 [0,978-1,385]

PC-3	0,781 [0,588-0,887]	> 40	0,024 [0,013-0,042]	1,083 [0,633-1,394]
A549	0,520 [0,290-0,766]	12,003 [7,941-17,656]	0,041 [0,028-0,060]	4,203 [1,715-6,298]
U2-OS	0,191 [0,186-0,202]	> 40	0,092 [0,080-0,100]	3,517 [1,790-6,828]
T24	0,142 [0,108-0,164]	> 40	0,059 [0,039-0,079]	2,167 [1,723-2,259]
HeLa	0,253 [0,195-0,296]	> 40	0,084 [0,068-0,112]	5,607 [3,252-7,025]
MCF-7	0,281 [0,213-0,362]	8,038 [5,485-12,924]	0,082 [0,081-0,083]	0,752 [0,473-1,068]

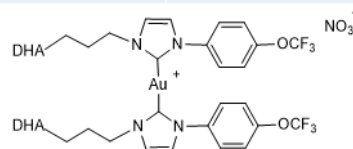
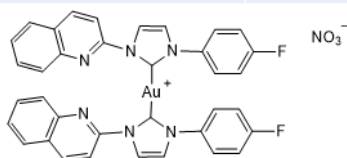


Tableau 11 : Valeurs de GI₅₀ des **complexes Ia** et **IIIe** les plus sélectifs et leur proligands **Ia** et **IIIe** sur les lignées non cancéreuses MC3T3, NIH3T3, HMEC-1 et cancéreuses PC-3, A549, U2-OS, T24, HeLa et MCF-7 après 72h. Le contrôle utilisé est le DMSO. Résultats issus de la moyenne de 3 à 5 expériences indépendantes.

Afin de comprendre les mécanismes biologiques de mort cellulaire induits par nos complexes, le composé le plus sélectif de chaque famille a été retenu pour une analyse plus approfondie. Ainsi, le **complexe Ia** a été sélectionné pour la famille des complexes aryles/alkyles, tandis que le **complexe IIIe** a été choisi pour la famille contenant un dérivé de la DHA.

4.2. Étude du rôle potentiel des espèces réactives de l'oxygène (ROS) intracellulaires

Les complexes d'or(I) bis-NHC présentent une affinité particulière pour les mitochondries, organites clés dans la régulation du métabolisme cellulaire. Ces dernières constituent une source majeure de ROS, notamment en condition de stress oxydatif. La production excessive de ROS peut endommager les composants cellulaires, compromettre le système de défense anti-oxydant et activer des voies de signalisation menant à l'apoptose. De plus, l'inhibition d'enzymes anti-oxydantes entraîne une accumulation de ROS, une perturbation du potentiel mitochondrial, conduisant à l'activation de caspases d'exécution (les caspase-3/7) pour déclencher la mort cellulaire programmée.^{[168],[31],[33],[34]}

Pour évaluer la contribution des ROS dans la cytotoxicité induite par les **complexes Ia** et **IIIe**, une approche consistant à co-incuber les cellules avec un composé dont l'une des

fonctions est d'être un piègeur de ROS a été mise en œuvre. Cette approche permet de comparer la viabilité cellulaire en présence ou en absence de ROS. Une augmentation significative de la viabilité cellulaire en présence du piègeur de ROS suggère fortement que ces espèces réactives jouent un rôle déterminant dans le mécanisme de mort cellulaire induit par les complexes. La *N*-acétylcystéine (NAC) est un antioxydant thiolé capable de neutraliser directement certaines ROS tel que le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), l'acide hypochloreux (HOCl) ou le radical hydroxyle (OH[•]).^[169]

Les cellules A549 et U2-OS ont servis de modèles expérimentaux. Les cellules ont été pré-traitées avec la NAC à des concentrations de 1, 5 et 10 mM pendant une heure avant d'y ajouter les complexes à une concentration induisant une forte perte de viabilité cellulaire à 72h (viabilité d'environ 25 %) pour les **complexes Ia** et **IIIe** ainsi que le composé de référence **81a** (Tableau 12).

	complexe Ia	complexe IIIe	81a
A549	1 μM	100 nM	1 μM
U2-OS	1 μM	1 μM	1 μM

Tableau 12 : Concentrations utilisées selon les complexes et lignées cellulaires.

Etant donné que la NAC peut se dégrader rapidement à 37°C en milieu aqueux à pH neutre, tel que le milieu de culture cellulaire, les tests ont été limités à 24h de traitement. Sur la lignée A549, les concentrations choisies pour les complexes et le composé de référence ont montré une efficacité modérée avec des viabilités autour de 75 %. En revanche, sur la lignée U2-OS, les **complexes Ia** et **IIIe** se révèlent nettement plus actifs que la référence **81a**, avec des viabilités respectives de 24 et 42 %, contre environ 75 % pour **81a**.

Les résultats obtenus après traitement (Figure 88) indiquent que la NAC seule induit un effet prolifératif faible ou non significatif sur la lignée A549, ce qui semble cohérent avec la faible sensibilité de cette lignée à la NAC, attribuée à ses niveaux élevés de glutathion, dont le NAC est précurseur.^[170] En revanche, dans les U2-OS, un effet prolifératif plus marqué est observé avec la NAC, en particulier à 5 ou 10 mM. Ainsi, cet effet prolifératif n'interfère pas ou peu avec les résultats obtenus pour les traitements avec les complexes. Pour chaque complexe et sur chacune des deux lignées cellulaires utilisées il y a une augmentation de la viabilité cellulaire avec une augmentation de la dose de NAC. La NAC inhibe l'effet cytotoxique des **complexes Ia**, **IIIe** et **81a** à partir de 5 mM même si certaines données ne sont pas significatives à cause du faible nombre d'expériences réalisées. Ces résultats suggèrent que la cytotoxicité des **complexes Ia**, **IIIe** et du composé de référence **81a** est médiée par les ROS, dans les deux modèles cellulaires étudiés.

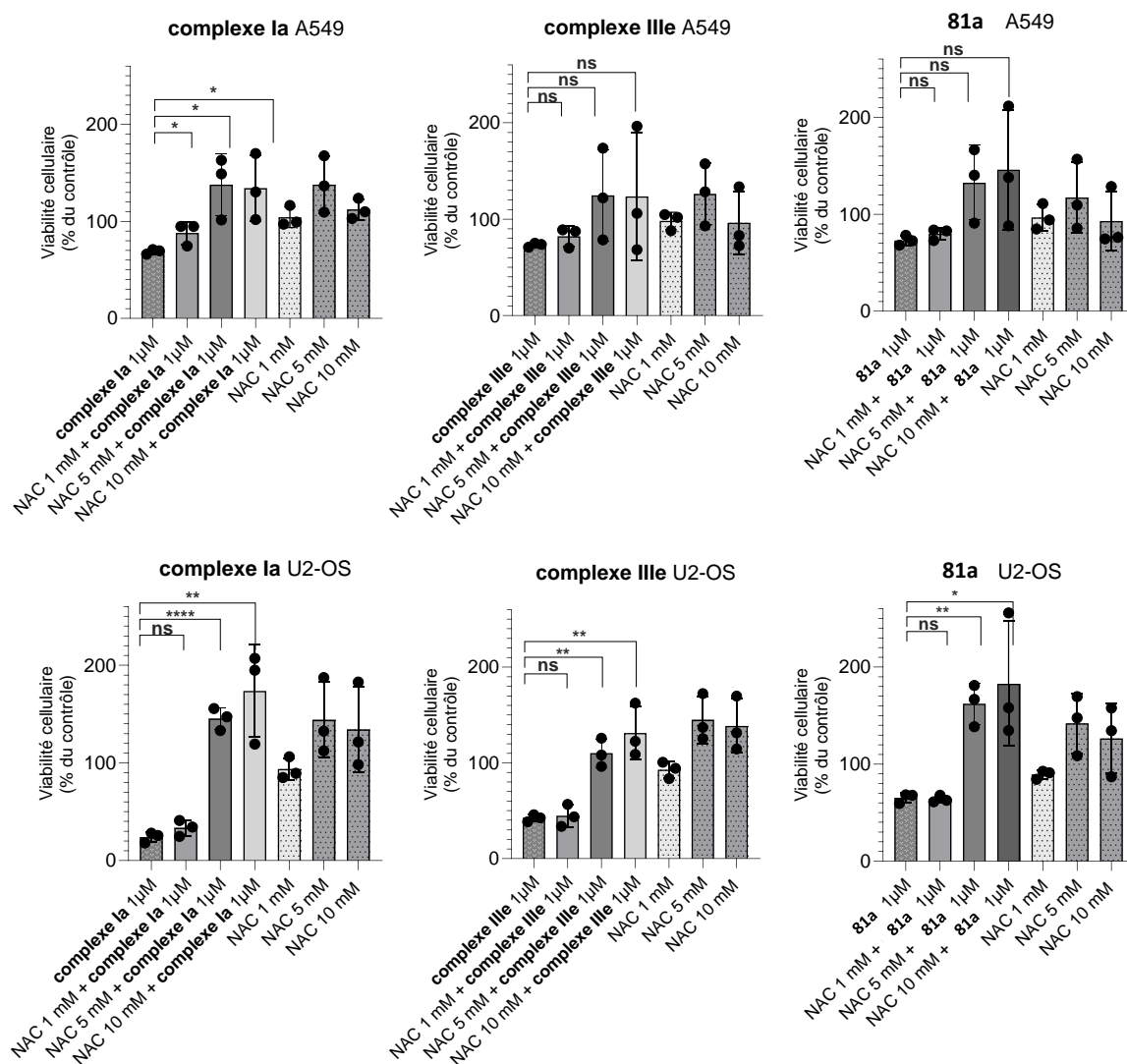


Figure 88 : Viabilité cellulaire des **complexes Ia, IIIe et 81a** après traitement de 24h sur les lignées cellulaire A549 et U2-OS avec ou sans la présence de NAC. Le contrôle utilisé est le DMSO pour les co-traitements et les cellules non traitées pour la NAC seule. Les statistiques réalisées entre les cellules avec la NAC et les cellules non traitées n'indiquent aucun effet significatif. Les résultats sont issus de la moyenne de 3 expériences indépendantes avec écarts types.

4.3. Inhibition de la Thiorédoxine Réductase (TrxR)

Comme précédemment décrit dans le chapitre 1, les complexes d'or(I) mono-NHC et bis-NHC sont décrits dans la littérature comme ayant la capacité d'inhiber la TrxR, une enzyme clé du système redox cellulaire contenant une cystéine et une sélénocystéine en son site actif.^{[88],[89],[90],[94],[107],[78],[103]} Cette sélénoprotéine joue un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie redox et est souvent surexprimée dans les cellules tumorales. Son inhibition entraîne une accumulation de ROS menant à la mort cellulaire principalement par apoptose.^[24] Les **complexes Ia** et **IIIe** pourraient donc induire une mort cellulaire dépendante des ROS en inhibant l'activité de la TrxR. Cependant, il est important de noter que l'efficacité de cette inhibition peut varier en fonction de la structure des complexes. Des études ont

montré que les complexes d'or(I) mono-NHC sont généralement plus actifs que leurs homologues cationiques pour inhiber la TrxR.^{[93],[84]}

Plusieurs approches *in vitro* permettent d'évaluer cette inhibition : la mesure par spectrophotométrie de l'activité de la TrxR1 isolée de foie de rat qui est une méthode quantitative ou la mesure par western blot de l'inhibition spécifique de TrxR1 ou TrxR2 avec l'utilisation d'anticorps spécifiques qui est une méthode qualitative. Cette dernière permet notamment de confirmer l'inhibition de la TrxR2 mitochondriale. Pour ces travaux, l'étude quantitative a été privilégiée pour les **complexes Ia** et **IIIe**. L'enzyme TrxR a été incubée en présence de différentes concentrations de complexes pendant 1h15, puis un tampon contenant le co-facteur NADPH suivi du réactif, l'acide 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic (DTNB, également connu sous le nom de réactif d'Ellman) ont été ajoutés juste avant la mesure d'absorbance à 412 nm sur une durée de 10 minutes. Cette méthode permet de quantifier la réduction de la liaison disulfure du substrat. En effet, le DTNB (incolore), est réduit en présence de thiol en 2-nitro-5-thiobenzoate (TNB⁻) qui s'ionise en dianion TNB²⁻ (jaune) en milieu aqueux.^{[171],[172]} Un contrôle positif a été réalisé avec l'AF qui est décrite dans la littérature pour inhiber l'activité de la TrxR^[23] ainsi qu'un contrôle négatif avec les proligands ont également été réalisés pour confirmer que ce sont bien les complexes contenant l'or qui ciblent la TrxR.

Le **complexe Ia** inhibe 50 % de l'activité enzymatique à une concentration de 8,78 μM et le **complexe IIIe** à une concentration de 26,27 μM (Figure 89). Ces valeurs sont plus élevées que celle de l'AF, utilisée comme contrôle positif, dont l'IC₅₀ enzymatique est de 0,02 μM (Figure 90), ce qui est en accord avec la littérature indiquant que les complexes cationiques sont généralement moins efficaces que les complexes neutres pour inhiber l'activité de la TrxR.^[84]

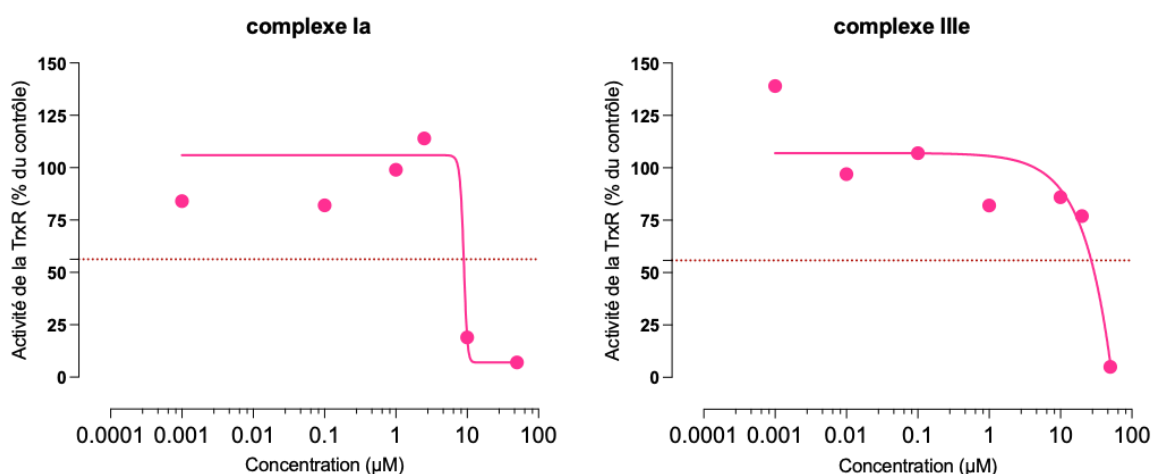


Figure 89 : Activité enzymatique de la TrxR1 isolée de foie de rat en fonction de la concentration en **complexes Ia** et **IIIe** après traitement d'une heure et 15 min. Les cellules non traitées servent de contrôle. Les résultats sont issus d'une seule expérience.

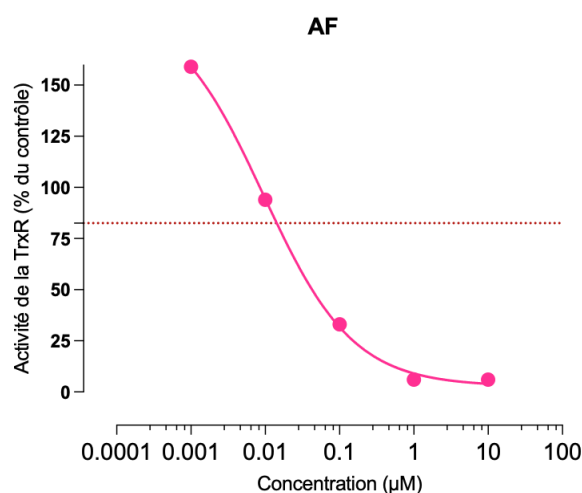


Figure 90 : Activité enzymatique de la TrxR1 isolée de foie de rat en fonction de la concentration en **AF** après traitement d'une heure et 15 min. Les cellules non traitées servent de contrôle. Les résultats sont issus d'une seule expérience.

D'après les résultats de cette expérience, les proligands **Ia** et **IIIe** n'inhibent pas l'activité de la TrxR1 (Figure 91). Ceci indique que l'inhibition est propre aux complexes d'or(I).

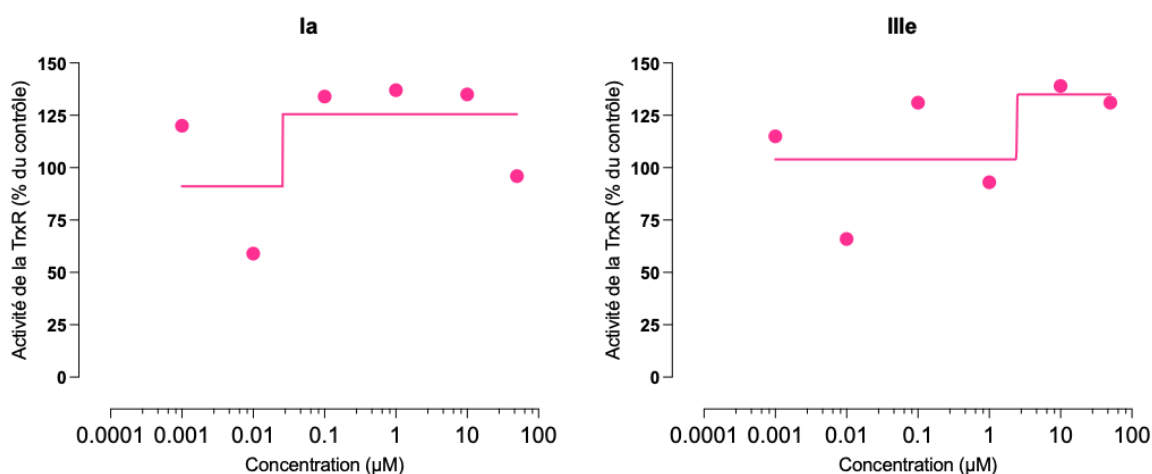


Figure 91 : Activité enzymatique de la TrxR1 isolée de foie de rat en fonction de la concentration en proligand **Ia** et **IIIe** après traitement d'une heure et 15 min. Les cellules non traitées servent de contrôle. Les résultats sont issus d'une seule expérience.

Cependant, l'inhibition d'une enzyme purifiée n'est pas très représentative l'activité réelle d'un composé en conditions cellulaires dans la mesure où ce dernier peut interagir avec plusieurs cibles biologiques et par ce fait, ne pas inhiber de façon similaire la TrxR en milieu cellulaire complexe que lorsqu'elle est isolée. Pour évaluer la spécificité d'inhibition vis-à-vis de l'activité de la TrxR, il est possible d'associer le précédent résultat avec une mesure globale de l'activité des systèmes réducteurs intracellulaires incluant notamment les activités de la TrxR et de la glutathion réductase. La lignée cellulaire A549, connue pour surexprimer la TrxR [173], a été utilisée comme modèle cellulaire. Les cellules ont été traitées pendant 1h avec une gamme de concentrations des complexes étudiés avant d'être lysées, puis les extraits cellulaires contenant 10 µg de protéines ont été mis en présence de tampon contenant le co-facteur de réaction NADPH ainsi que le réactif DTNB. L'absorbance de ce dernier a été mesurée

à 412 nm pendant 10 min. Pour ce test un contrôle positif avec l'AF et un contrôle négatif avec les proligands ont également été réalisés en parallèle.

Le **complexe Ia** induit une inhibition de 50 % de l'activité réductrice à une concentration de 3,14 μM et le **complexe IIIe** à une concentration de 3,13 μM (Figure 92). En comparaison, l'AF inhibe cette activité avec une IC_{50} enzymatique de 0,23 μM (Figure 93). Cependant ces expériences sont peu reproductibles. Les proligands, testés à des concentrations de 10 et 20 μM , inhibent peu les agents réducteurs malgré leurs fortes concentrations, ce qui est en accord avec les résultats précédents sur l'enzyme isolée. Les activités engendrées sont résumées dans le Tableau 13.

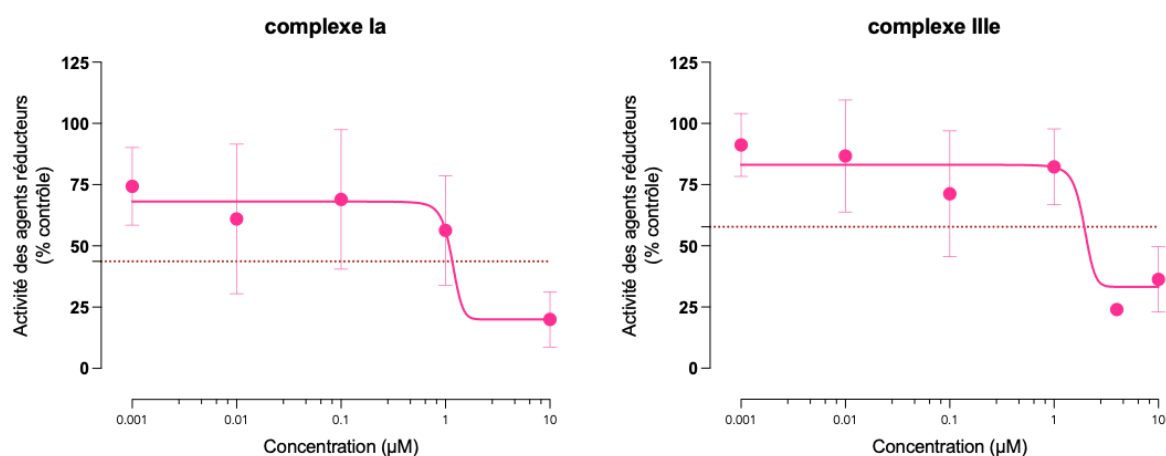


Figure 92 : Activité des agents réducteurs dans les cellules A549 du poumon en fonction de la concentration en **complexes Ia** et **IIIe** après traitement d'une heure. Les cellules non traitées servent de contrôle. Les résultats sont issus de la moyenne de trois expériences indépendantes.

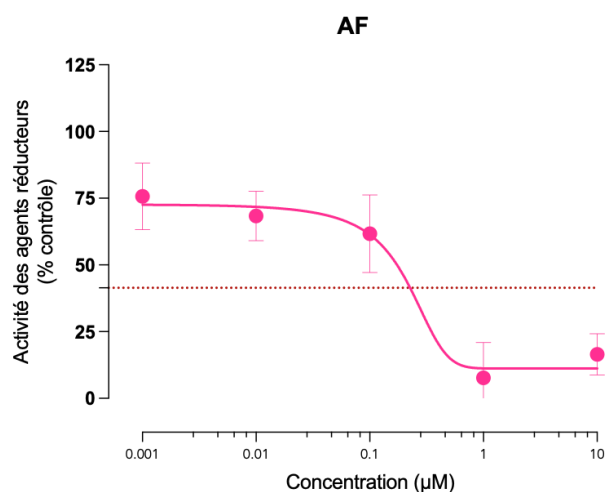


Figure 93 : Activité des agents réducteurs dans les cellules A549 du poumon en fonction de la concentration en AF après traitement d'une heure. Les cellules non traitées servent de contrôle. Les résultats sont issus de la moyenne de 3 expériences indépendantes avec écarts types.

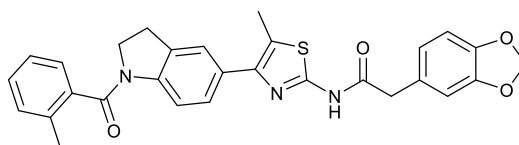
Activité des agents réducteurs	10 μ M	20 μ M
Ia	119 %	65 %
IIIe	115 %	122 %

Tableau 13 : Activité des agents réducteurs dans les cellules A549 du poumon en fonction de la concentration en proligand Ia et IIIe après traitement d'une heure. Les cellules non traitées servent de contrôle. Les résultats sont issus de la moyenne de 5 expériences indépendantes avec écarts types.

Les ordres de grandeur d'IC₅₀ enzymatiques des complexes et de l'AF concordent avec ceux d'inhibition de la TrxR1 isolée. Ainsi, les complexes conservent leur capacité inhibitrice de la TrxR qu'elle soit isolée ou parmi d'autres enzymes réductrices dans la cellule. Cependant, les valeurs d'IC₅₀ ne peuvent pas être comparées entre les deux expériences puisqu'il s'agit de deux contextes biologiques différents. De plus, pour confirmer si parmi les agents réducteurs la TrxR est la cible principale, il faudrait réaliser des expériences complémentaires sur un modèle dans lequel la surexpression de la TrxR est supprimée ou diminuée. Si dans ce modèle l'IC₅₀ de l'activité enzymatique des agents réducteurs diminue, cela confirmerait l'implication majoritaire de la TrxR parmi les cibles redox de la cellule.^[174]

4.4. Inhibition de l'activité transcriptionnelle de Nrf2

Comme indiqué précédemment, la mort cellulaire induite par une accumulation de ROS est liée à l'activité des systèmes antioxydants et aux régulateurs de stress oxydatif. Parmi ces derniers, le facteur de transcription Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) est un régulateur central parmi les voies de survie cellulaire. Il défend les cellules contre le stress oxydant en régulant les ROS via l'induction de gènes codant pour des enzymes antioxydantes et de détoxification. Cependant son activation dans les cellules cancéreuses peut contribuer à la reprogrammation métabolique, une augmentation de l'agressivité tumorale ainsi qu'à la chimiorésistance et la radiorésistance.^{[175],[176]} L'activation aberrante de Nrf2 est fréquemment observée dans divers types tumoraux, notamment les cancers du poumons, et constitue un obstacle majeur à l'efficacité des traitements conventionnels.^{[30],[177]} Par conséquent, l'inhibition de Nrf2 émerge comme une stratégie thérapeutique prometteuse pour contourner la chimiorésistance et améliorer l'efficacité des agents anticancéreux. Cependant, peu de composés sont décrits dans la littérature pour inhiber Nrf2^[178] mais encore moins pour directement agir sur son l'activité transcriptionnelle. Parmi eux, il y a le composé organique 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-[5-méthyl-4-[1-(2-méthylbenzoyl)-2,3-dihydroindol-5-yl]-1,3-thiazol-2-yl] acétamide **94** (Figure 94) qui inhibe l'activité de Nrf2 dans les modèles cellulaires A549, H1437 et H838 du cancer du poumon. De plus, son association avec le carboplatine augmente significativement la sensibilité de ces modèles tumoraux, comme en témoignent les résultats obtenus *in vivo* sur modèle murin orthotopique de cancer du poumon.^[179]



94

Figure 94 : Représentation du composé **94**.

A notre connaissance, le seul complexe organométallique qui induit l'inhibition de l'activité transcriptionnelle de Nrf2 de manière dose dépendante sur les modèles cellulaire cancéreux HepG2 du foie et MCF-7 du sein est le complexe hybride **81a** associant un dérivé de l'artémisinine sur un complexe d'or(I) bis-NHC. Celui-ci inhibe l'activité transcriptionnelle de Nrf2 avec une IC_{50} de 0,85 μ M sur les cellules HepG2 et de 1,14 μ M sur les cellules MCF-7. De plus, **81a** a montré un effet synergique avec le sorafénib dans les cellules HepG2, un inhibiteur multikinases utilisé en thérapie du carcinome hépatocellulaire. Dans les cellules HepG2, où la dérégulation de la signalisation Nrf2 est associée à une résistance au traitement, l'inhibition de Nrf2 par **81a** permet d'augmenter la sensibilité du sorafénib, suggérant que les complexes d'or(I) bis-NHC pourraient représenter une stratégie prometteuse pour améliorer l'activité des agents antitumoraux dans les cancers résistants via le ciblage de la voie Nrf2. En revanche, dans ce même modèle cellulaire HepG2, le complexe **82**, dépourvu du dérivé de la DHA et contenant une quinoléine à la place, n'induit pas le même effet. Ce complexe entraîne au contraire une augmentation de l'activité transcriptionnelle de Nrf2.^[109]

Des travaux portant sur un inhibiteur de Nrf2 montrent que l'ajout d'un méthyle et de fluors permet d'améliorer leur activité inhibitrice *in vitro*. L' IC_{50} de l'acide (2*R*,3*S*)-3-[(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)méthyl]carbonylamino}-2-méthyl-3-(*p*-tolyl) propionique **95a** est de 2,8 μ M tandis que celle de son analogue fluoré l'acide (2*R*,3*S*)-3-[(*S*)-fluoro(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)méthyl]carbonylamino}-2-méthyl-3-(*p*-tolyl) propionique **95b** est de 0,089 μ M (Figure 95). Cependant les tests ont mesuré l'inhibition de l'interaction protéine-protéine entre Nrf2 et Keap1, plutôt que l'inhibition directe de l'activité transcriptionnelle de Nrf2.^[180]

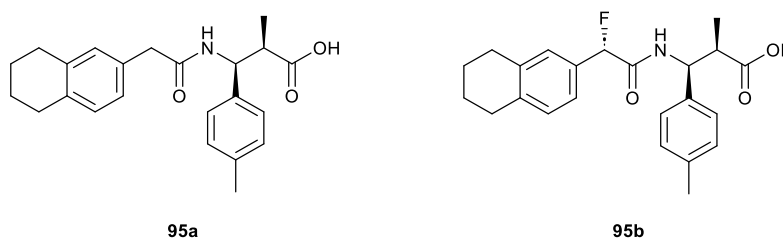


Figure 95 : Représentation des composés **95a** et **95b**.

Dans ce contexte, l'effet des **complexes Ia** et **IIIe** sur l'activité transcriptionnelle de Nrf2 a été évalué à l'aide du modèle cellulaire MCF-7 ARE, qui exprime un système rapporteur inducible basé sur l'élément de réponse antioxydant (ARE), couplé à l'expression de la luciférase Renilla. L'activité transcriptionnelle de la voie Nrf2 est induite par une stimulation avec de la *tert*-butylhydroquinone (*t*BHQ) simultanément avec le traitement par les complexes durant une incubation de 7h. La réponse antioxydante est quantifiée par la mesure de la luminescence émise à 480 nm après l'ajout du substrat spécifique de la luciférase. L'unité

lumineuse relative (RLU) obtenue est normalisée par rapport à celle des cellules non traitées, permettant ainsi de déterminer l'activité transcriptionnelle de Nrf2. L'effet des **complexes Ia** et **IIIe** a été comparé à celui induit par la DHA, l'AF et les complexes **81a** et **82**. D'après ces résultats, tous les complexes d'or(I) inhibent l'activité transcriptionnelle de Nrf2 avec des valeurs d'IC₅₀ d'inhibition de l'activité transcriptionnelle proches de 1 µM ce qui n'est pas le cas de la DHA (Figure 96). Le **complexe IIIe** est le seul à montrer une inhibition dose-dépendante plutôt qu'un profil d'inhibition à seuil et à avoir une valeur d'IC₅₀ plus basse, de 0,22 µM, ce qui en fait un plus fort inhibiteur (Figure 97).

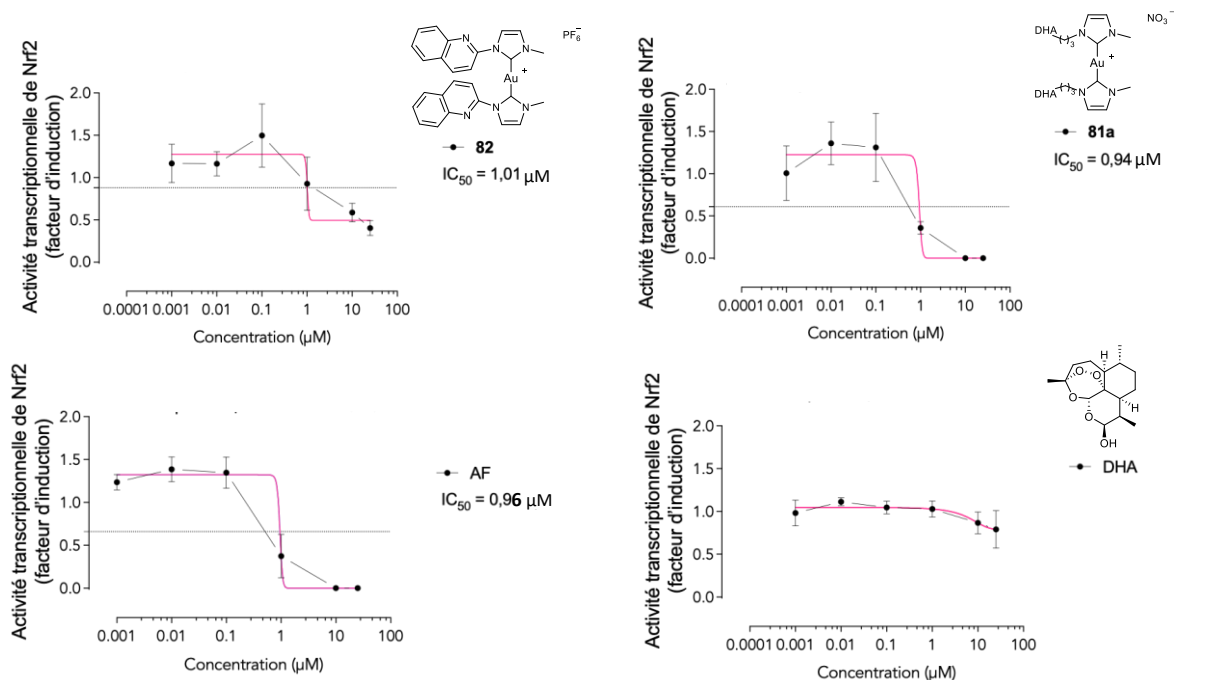


Figure 96 : Activité transcriptionnelle de Nrf2 dans les cellules MCF-7 ARE stimulées par 10 µM de tBHQ et traitées par les références **81a**, **82**, l'AF et la DHA pendant 7h. Les cellules non traitées servent de contrôle. Les résultats sont issus de la moyenne de 3 expériences indépendantes avec écarts types.

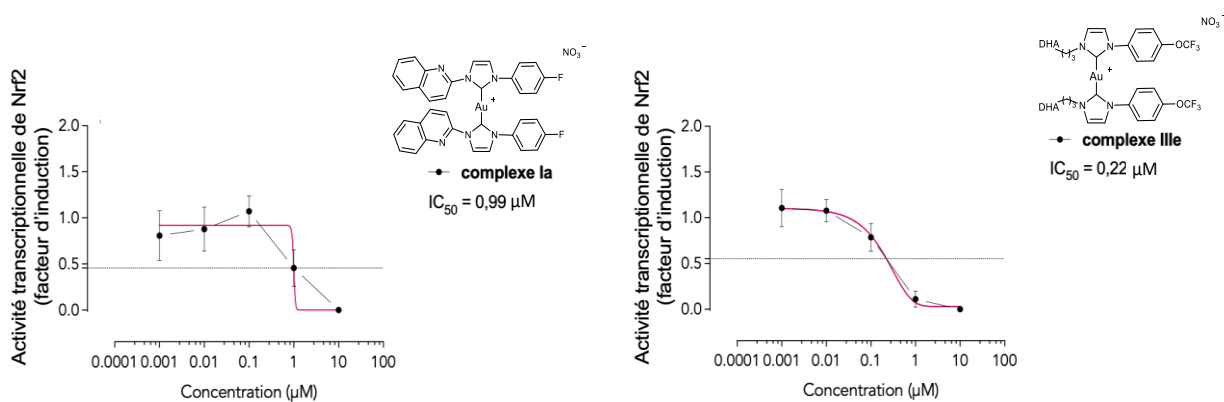


Figure 97 : Activité transcriptionnelle de Nrf2 dans les cellules MCF-7 ARE stimulées par 10 µM de tBHQ et traitées par les **complexes Ia** et **IIIe** pendant 7h. Les cellules non traitées servent de contrôle. Les résultats sont issus de la moyenne de 3 expériences indépendantes avec écarts types.

Ces études d'inhibition devront être réalisées dans le modèle cellulaire HepG2-ARE pour confirmer si le **complexe IIIe** reste le plus actif parmi les complexes d'or(I) étudiés.

En résumé, parmi l'ensemble des complexes synthétisés dans les chapitres 2 et 3, le **complexe Ia** comportant une quinoléine et un groupement *p*-F ainsi que le **complexe IIIe** comportant un dérivé de la DHA et un groupement *p*-OCF₃ sont les plus sélectifs de chacune des deux familles. Ces complexes présentent des GI₅₀ de l'ordre du submicromolaire pour le **complexe Ia** et du nanomolaire pour le **complexe IIIe** sur un panel de lignées tumorales. La corrélation entre la lipophilie et la cytotoxicité est d'avantage observée sur cellules non cancéreuses que sur cellules cancéreuses. Les études mécanistiques ont montré que la mort cellulaire induite par ces complexes est ROS-dépendante et qu'ils inhibent la TrxR1 ainsi que l'activité transcriptionnelle de Nrf2 leur conférant une activité inhibitrice potentiellement multi-cibles.

5. Etudes biologiques *in vitro* des complexes d'Au(I) bis-NHC pour une activité antileishmanienne

Les complexes d'Au(I) NHC ont également d'autres applications biomédicales que le cancer avec leur pouvoir antioxydant, antiviral, antibactérien et antiparasitaire.^{[181],[182],[183]} Dans cette dernière catégorie, ce type de complexe peut être utilisé pour lutter contre le paludisme et la leishmaniose.

La leishmaniose se classe au deuxième rang des maladies parasitaires les plus meurtrières dans le monde derrière le paludisme d'après un classement réalisé en 2013^[184]. Elle fait parti des 21 Maladies Tropicales Négligées (MTN) et a causé 5550 décès parmi les 7550 cas recensés en 2021.^[174] Elle constitue un problème de santé majeur dans les continents les plus infectés : les Amériques, l'Afrique de l'Est, l'Afrique du Nord ainsi que l'Asie de l'Ouest et du Sud-Est mais avec le réchauffement climatique elle s'étend aussi dans le bassin méditerranéen. En 2022, les données de l'OMS indiquent que les leishmanioses, sous leurs différentes formes, touchent près de 12 millions de personnes.^[185] Il existe trois formes cliniques de la maladie : la leishmaniose cutanée (LC) qui est la plus courante, la leishmaniose muco-cutanée (LMC) qui est une forme très invalidante et la leishmaniose viscérale (LV) qui est la forme la plus grave pouvant entraîner la mort de l'individu infecté si elle n'est pas traitée.

La leishmaniose est causée par des parasites protozoaires unicellulaires appartenant au genre *Leishmania* (ordre Kinetoplastida et famille Trypanosomatidae). Ces parasites sont transmis à certains mammifères comme le chien ou l'homme par la piqûre d'une mouche de sable *Phlebotomus* qui joue le rôle de vecteur. Les deux principales espèces de *Leishmania* responsables de la LV qui peuvent être transportées sont *L. infantum* et *L. donovani*.^[186]

Les parasites *Leishmania* présentent deux stades morphologiques majeurs tout au long de leur cycle de vie : les promastigotes flagellés extracellulaires qui sont présents dans le tractus digestif de la mouche de sable et les amastigotes non mobiles à l'intérieur des macrophages de leur hôte.^[187] Le cycle de vie du parasite commence lorsqu'une *Phlebotomus* infectée par *Leishmania* pique un individu lui transmettant le parasite sous sa forme promastigotes métacycliques (infectieux) à travers la peau. Ils vont pouvoir se propager dans le sang du mammifère hôte jusqu'à arriver au niveau des macrophages où il va pouvoir y pénétrer et subir une différenciation par phagocytose en sa forme amastigote intracellulaire. Les parasites vont alors se multiplier à l'intérieur du macrophage jusqu'à les faire exploser et pouvoir infecter d'autres cellules dans les organes tels que la rate, la moelle osseuse et d'autres organes internes.^[188] Une mouche femelle qui viendra à nouveau se nourrir sur cet individu maintenant infectieux, récupérera le parasite sous sa forme amastigotes qui se transformeront en promastigotes dans le tube digestif de *Phlebotomus* pour se diviser puis migreront vers le pharynx et la proboscis pour pouvoir infecter un nouvel individu (Figure 98). Le type d'infection CL ou VL est régi par plusieurs facteurs comme le parasite et l'hôte.^[189]

Le traitement de la leishmaniose n'est pas universel et dépend principalement de la forme de la maladie (cutanée, muqueuse ou viscérale) et de l'espèce du parasite. Aujourd'hui,

il n'existe aucun vaccin humain et seuls des traitements par chimiothérapie sont utilisés (Figure 99).^{[190],[191]}

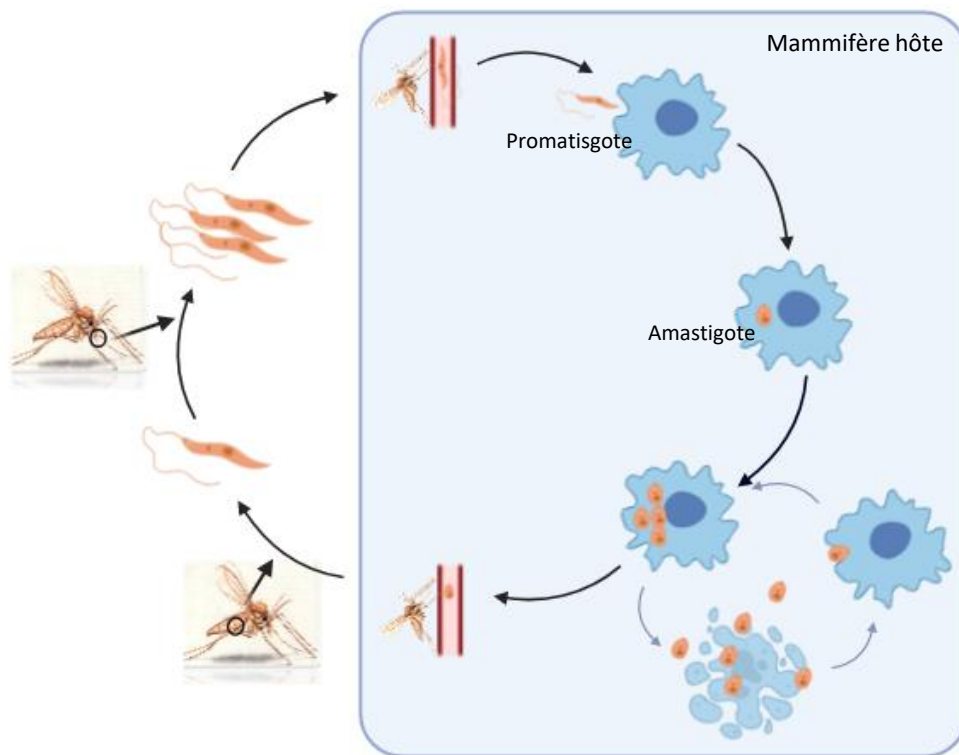


Figure 98 : Cycle de vie du parasite du genre Leishmania.

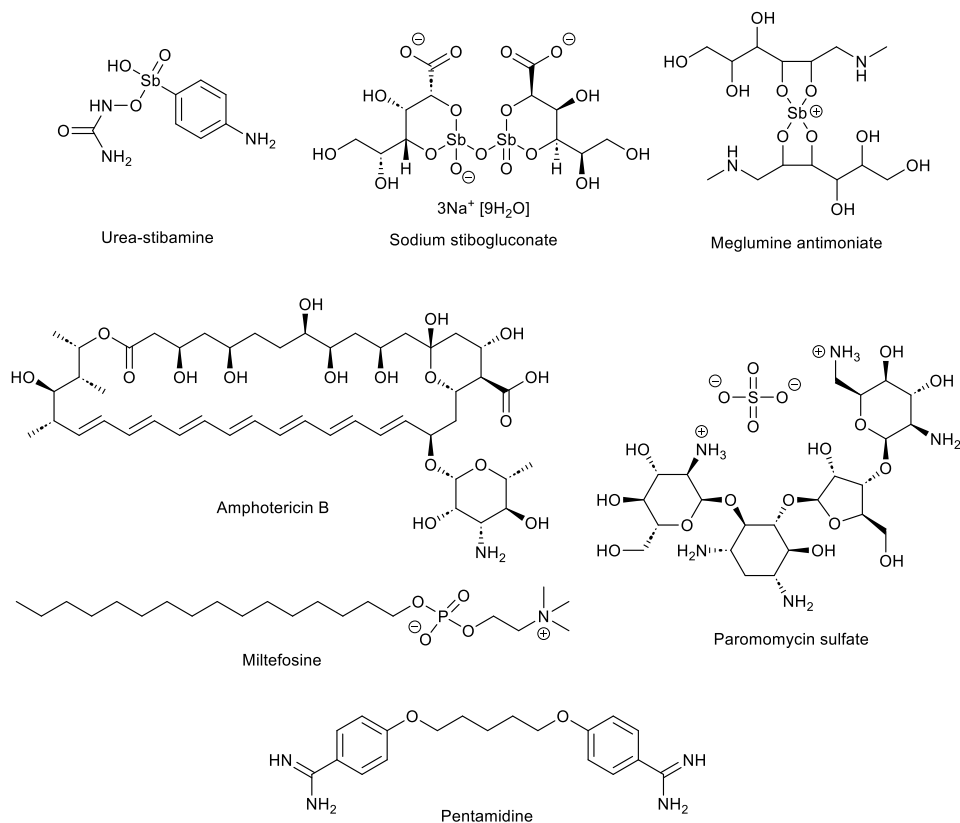


Figure 99 : Différentes molécules utilisées en traitement de la leishmaniose.

De nombreux dérivés de l'antimoine sont utilisés en chimiothérapie et notamment les antimoniaux pentavalents (Sb(V)). L'introduction de l'urée stibamine a été faite dans les années 1920 et continue d'être utilisée en traitement de la LC et de la LV.^[192] Les médicaments antimoniaux pentavalents actuels sont le stibogluconate de sodium (Pentostam®) et l'antimoniote de méglumine (Glucantime®). Cependant ils sont mal tolérés, et peuvent entraîner des effets secondaires graves, comme la pancréatite, la cardiotoxicité, l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité.^[193] Ces complexes sont des promédicaments qui nécessitent une bioactivation pour être réduits en antimoniaux trivalents et cela peut être réalisé par le glutathion dans le cytosole des macrophages au niveau de la cellule hôte mais aussi par la trypanothione dans le parasite. En effet, il a été vérifié par des études *in vivo* que les médicaments antimoniaux inhibent l'enzyme mitochondriale trypanothione réductase (TR) conduisant à une génération de stress oxydatif intracellulaire.^{[194],[195]} Le Sb(III), inhibe cette enzyme avec une valeur de K_i de 1,5 μ M. L'analyse structurale de cet ensemble montre que Sb(III) coordonne les deux cystéines catalytiques redox-actives, Cys 52 et Cys 57, et les Thr 335 et His 461 dans la deuxième sous-unité du dimère qui représente le site actif de cette enzyme mitochondriale.^[196] Il existe également d'autres cibles pour les médicaments antimoniaux tel que le ciblage des protéines à doigt de zinc, l'inhibition de la topoisomérase I de l'ADN, l'inhibition de la glycolyse parasitaire, l'oxydation β des acides gras et l'activation du système immunitaire de l'hôte.^[193]

Le médicament de première ligne qui est le seul pris par voie orale pour le traitement de la LV est la miltéfosine.^[197] Il s'agit d'un analogue de la phosphocholine développée comme agent antinéoplasique pour le traitement des tumeurs cutanées et par la suite utilisé pour le traitement de la leishmaniose. En ce qui concerne le mécanisme d'action de la miltéfosine, elle interfère avec la membrane cellulaire et perturbe la production de signaux.^[198] La miltéfosine inhibe le cytochrome *c* oxydase de la mitochondrie, ce qui induit une dépolarisation de la membrane mitochondriale et entraîne l'apoptose chez les promastigotes de *L. donovani*.^{[199],[200]} Malheureusement des résistances se sont développées pour ce médicament.

En traitement de seconde ligne, la pentamidine est utilisée même si elle présente une forte toxicité et provoque de la cardiotoxicité, de l'hypotension, de la tachycardie et le développement de diabète. De plus l'efficacité du traitement dépend de l'espèce de parasite *Leishmania*. Cette diamidine aromatique agit en affectant la synthèse de l'ADN du parasite et peut aussi interagir avec l'ADN mitochondrial de sorte à diminuer le potentiel de membrane mitochondriale. La pentamidine est également capable d'inhiber des enzymes parasitaires telles que la S-adénosyl-L-méthionine, la topoisomérase mitochondriale, et la nucléoside triphosphate diphosphohydrolase 1.^{[201],[202]}

L'une des molécules utilisées pour le traitement de la leishmaniose est un antibiotique à large spectre. Le sulfate de paromomycine est efficace contre divers parasites protozoaires, y compris *Leishmania* spp. Ce médicament apporte certains effets secondaires tels que l'ototoxicité.^[203] Son mécanisme d'action implique la liaison aux ribosomes cytosoliques et mitochondriaux de manière à interférer avec le démarrage de la synthèse protéique parasitaire et affecter le potentiel de la membrane mitochondriale. Une autre façon d'altérer

la perméabilité membranaire est la modification de la quantité de lipides polaires membranaires qui peut aussi être réalisée de sorte à perturber la fluidité membranaire.^{[204],[205],[206]}

L'amphotéricine B est un agent antifongique et antiprotozoaire macrolide polyène ciblant les stérols, se liant ainsi à l'ergostérol des membranes du parasite *Leishmania*. L'utilisation de cette molécule conduit à une augmentation de la perméabilité de la membrane du parasite, formant des pores aqueux qui induisent un déséquilibre ionique à cet endroit, avec en particulier l'efflux de Fer ionique.^{[207],[208]} De plus, l'amphotéricine B interagit également avec les stérols des membranes des macrophages de l'hôte, limitant l'entrée du parasite dans ces cellules.^[209] Cette molécule est la plus efficace présente sur le marché actuellement mais présente certains inconvénients majeurs comme la néphrotoxicité qu'elle induit en plus d'un coût élevé et des exigences en matière de stockage qui nécessite d'être conservé à froid.^[210]

En conclusion, malgré ces différents traitements disponibles, il existe de nombreux inconvénients comme notamment le mode d'administration, le coût élevé, l'efficacité qui est très dépendante des espèces de *Leishmania* qui deviennent de plus en plus résistantes, et les effets secondaires graves provoqués. Par ce fait il est nécessaire de s'orienter vers d'autres molécules pour pallier à ces problématiques. L'utilisation des complexes organométalliques peut être une direction intéressante puisqu'ils sont utilisés dans diverses applications biomédicales. Les complexes d'or ont également été étudiés pour traiter cette maladie.

Il a bien été décrit dans la partie précédente sur le cancer que la cible principale des complexes d'or est la sélénoprotéine TrxR, qui appartient à la même famille d'enzymes que la lipoamide déshydrogénase, la réductase de l'ion mercure, la GR et la TR.^{[211],[212]} Ainsi, la TrxR peut être trouvée chez les *Plasmodia* sp. mais pas chez les *Leishmania*. Cependant son équivalent, la TR, est présente à la fois chez les parasites kinétoplastiques *Trypanosoma* et *Leishmania*. Ces parasites ont un métabolisme à base de thiol impliquant la trypanothione (N1-N8-bis(glutathionyl)spermidine, T(SH)₂) et la TR pour assurer leur défense antioxydante et maintenir leur équilibre redox intracellulaire. Ces enzymes sont présentes pour assurer le transport des électrons du NADPH aux enzymes peroxyrédoxine 2-Cys (Prx) et glutathion peroxydase de type tryparédoxine (Px) qui sont dépendantes de la trypanothione.^[213] Ces enzymes sont donc essentielles à la survie du parasite et constituent des cibles de médicaments antiparasitaires très intéressantes car elles sont absentes chez l'homme. La GR qui est l'homologue humaine la plus proche de la TR, ne présente que 38 % d'identité de séquence avec la TR. Elles se différencient par des divergences structurales entre les deux substrats : le disulfure de glutathion GSSG et la TS₂. Cette dernière est plus volumineuse et n'est pas chargée de la même manière puisque la fraction spermidine fournit une charge positive, et le GSH est chargé négativement à pH physiologique.

L'enzyme cible est formée de deux monomères identiques de 491 acides aminés et deux sites catalytiques symétriques se trouvant à l'interface de ces deux monomères. C'est à cet endroit que la réduction de la TR se produit (résidus 361 à 488). Le site actif se trouve au niveau des Cys52 et Cys57 pour lesquelles l'or a une forte affinité dû à la présence des atomes de soufre. Deux autres acides aminés appartenant à la même sous-unité sont essentiels dans

le processus catalytique de cette réduction, il s'agit des His461 et Glu466. Ceci explique l'importance de la forme dimérique de la TR pour son bon fonctionnement.^[196] L'AF a été cristallisée avec sa cible et les données cristallographiques montrent que la partie sucre occupe le site de liaison de la trypanothione en faisant des liaisons hydrogènes avec les résidus His461 et Glu466 et l'or se lie aux Cys52 et Cys57, ce qui bloque la liaison du substrat (Figure 100).

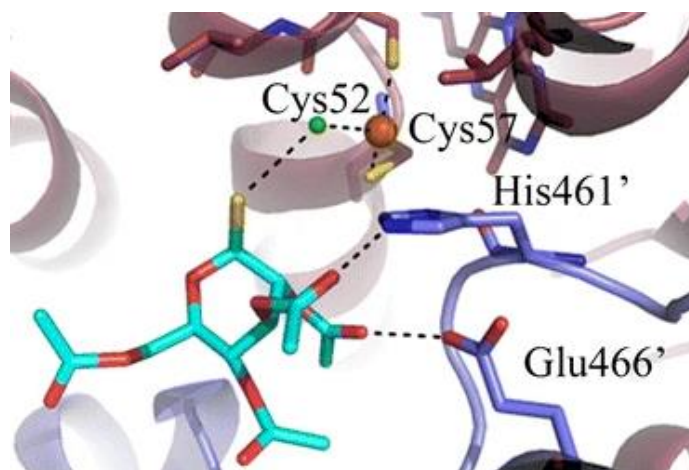


Figure 100 : Interaction de l'AF avec le site actif de la TR.^[214]

Même si la TR est décrite comme étant la cible principale pour les complexes d'or à activité antileishmanienne d'autres enzymes impliquées dans l'homéostasie redox du parasite ont également été découvertes comme la 6-phosphogluconate déshydrogénase (6PGD) qui est un équivalent du NADPH^[215], la réductase du fumarate de dinucléotide d'adénine nicotinamide (NADH) qui assure la conversion du fumarate en succinate chez les parasites^{[216],[217]} et la cystéine protéase (CP) qui contrôle l'invasion tissulaire chez l'hôte, la survie à l'intérieur des macrophages et le contournement du système immunitaire de l'hôte.^{[218],[219],[220]} mais les activités mesurées par l'action de certains complexes sur ces cibles prouvent bien qu'elles ne sont pas les principales.

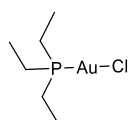
Dans le but de trouver de nouveaux médicaments plus efficaces pour traiter la leishmaniose et pallier à la résistance parasitaire, des complexes d'or ont été étudiés par différentes équipes au fil des années.^{[221],[222],[223],[224],[225],[226]}

Les complexes d'or(I) contenant des phosphines sont reconnus pour leurs activités antibactériennes, antifongiques, antimycobactériennes, antivirales, anti-inflammatoires et antiparasitaires.^{[226],[227],[228]}

En 2012, Ilari et ses collaborateurs ont étudié l'effet antiprolifératif de l'AF et du complexe Au(PEt₃)Cl **96** (Figure 101) sur la forme promastigote extracellulaire de deux espèces du parasite, *L. infantum* et *L. major*. L'AF montre une meilleure activité sur *L. infantum* avec une IC₅₀ de 9,68 μM par rapport à *L. major* avec une IC₅₀ de 15,66 μM. Le complexe **96** présente une activité plus faible pour les deux espèces sans faire de grande différence entre elles (IC₅₀ = 16,59 μM pour *L. infantum* et IC₅₀ = 17,48 μM pour *L. major*). Mais quelques années plus tard Sharlow et ses collaborateurs ont remis en question ces résultats en trouvant une IC₅₀ bien plus faible pour ces deux composés sur la forme promastigote de *L. amazonensis* (IC₅₀ =

0,30 pour l'AF et 0,39 μM pour **96** ce qui est dans la même gamme que la référence amphotéricine B ($\text{IC}_{50} = 0,38 \mu\text{M}$). Ces valeurs semblent plus vraisemblables car même s'il y a une différence entre les différentes espèces étudiées du parasite, les protocoles utilisés pour les tests biologiques sont différents.^[214]

En 2012 également, Baiocco et al. ont étudié l'inhibition de la TR induite par ces deux complexes, et indiquent qu'ils inhibent très fortement cette enzyme pour *L. infantum*, avec des valeurs de K_i de $155 \pm 35 \text{ nM}$ et $18 \pm 7 \text{ nM}$, respectivement pour l'AF et **96**.^[214]

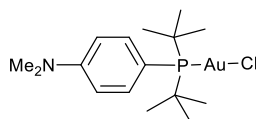


96

Figure 101 : Représentation du complexe 96.

Sharlow et ses co-auteurs ont réalisé des tests *in vivo* avec l'AF sur des souris Balb/c infectées par *L. major* provoquant une leishmaniose cutanée pour en connaître son véritable potentiel. Sharlow *et al.* ont montré que ces souris recevant des injections intrapéritonéales de 1 à 20 mg/kg/jour pendant 10 jours contenant de l'AF avaient une suppression des effets de la maladie tel que le gonflement du coussinet plantaire mais également une forte réduction de la taille des lésions. Ces résultats sont similaires à ceux de l'amphotéricine B liposomale à 12,5 mg/kg/jour, même si l'AF ne permet pas une guérison totale qui a été effective après 84 jours avec l'amphotéricine B.^[229] Ces résultats restent tout de même très encourageants pour l'utilisation de complexes d'or en traitement de cette maladie parasitaire.

Une autre étude impliquant une phosphine dans un complexe d'or(I) avec le ligand $\text{P}(\text{tBu})_2(\text{p}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{Ph})$ **97** (Figure 102) montre que ce complexe est très actif contre la souche *L. major* tout en étant peu cytotoxique pour les cellules hôtes non infectées ($\text{IC}_{50} = 0,06 \mu\text{M}$, $\text{SI} = 243,3$), ce qui est mieux que l'AF ($\text{IC}_{50} = 0,07 \mu\text{M}$, $\text{SI} = 80$) et que **96** ($\text{IC}_{50} = 0,15 \mu\text{M}$, $\text{SI} > 50,7$). Ces valeurs sont largement supérieures à celles de la paromomycine et du stibogluconate de sodium, mais restent inférieures à l'amphotéricine B en ce qui concerne la sélectivité ($\text{SI} > 500$).^[229]



97

Figure 102 : Représentation du complexe 97.

Des complexes contenant des ligands NHC ont aussi été étudiés avec leur avantage d'être facilement modulables au niveau des groupements de part et d'autre des azotes. Ces études concernent principalement des complexes mono-NHC.

Massai *et al.* ont rapporté un complexe avec une très bonne activité de l'ordre du nanomolaire sur la forme amastigote intramacrophagique de *L. infantum*. Le complexe chlorido (1-butyl-3-méthyl-imidazole-2-ylidène) d'or(I) **6** (Figure 103) a une $\text{IC}_{50} < 0,25 \mu\text{M}$, ce

qui est inférieur au médicament de référence miltéfosine ($IC_{50} = 4,76 \mu M$). Les essais de cytotoxicité réalisés sur les macrophages péritonéaux primaires de souris (PMM) et comparés avec les fibroblastes pulmonaires fœtaux humains (MCR-5) ont cependant révélé une faible sélectivité.^[230]

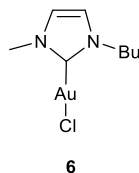


Figure 103 : Représentation du complexe 6.

En 2016 Nolan et ses collaborateurs ont évalué l'activité anti-leishmanienne d'une série de complexes d'or(I) neutres contenant des ligands NHC substitués par des alkyles **16** ou des aryles **11** à **13**, **17** et **98** (Figure 104) sur la forme promastigote de *L. major*. Les activités avec des valeurs d' IC_{50} de 5,36 à 17,25 μM sont plutôt faibles mais dans la gamme du médicament pentamidine avec une $IC_{50} = 14,96 \mu M$ et bien moins actif que la référence amphotéricine B ($IC_{50} = 0,13 \mu M$).^[231]

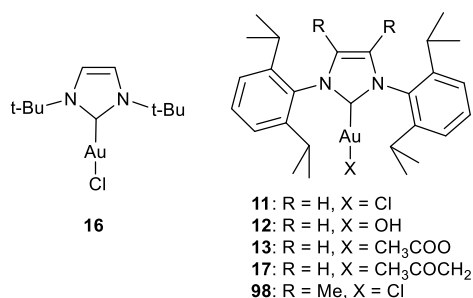


Figure 104 : Représentation des complexes 16, 11 à 13, 17, et 98.

Des dérivés hétérocycliques aromatiques comme la quinoléine, ont montré des activités anti-leishmaniennes égales ou meilleures que celles des médicaments standards.^{[232],[233]} C'est pourquoi ils ont été utilisés comme groupements sur les NHC. Notre équipe a synthétisé de nombreux complexes pour leur potentiel anti-leishmanien. Dans une première étude, un complexe mono-NHC d'or(I) **99a** (Figure 105) a été testé sur les formes promastigotes et amastigotes intramacrophagiques de *L. infantum* et sur la lignée cellulaire de macrophages murins J774A.1 pour déterminer sa sélectivité. **99a** apporte une activité sur les amastigotes de *L. infantum* significativement meilleure que la miltéfosine ($IC_{50} = 0,96 \mu M$ et $IC_{50} = 4,17 \mu M$, respectivement) mais est inférieure à celle de l'amphotéricine B ($IC_{50} = 0,07 \mu M$). La sélectivité du complexe est de 9,84, ce qui est environ 3,8 et 5 fois moins que les deux médicaments de référence.^[234]

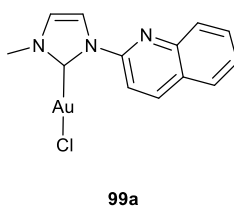


Figure 105 : Représentation du complexe 99a.

Notre équipe s'est ensuite concentrée sur la pharmacomodulation des ligands NHC. En 2018, une série de complexes d'Au(I) mono-NHC contenant pour certains des groupements azotés aliphatiques ou aromatiques **99a** à **104** (Figure 106). Tous les complexes d'or(I) sont actifs contre la forme promastigote de *L. infantum* sauf le complexe **100** avec pour ligand le 1-(benzyl)-3-[2-(morpholine-4-yl)ethyl]-1*H*-imidazol-3-ium chloride hydrochloride ($IC_{50} = 57,03 \mu M$). Les autres ont des valeurs d' IC_{50} comprises entre 2,52 et 11,16 μM , ce qui les rend plus efficaces que la miltéfosine avec une IC_{50} de 20,46 μM . Malheureusement ils ne sont pas plus sélectifs que celle-ci ni que la pentamidine avec des SI inférieures à 2,3. De plus ces valeurs montrent que ces complexes sont bien moins efficaces que le médicament de référence amphotéricine B ($IC_{50} = 0,04 \mu M$, SI = 34,47). Sur la forme amastigote axénique, cinq de ces complexes sont actifs avec des IC_{50} comprises entre 0,19 et 2,17, hormis le complexe **100** ($IC_{50} = 11,07 \mu M$). Cependant ils ne sont pas aussi actifs que l'amphotéricine B ($IC_{50} = 0,05 \mu M$). De plus, cinq de ces complexes se sont montrés plus sélectifs avec des valeurs de SI dans l'intervalle 9,14 à 40,29. Le complexe le plus lipophile de la série, le **99c**, est celui qui a donné la sélectivité la plus faible et le moins lipophile celle la plus forte. Le hit de cette série est le complexe **101** avec un mésityle et un benzyle sur le NHC avec des valeurs qui se rapprochent des médicaments de référence ($IC_{50} = 190 \text{ nM}$, SI = 40,29 pour **101** et SI = 24,11, 0,43 et 71,78 μM pour l'amphotéricine B, la pentamidine et la miltéfosine, respectivement).^[235]

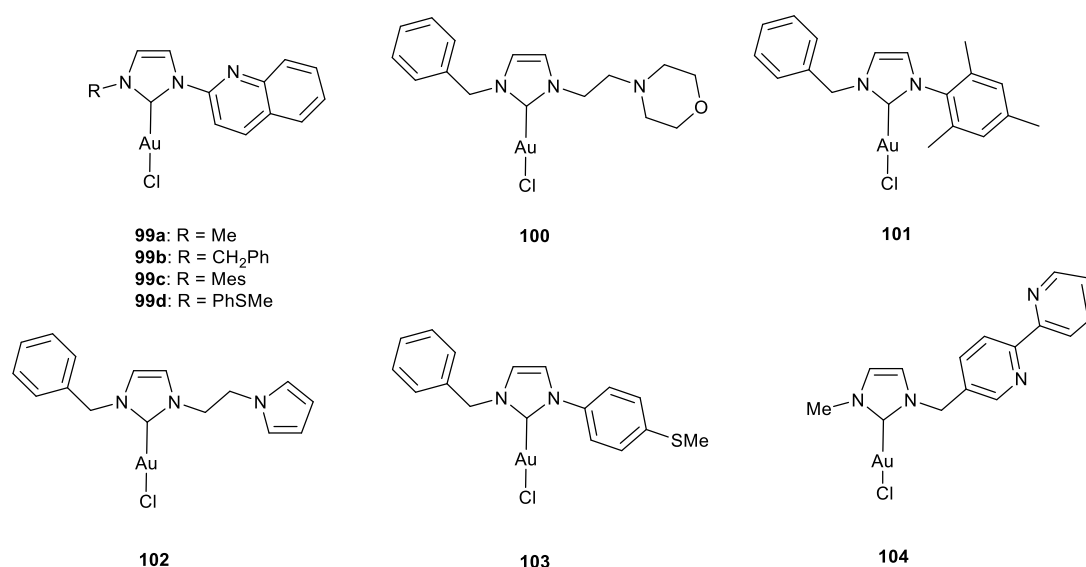
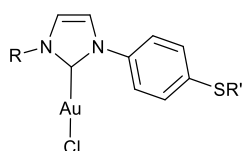


Figure 106 : Représentation des complexes **99a** à **99d** et de **100** à **104**.

Au vu de ces résultats prometteurs, notre équipe a synthétisé et testé deux autres séries de complexes contenant des groupements soufrés **105a** à **105c** et **106a** à **106c** (Figure 107) sur les amastigotes axéniques de *L. infantum*. Les complexes qui ont donné les résultats les moins encourageants sont ceux comportant un groupement SO₂Me avec des IC_{50} de 9,84 μM pour le **105a** et 9,33 μM pour le **106a**. Les autres complexes ont des IC_{50} dans la gamme du faible micromolaire et sub-micromolaire entre 0,15 et 1,3 μM , dont trois avec des valeurs de SI supérieures à 46. Entre le groupement isopropyle et benzyle c'est le premier qui apporte les meilleures activités et sélectivités et cela peut être relié à leur plus grande lipophilie et son

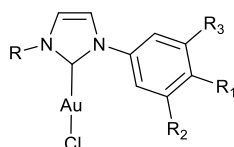
encombrement stérique. Le complexe **106c** est le meilleur de cette série avec une IC_{50} de 0,15 μ M et un SI de 108,27 lui permettant de se situer entre les médicaments de référence miltéfosine et amphotéricine B. De plus dans cette série l'AF a été utilisé comme référence contenant un atome d'or et elle a donné la meilleure valeur d' IC_{50} avec 0,07 μ M mais s'est avérée être plus toxique contre THP-1 (SI = 37,71) que les complexes et médicaments de référence.^[2]



105a: R = Bn, SR' = SO ₂ Me	106a: R = iPr, SR' = SO ₂ Me
105b: R = Bn, SR' = SBn	106b: R = iPr, SR' = SBn
105c: R = Bn, SR' = SCF ₃	106c: R = iPr, SR' = SCF ₃

Figure 107 : Représentation des complexes **105a** à **105c** et de **106a** à **106c**.

La fluorination est décrite dans la littérature comme une possibilité d'augmenter la lipophilie et celle-ci peut se faire par l'introduction de groupements fluorés avec des groupements tels que CF₃, SCF₃ ou OCF₃. Notre équipe a donc utilisé ces groupements dans une série de complexes d'or(I) neutre **107a** à **109e** (Figure 108). Ils ont été évalués sur la forme amastigote axénique de *L. infantum* et comparés aux médicaments anti-leishmaniens de référence ainsi que le candidat médicament fexinidazole contenant un atome de soufre. Tous les complexes ont montré une très forte activité avec une IC_{50} moyenne de 0,26 μ M les rendant plus actifs que la pentamidine (IC_{50} = 10,54 μ M), la miltéfosine (IC_{50} = 0,71 μ M), et le fexinidazole (IC_{50} = 3,4 μ M). Les meilleures activités de la série benzyle ont été obtenues pour le complexe avec un groupement p-F **107a** (IC_{50} = 0,25 μ M) et dans la série isopropyle avec un p-OCF₃ **108d** (IC_{50} = 0,13 μ M) sans corrélation structure-activité. La famille quinoléine est celle donnant en tout point les meilleurs résultats (IC_{50} = 0,09-0,19 μ M), avec certains de ces complexes ayant une activité proche de celle de la référence amphotéricine B (IC_{50} de 0,075 μ M). En effet, la sélectivité des complexes est élevée avec des SI compris entre 47,09 et 474,17 et c'est le complexe **109a** qui donne ce plus grand indice de sélectivité. Les groupements aromatiques semblent donc donner les meilleurs résultats grâce à leur lipophilie plus élevée.^[127]



107a: R = Bn, R ₁ = F, R ₂ = R ₃ = H	108a: R = iPr, R ₁ = F, R ₂ = R ₃ = H	109a: R = quinolinylyl, R ₁ = F, R ₂ = R ₃ = H
107b: R = Bn, R ₁ = H, R ₂ = R ₃ = CF ₃	108b: R = iPr, R ₁ = H, R ₂ = R ₃ = CF ₃	109b: R = quinolinylyl, R ₁ = H, R ₂ = R ₃ = CF ₃
107c: R = Bn, R ₁ = R ₂ = H, R ₃ = OCF ₃	108c: R = iPr, R ₁ = R ₂ = H, R ₃ = OCF ₃	109c: R = quinolinylyl, R ₁ = R ₂ = H, R ₃ = OCF ₃
107d: R = Bn, R ₁ = OCF ₃ , R ₂ = R ₃ = H	108d: R = iPr, R ₁ = OCF ₃ , R ₂ = R ₃ = H	109d: R = quinolinylyl, R ₁ = OCF ₃ , R ₂ = R ₃ = H
107e: R = Bn, R ₁ = CF ₃ , R ₂ = R ₃ = H	108e: R = iPr, R ₁ = CF ₃ , R ₂ = R ₃ = H	109e: R = quinolinylyl, R ₁ = CF ₃ , R ₂ = R ₃ = H

Figure 108 : Représentation des complexes **107a** à **107e**, de **108a** à **108e** et de **109a** à **109e**.

Notre équipe a également travaillé sur des complexes bis-NHC d'or(I) cationiques comportant des quinoléines **82**, **74a** et **74b** ou une bipyridine **75** (Figure 109). L'ensemble de

ces complexes a été testé sur les formes promastigotes et amastigotes intramacrophagiques de *L. infantum* et sur les macrophages murins J774A.1 pour leur sélectivité. Sur la forme promastigote, les complexes comportant des quinoléines se sont montrés plus actifs avec des IC₅₀ entre 0,39 et 0,43 μM contrairement à **75** avec une IC₅₀ de 1,86 μM mais le complexe **74a** est celui qui donne le moins de sélectivité. Les deux autres complexes **82** et **74b** ont été testés sur la forme amastigote et leur activité reste similaires (IC₅₀ = 0,24 à 0,40 μM) de même que leur sélectivité (SI = 5,19 et 5,45). Ces résultats d'activité sont meilleurs pour les trois complexes cationiques que leurs analogues neutres mais leur indice de sélectivité sur la forme amastigote reste bien inférieur à ce qui est obtenu avec les analogues des complexes neutres.^{[234],[235]}

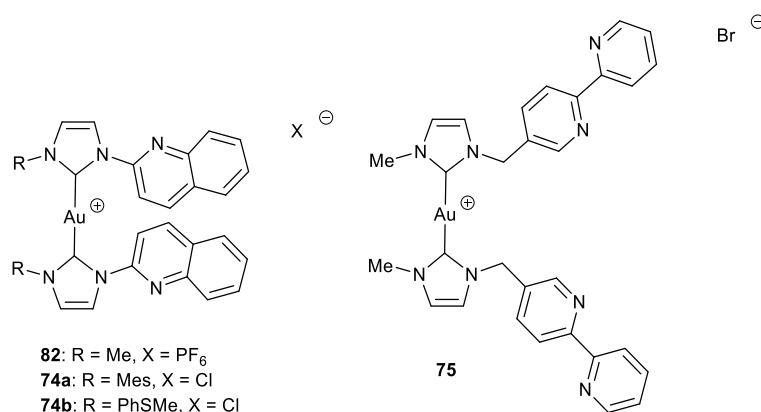


Figure 109 : Représentation des complexes **82**, **74a**, **74b** et **75**.

D'autres équipes ont également travaillé sur des complexes cationiques anti-leishmanniens. Minori et ses co-auteurs ont utilisé des complexes avec un triméthylxanthine ylidène **110a** et **110b** (Figure 110) sur la forme promastigote de deux différentes espèces du parasite, *L. amazonensis* et *L. braziliensis* et sur la lignée cellulaire BMDM pour connaître leur sélectivité. Pour les deux espèces c'est le complexe **110b** qui donne les valeurs d'IC₅₀ les plus basses aux alentours de 4 μM. De plus il ne montre aucune toxicité dans les macrophages hôtes (SI > 23,5) ce qui permet de bien cibler le parasite. Ce complexe a également été évalué sur la forme amastigote intramacrophagique de *L. amazonensis* présentant une bonne activité.^[237]

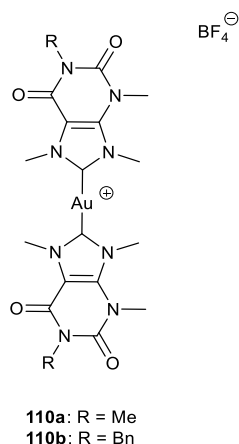


Figure 110 : Représentation des complexes **110a** à **110b**.

Biersack et ses collaborateurs ont décrit la synthèse et l'évaluation anti-leishmanienne de complexes d'Au(I) bis-NHC avec des ligands ferrocènes **111a** à **113c** (Figure 111) sur les formes promastigotes et amastigotes de *L. major*. Tous les complexes cationiques d'Au(I) bis-NHC testés sur la forme promastigote ont donné des valeurs d'IC₅₀ intéressantes dans la gamme du nanomolaire (IC₅₀ = 0,23-0,45 μM) mais ne sont pas plus actifs que leurs analogues neutres (sauf le complexe **113c** qui donne la plus haute valeur d'IC₅₀). Les valeurs des IC₅₀ des complexes **112a** à **113b** sont comprises entre 0,022 et 0,32 μM. Par contre, sur la forme amastigote cette tendance s'inverse avec des IC₅₀ entre 0,11 et 0,98 μM pour les complexes bis-NHC et 1,78 à 2,43 μM pour les complexes mono-NHC. Pour savoir si le ferrocène avait un réel impact sur l'activité de ces complexes, un analogue du complexe **113b** sans ce groupement ferrocène, le complexe **114** (Figure 111), a été testé sur les deux formes du parasite et montre des résultats analogues (IC₅₀ = 0,032 μM sur les promastigotes et IC₅₀ = 0,50 μM sur les amastigotes). Ceci indique bien que l'activité anti-leishmanienne de ces complexes hétérobimétalliques n'est pas augmentée par la présence de ferrocène.^{[238],[239]}

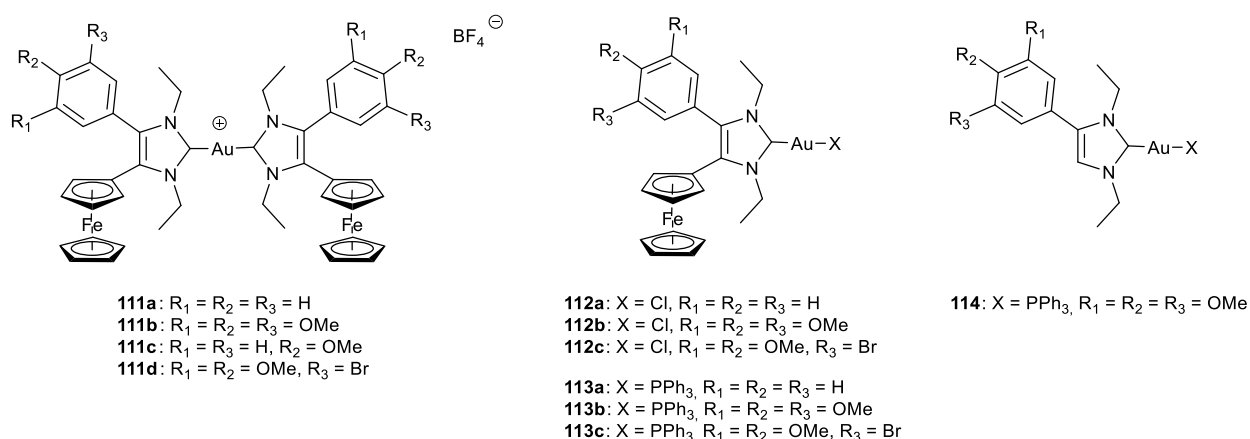


Figure 111 : Représentation des complexes **111a** à **111d**, **112a** à **112c**, **113a** à **113c** et **114**.

Il est difficile de faire de véritables comparaisons entre ces travaux car les études ne sont pas toujours faites sur la même espèce de parasite, sous leur forme promastigote ou amastigote et pour cette dernière dans des conditions axéniques ou intramacrophagiques. Cependant, avec tous ces exemples et études de relation structure-activité, il ressort que le caractère lipophile est crucial pour une activité antiplasmodiale élevée et une bonne sélectivité. Dans ce contexte, les complexes d'Au(I) bis-NHC avec des ligands NHC fluorés pourraient apporter des résultats intéressants.

5.1. Cytotoxicité et sélectivité sur modèle amastigote axénique de *L. Infantum*

L'activité et la sélectivité antileishmanienne *in vitro* de 20 complexes cationiques d'or(I) bis-NHC (**complexes Ia-IVa**, **Ib-IIIb**, **Ic-IVc**, **Id-IVd**, **Ie-Ve**) ont été étudiées en collaboration avec le Pr. Alexis Valentin et Sandra Bougeade-Delmas du laboratoire PharmaDev IRD. Elles ont été comparées avec celles de deux complexes neutres d'or(I)

analogues **109a** et **109d** (Figure 112), ayant donné les meilleures activités et sélectivités d'après les travaux antérieurs de l'équipe^[127], et l'amphotéricine B qui est actuellement la molécule la plus efficace sur le marché. Dans un premier temps, les IC₅₀ de nos complexes ont été mesurés sur la forme amastigote axénique des parasites *L. Infantum*. Les valeurs des concentrations cytotoxiques CC₅₀ ont également été mesurées sur les cellules monocytaires humaines Thp1 différenciées en macrophages pour déterminer la sélectivité des complexes (Tableau 14).

		<i>L.infantum</i> amastigotes axéniques IC ₅₀ μM ^a	Thp1 CC ₅₀ μM ^a	Indice de sélectivité (IS) CC ₅₀ /IC ₅₀
quinoléine	complexe Ia	0,067	2,459	37,01
	complexe IIa	0,031	2,883	93,22
	complexe IIIa	0,013	2,135	155,25
	complexe IVa	0,019	2,014	106,55
pyridine	complexe Ib	0,214	6,699	31,33
	complexe IIb	0,068	4,481	65,85
	complexe IIIb	0,054	3,056	56,93
éthylpyrrole	complexe Ic	0,872	13,252	15,20
	complexe IIc	1,839	9,947	5,41
	complexe IIIc	0,530	5,723	10,79
	complexe IVc	0,509	4,920	9,67
benzyle	complexe Id	0,055	3,224	59,12
	complexe IIId	0,110	4,561	41,37
	complexe IIIId	0,038	2,415	63,23
	complexe IVd	0,113	1,990	17,48
β C ₃ -DHA	complexe Ie	0,046	5,920	43,02
	complexe IIe	0,030	0,876	29,41
	complexe IIIe	0,027	0,899	33,15
	complexe IVe	0,023	0,618	26,08
	complexe Ve	0,050	1,058	21,18
amphotéricine B ^b		0,068	4,523	66,00
quinoléine+p-F	109a ^c	0,115	53,015	474,17
quinoléine+p-OCF ₃	109d ^c	0,102	13,390	136,42

I = p-F II = p-CF₃ III = p-OCF₃ IV = m-OCF₃ V = bis-CF₃

^a Moyenne de trois expériences indépendantes.

^b L'amphotéricine B a été utilisée comme médicament antileishmanien de référence.

^c Les complexes neutre **109a** et **109d** ont été testés pour comparaison.

Tableau 14 : Activité et sélectivité antileishmanienne *in vitro* des complexes Ia-IVa, Ib-IIIb, Ic-IVc, Id-IVd et Ie-Ve après traitement de 48h sur la forme amastigote axénique du parasite *L. Infantum*.

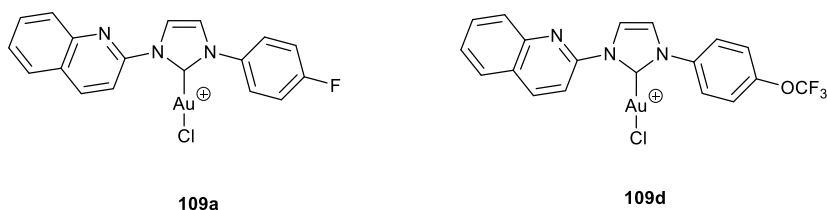


Figure 112 : Représentation des complexes **109a** et **109d**.

Tous les complexes sont très actifs, excepté le complexe **Ic** (1,839 μM), avec des valeurs de IC_{50} comprises entre 19 nM et 0,872 μM et plus de la moitié sont inférieures aux IC_{50} des deux complexes neutres. L'activité des complexes augmente dans l'ordre des séries pyrrole < pyridine < benzyle < C₃-DHA < quinoléine avec des moyennes de IC_{50} de 0,938, 0,112, 0,079, 0,035 et 0,033 μM , respectivement. De plus, l'activité des complexes suit une tendance selon leur groupement fluoré du moins actif au plus actif selon l'ordre suivant : *p*-CF₃ < *p*-F < *m*-OCF₃ < *p*-OCF₃ avec des moyennes de IC_{50} de 0,416, 0,251, 0,166 et 0,132 μM , respectivement. Le **complexe Ve** n'est pas inclus dans cette comparaison puisqu'il est le seul à contenir un groupement bis-CF₃. 13 complexes parmi les séries quinoléine, benzyle et C₃-DHA ont des IC_{50} inférieures ou égales à l'amphotéricine B. Ces complexes ont des valeurs de log P plus élevées que les séries pyridine et éthyle pyrrole. 6 de ces 13 complexes ont des IC_{50} relativement faibles comprises entre 13 nM et 31 nM, et sont plus actifs que toutes les autres molécules étudiées, il s'agit des **complexes Ila, Ile, IIIa, IIIe, IVa et IVe**. En ce qui concerne la relation structure-activité, il ressort que le caractère lipophile est important pour une activité antileishmaniale élevée.

La sélectivité des complexes est comprise entre 5,41 et 155,25. De plus, les indices de sélectivité (IS) des **complexes Ila, Iib, IIIa, IIIe et IVa** varient de 63,23 à 155,25, ce qui est dans la gamme ou supérieur à l'indice de sélectivité de la molécule référence commerciale (IS = 66) et le **complexe IIIa** a un IS supérieur au complexes neutre **109d** (IS = 136,42).

Globalement, les complexes cationiques s'avèrent être très actifs mais moins sélectifs que leurs analogues neutres fluorés. Les complexes de la série quinoléine et en particulier les **complexes Ila, IIIa et IVa** sont donc les plus actifs et sélectifs parmi l'ensemble des complexes étudiés. Parmi eux, le **complexe IIIa** est plus actif que l'amphotéricine B et que le complexe analogue neutre et, est aussi sélectif que ce dernier ce qui en fait un candidat intéressant pour passer des tests *in-vitro* sur un autre modèle parasitaire de *L. Infantum*.

5.2. Cytotoxicité et sélectivité sur modèle amastigote intramacrophagique de *L. Infantum*

Dans un second temps, la toxicité du complexe le plus sélectif de la série C₃-DHA et des deux complexes les plus sélectifs comportant une quinoléine, les **complexes Ie, IIIa et IVa** a été mesurée sur la forme intra-macrophagique des amastigotes pour confirmer leur potentiel sur ce modèle plus représentatif de l'infection parasitaire. Les valeurs des IC_{50} ont été calculées par une mesure de luminescence après une incubation de 120h des parasites traités avec les différents composés. Les indices de sélectivités ont été calculés par rapports aux CC_{50} mesurés précédemment sur les cellules différenciées Thp1. Les résultats sont présentés dans le Tableau 15.

		<i>L.infantum</i> amastigotes intramacrophagiques IC ₅₀ μM	Thp1 CC ₅₀ μM	Indice de sélectivité (IS) CC ₅₀ /IC ₅₀	
β C ₃ -DHA + <i>p</i> -F quinoléine + <i>p</i> -OCF ₃ quinoléine + <i>m</i> -OCF ₃	complexe Ie	0,625	5,920	9,47	Complexes cationiques
	complexe IIIa	0,065	2,135	32,85	
	complexe IVa	0,110	2,014	18,31	
		auranofine ^a	/	/	
		amphotéricine B ^b	4,523	94,23	
quinoléine + <i>p</i> -F quinoléine + <i>p</i> -OCF ₃	109a ^c	1,361	53,015	38,95	Complexes neutres
	109d ^c	0,851	13,390	15,73	

^a L'auranofine a été utilisée comme molécule d'or de référence.

^b L'amphotéricine B a été utilisée comme médicament antileishmanien de référence.

^c Les complexes neutre **109a** et **109d** ont été testés pour comparaison.

Tableau 15 : Activité et sélectivité antileishmanienne *in vitro* des complexes Ie, IIIa et IVa après traitement de 120h sur la forme amastigote intra-macrophagique du parasite *L. Infantum*.

Sur ce modèle, les complexes cationiques sont également plus actifs que les complexes neutres avec de IC₅₀ comprises entre 0,065 et 0,625 μM et entre 0,851 et 1,361 μM, respectivement. La comparaison avec l'auranofine, utilisée comme référence à base d'or(I), indique que l'ensemble des complexes cationiques et neutres sont plus actifs que cette molécule dont l'IC₅₀ est de 2,786 μM. Cependant, tous ces complexes ont des IC₅₀ plus élevées que celle de l'amphotéricine B (IC₅₀ = 0,048 μM), seul le **complexe IIIa** a une activité proche de celle de l'amphotéricine B.

Les complexes cationiques ont des sélectivités similaires à celles des complexes neutres hormis le **complexe Ie** dont la sélectivité est moins élevée. Cependant aucun des deux types de complexe n'atteint la sélectivité de l'amphotéricine B avec son indice de sélectivité de 94,23.

6. Conclusion et perspectives

Dans le cadre de ces travaux, deux familles de nouveaux complexes d'or(I) cationiques à ligands bis carbène *N*-hétérocyclique (NHC) ont été synthétisées, caractérisées et évaluées pour leurs propriétés biologiques, notamment anticancéreuses et antiparasitaires.

La première famille est constituée de 14 complexes (**complexes Ia-IVd**) présentant un ligand NHC substitué par un groupement aromatique fluoré et un substituant variable (quinoléine, pyridine, pyrrole ou benzyle). La formation des complexes à partir des sels d'imidazolium a été réalisée via deux approches : métallation directe ou transmétallation via un complexe d'argent. Les rendements obtenus sont globalement satisfaisants, bien que variables : de 11 % à 95 % par transmétallation et de 25 % à 86 % pour la métallation directe. Par ailleurs, certains sels d'imidazolium et complexes d'or(I) ont été synthétisés par mécanochimie, qui constitue une voie alternative plus verte, permettant de réduire l'utilisation de solvants organiques et de réduire significativement les temps de réaction. En effet, par voie classique la synthèse des sels d'imidazoliums contenant un groupement benzyle se fait en 48h avec des rendements compris entre 82 et 88 % tandis que celle par mécanochimie se fait en 3h avec des rendements plus modérés, variant de 13 à 60 %. Ces rendements diffèrent selon les groupements fluorés, l'appareil et la fréquence ou vitesse de rotation utilisés. La technique de « aging » a permis de doubler le taux de conversion des sels d'imidazoliums formés après 10 jours, atteignant les 90% pour le proligand **IVd**. De plus, les **complexes Ia** et **Id** ont été synthétisés par transmétallation en 1h30 avec des rendements de 34 et 84 %, respectivement. Ceux-ci sont plus élevés que ceux obtenus par chimie classique en trois jours, où seul le **complexe Id** a été obtenu avec un rendement de 64 %. Le **complexe Id** a également été synthétisé par métallation directe avec un rendement de 73 %, identique à celui obtenu par chimie classique mais dans des temps drastiquement plus courts. Les complexes de cette première famille ont été caractérisés par RMN (^1H , ^{13}C , ^{19}F), spectrométrie de masse, et diffraction des rayons X pour 13 d'entre eux. Les Logs P obtenus varient entre -0,4 et 2,6 avec une plus forte lipophilie pour les complexes de la série comportant une quinoléine (Logs P compris entre 1,1 et 2,6) et une plus faible lipophilie pour la série comportant un éthylpyrrole (Logs P compris entre -0,04 et 0,8).

La deuxième famille comprend 6 complexes hybrides (**complexes Ie-Ve** et **complexe Ie'**) combinant un ligand NHC fluoré avec un motif dérivé de la dihydroartémisinine (DHA). Ces complexes ont été synthétisés par transmétallation avec des rendements modérés à bons allant de 40 % à 85 %. Leur caractérisation a également été menée par RMN (^1H , ^{13}C , ^{19}F), spectrométrie de masse, et diffraction des rayons X pour un proligand. Les Logs P obtenus varient entre 0,39 et 1,40 avec une plus forte lipophilie pour les complexes de la série comportant une quinoléine (Logs P compris entre 1,1 et 2,6).

L'évaluation biologique *in vitro* antiproliférative a été réalisée sur six lignées cellulaires cancéreuses humaines (A549 du poumon, MCF-7 du sein, T24 de la vessie, HeLa du col de l'utérus, PC-3 de la prostate et U2-OS d'ostéosarcome) et trois lignées cellulaires non cancéreuses murines ou humaines (NIH3T3 de fibroblastes, MC3T3 de préostéoblastes et HMEC-1 de cellules endothéliales). Ces études ont révélé que les deux familles de complexes

présentent une activité cytotoxique élevée sur ces lignées cancéreuses, avec des IC₅₀ de l'ordre de sub-micromolaire pour la première famille et du nanomolaire pour la seconde. Ces activités surpassent celle de la référence auranofine et sont équivalentes à celle de leurs analogues non fluorés précédemment étudiés dans l'équipe. Toutefois, ces complexes fluorés montrent aussi une cytotoxicité notable sur les cellules non cancéreuses, probablement liée à leur lipophilie accrue avec les groupements fluorés. Les études mécanistiques préliminaires menées sur les complexes les plus sélectifs de chaque famille, les **complexes Ia** et **IIle**, ont mis en évidence une voie de mort cellulaire dépendante des ROS pour les lignées A549 et U2-OS, une inhibition modérée de la thiorédoxine réductase (TrxR1) qui est une cible commune aux complexes d'or(I) et l'inhibition de l'activité transcriptionnelle du facteur de transcription Nrf2.

De plus, ces complexes ont été évalués pour leur activité antiparasitaire contre *Leishmania infantum*. Des IC₅₀ dans l'échelle du submicromolaire et principalement du nanomolaire ont été obtenus sur les modèles axéniques et intramacrophagiques. L'activité ne suit pas strictement la tendance de la lipophilie. L'activité des complexes cationiques fluorés est supérieure à celle des complexes neutres fluorés précédemment étudiés dans l'équipe, et pour 13 d'entre eux est supérieure ou égale à la référence clinique, l'amphotéricine B. Le **complexe IIIa** s'est notamment distingué par une activité remarquable, plus forte que les complexes neutres sur le modèle intramacrophagique tout en affichant une sélectivité équivalente, et une activité dans la même gamme que l'amphotéricine B, ce qui en fait un candidat médicament prometteur.

De façon générale, le développement et l'optimisation de la synthèse des proligands et des complexes de la première famille par mécanochimie serait souhaitable afin d'améliorer les rendements, diminuer les étapes de purification et réduire les temps de réaction. La synthèse des proligands contenant un éthylpyrrole avec les différents groupements fluorés doit être réalisée pour confirmer que la synthèse des sels d'imidazoliums avec un bras alkyle est plus accessible par mécanochimie que celle des diaryles. La technique de « aging » donnant des résultats préliminaires encourageants avec les sels d'imidazoliums pourrait être utilisée sur les complexes pour augmenter leurs rendements. Pour la complexation par métallation directe, il pourrait être bénéfique d'augmenter le temps de réaction de l'étape de déprotonation qui est crucial. Cela pourrait améliorer la formation des complexes d'or(I) bis-NHC et diminuer les étapes de purification. Les réactions de complexations pourraient également se faire en une seule étape plutôt que deux étapes successives.

Pour les études biologiques, le mécanisme d'action des **complexes Ia** et **IIle** sur les cellules cancéreuses nécessite d'être approfondi avec des études d'absorption cellulaire pour vérifier l'accumulation et la vitesse d'accumulation des complexes comportant des groupements fluorés dans les cellules. Ce paramètre peut donner des indications sur la toxicité que les complexes fluorés induisent sur les lignées cellulaires non cancéreuses. En effet, si leur accumulation est plus élevée dans un modèle cellulaire non cancéreux que dans un modèle cancéreux, la toxicité sera plus élevée. De plus, l'engagement des complexes dans les différentes voies de mort doit être étudié par des tests de luminescence mesurant l'exposition

de la phosphatidylsérine sur la couche externe des membranes cellulaires pour l'apoptose et de fluorescence mesurant la perte d'intégrité membranaire pour la nécrose. L'induction de l'apoptose peut également être déduite par western blot avec la détection des caspases 3 et 7 impliquées dans cette voie. L'analyse par cytométrie en flux de la teneur en hydroperoxyde lipidique dans les cellules peut représenter un marqueur important de la ferroptose. La vérification par microscope de formation de tubes par des cellules endothéliales primaires telles que les cellules HUVEC, qui sont des cellules endothéliales de veines ombilicales humaines, est un indicateur de l'angiogenèse. Parmi les autres études mécanistiques à réaliser, il y a la vérification par western blot que l'inhibition de la TrxR par nos complexes cationiques est majoritaire sur son isoforme présente dans la mitochondrie, et l'exploration de cibles supplémentaires connues des complexes d'or tel que la glutathion réductase, la glutathion peroxydase et la glutathion S-transférase qui sont des protéines régulatrices de ROS. Il y a aussi la thymidine phosphorylase et les protéines tyrosine phosphatase qui sont impliquées dans la croissance des cellules, la β -glucuronidase qui participe à l'excrétion rapide du traitement, le système G-quadruplexe et l'intercalation des systèmes aromatiques avec l'ADN, la calréticuline qui impact l'immunogénicité des cellules lorsqu'elle subit une translocation.

Le **complexe IIIa**, prometteur sur les modèles *in vitro* de la leishmaniose, devrait être évalué *in vivo* sur modèle murin pour confirmer son activité thérapeutique et sa sélectivité, en comparaison directe avec l'amphotéricine B. Des études mécanistiques ciblées sur ce complexe contribueraient à élucider les voies de mort parasite qu'il induit. Parmi ces études il y a l'impact sur l'homéostasie rédox avec la mesure et détermination des ROS accumulés sur les amastigotes de *L. Infantum* et les différentes cibles rédox du complexe d'or(I) impliquées dont la trypanothione réductase. Pour l'étude de la signalisation des macrophages, il est possible de caractériser les effets immunomodulateurs des complexes d'or(I) sur les fonctions des macrophages, mesurer la restauration des réponses pro-inflammatoires et identifier les voies de signalisation impliquées comme l'apoptose, l'autophagie ou un impact sur l'activité de Nrf2. Enfin, pour l'étude du métabolisme parasite, des recherches sur l'identification des voies métaboliques majeures altérées et des mesures de biodisponibilité peuvent aider à mieux comprendre le mécanisme d'action du complexe.

Ces travaux apportent une contribution significative à la chimie des complexes d'or(I) à ligands NHC fluorés et à leur valorisation en tant qu'agents antitumoraux et antiparasitaires. La poursuite des investigations proposées permettra de mieux comprendre le potentiel pharmacologique de ces complexes et de favoriser leur développement vers une application thérapeutique concrète pour la leishmaniose et vers une nouvelle pharmacomodulation pour le cancer incluant des vecteurs spécifiques comme l'antigène membranaire prostatique spécifique (PSMA) pour une action plus ciblée et une meilleure sélectivité. Par la suite, une autre pharmacomodulation pour une application pour la leishmaniose pourrait être réalisée en remplaçant la quinoléine par la 8-aminoquinoline dont certains dérivés ont montré des activités intéressantes dans la littérature comme la sitamaquine et la tafénoquine.

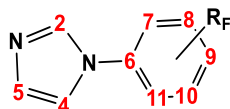
Partie expérimentale

Informations générales

All complexation reactions were performed under an inert atmosphere of dry argon by using standard vacuum line and Schlenk tube technique. All reagents were used as received from commercial suppliers. 1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-imidazole (**III**), 1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-imidazole (**IV**), 1-(4-fluorophenyl)-3-(quinolin-2-yl)-1*H*-imidazol-3-ium chloride (**Ia**), 3-quinolyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-3-ium chloride (**Ila**), 3-(quinolin-2-yl)-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-imidazol-3-ium chloride (**Iva**), 3-benzyl-1-(4-fluorophenyl)-1*H*-imidazol-3-ium chloride (**Id**), 3-Benzyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-3-ium chloride (**Ild**), 3-Benzyl-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-imidazol-3-ium chloride (**IIId**), 3-benzyl-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-imidazol-3-ium chloride (**IVd**) and 10*β*-(20-Bromopropoxy)dihydroartemisinin (**6 DHA-C3**) were described according to literature procedures.^{[127],[109]} Reactions involving silver compounds were performed with the exclusion of light. All reagents were used as received from commercial suppliers. Mechanochemical experiments have been performed using a planetary ball-mill Planetary Micro Mill PULVERISETTE 7 premium line (Fritsch) or a vibratory ball-mill Mixer Mill MM400 (Retsh) with stainless steel jars. NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE III 400 Spectrometer (400 MHz for ¹H, 101 MHz for ¹³C, 376 MHz for ¹⁹F), a Bruker AVANCE III 300 Spectrometer (300 MHz for ¹H, 75 MHz for ¹³C, 282 MHz for ¹⁹F), in chloroform-*d* (CDCl₃), methanol-*d*₆ (MeOD), dimethylsulfoxide-*d*₆ (DMSO) or acetonitrile-*d*₃ (CD₃CN). The residual proton signal of the deuterated solvent was used as an internal reference relative to TMS using ¹H or ¹³C chemical shifts of the solvent as a secondary standard : CDCl₃ δ = 7.26 ppm for ¹H and 77.2 ppm for ¹³C, MeOD δ = 3.31 ppm for ¹H and 49.0 ppm for ¹³C, DMSO δ = 2.50 ppm for ¹H and 39.5 ppm for ¹³C, CD₃CN δ = 1.94 ppm for ¹H and 1.3 ppm for ¹³C. Data are reported as follows : chemical shifts (δ) reported in parts per million (ppm), multiplicity (described as follows : s, singlet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; dd, doublet of doublet, ddd, doublet of doublet of doublet ; m, multiplet, coupling constants (J) reported in Hertz (Hz) and integrations. All the ¹H and ¹³C signals were assigned based on chemical shifts, spin-spin coupling constants, splitting patterns and signal intensities, and by using ¹H-¹H COSY45, ¹H-¹³C HMBC and ¹H-¹³C HSQC/HMQC experiments. Gradient-enhanced ¹H COSY45 was realised included 2 scans for per increment. ¹H-¹³C correlation spectra using a gradient-enhanced HSQC/HMQC sequence (delay was optimised for ¹J_{CH} of 145 Hz) was obtained with 2 scans per increment. Gradient-enhanced HMBC experiment was performed allowing 62.5 ms for long-range coupling evolution (8 scans were accumulated). Typically, 1024 t₂ data points were collected for 256 t₁ increments. High Resolution Mass Spectrometry HRMS were performed with a Xévo G2 QTOF (Waters) spectrometer using electrospray ionization (ESI) by the "Service de Spectrométrie de Masse de l'ICT (Toulouse)". Thin Layer Chromatography plates were performed on Silica Gel UV254 – 1000 μm from Analtech Uniplates™. Silica gel technical grade 0.063-0.200 mm-60 Å was used for all column chromatographies.

I. Complexes d'Au(I)-NHC avec un groupement fluoré et un bras aryle ou alkyle

I.1. Synthèse des imidazoles fluorés



I.1.1. 1-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazole (II)

In a pressure flask, imidazole (1.22 g, 17.92 mmol), 4-(trifluoromethyl)bromobenzene (2.02 g, 8.96 mmol), K₂CO₃ (1.24 g, 8.96 mmol) and a catalytic amount of CuSO₄ were stirred at 205 °C for 72h. After cooling to room temperature, the crude product was extracted with MeOH (3x10 mL) and filtered through a pad of celite. A liquid-liquid extraction was done with CH₂Cl₂ (15 mL) and water (20 mL). The desired yellow solid was obtained after drying the organic phase with MgSO₄, filtration and drying under vacuum. (1.90 g, quantitative yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H, H-2), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-8,10), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-7,11), 7.33 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-4), 7.23 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-5). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 139.9 (1C, C-2), 135.4 (1C, C-6), 131.1 (2C, C-7,11), 129.4 (q, *J* = 33.1 Hz, 1C, C-9), 127.2 (q, *J* = 3.9 Hz, 2C, C-8,10), 123.6 (q, *J* = 271.9 Hz, 1C, C-12), 121.2 (1C, C-5), 117.8 (1C, C-4). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.5 (s, 3F).

I.1.2. 1-(4-(Trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazole (III)

In a pressure flask, imidazole (0.94 g, 13.89 mmol), 4-(trifluoromethoxy)iodobenzene (2.00 g, 6.94 mmol), K₂CO₃ (0.96 g, 6.94 mmol) and a catalytic amount of CuSO₄ were stirred at 205 °C for 72h. After cooling to room temperature, the crude product was extracted with MeOH (3x10 mL) and filtered through a pad of celite. A liquid-liquid extraction was done with CH₂Cl₂ (15 mL) and water (20 mL). The desired yellow solid was obtained after drying the organic phase with MgSO₄, filtration and drying under vacuum. (1.12 g, 70% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H, H-2), 7.43 (m, 2H, H-7,11), 7.34 (m, 2H, H-8,10), 7.26 (s, 2H, H-4,5). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.1 (s, 1C, C-9), 136.0 (s, 1C, C-2), 131.0 (s, 2C, C-5,6), 123.0 (s, 2C, C-7,11), 122.6 (s, 2C, C-8,10), 120.4 (q, *J* = 258 Hz, 1C, C-9), 116.5 (s, 1C, C-4). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -58.1 (s, 3F).

I.1.3. 1-(3-(Trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazole (IV)

In a pressure flask, imidazole (0.70 g, 10.35 mmol), 3-(trifluoromethoxy)iodobenzene (1.49 g, 5.17 mmol), K₂CO₃ (0.72 g, 5.17 mmol) and a catalytic amount of CuSO₄ were stirred at 205 °C for 72h. After cooling to room temperature, the crude product was extracted with MeOH (3x10 mL) and filtered through a pad of celite. A liquid-liquid extraction was done with CH₂Cl₂ (15 mL) and water (20 mL). The desired yellow solid was obtained after drying the organic phase with MgSO₄, filtration and drying under vacuum. (1.06 g, 90% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-2), 7.30 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-10), 7.16–7.12 (m, 1H, H-9), 7.12–7.08 (m, 2H, H4, H-7), 7.03–6.99 (m, 2H, H5, H-11). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 149.8 (q, *J* = 2.0 Hz, 1C, C-8), 138.4 (1C, C-6), 135.2 (1C, C-2), 131.0 (1C, C-10), 130.6 (1C, C-5), 120.2 (q, *J* =

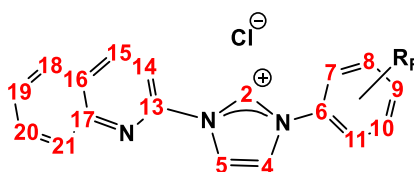
258.2 Hz, 1C, C-12), 119.2 (1C, C-11), 119.1 (1C, C-9), 117.7 (1C, C-7), 113.8 (1C, C-4). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -58.2 (3F).

1.1.4. 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazole (V)

In a pressure flask, imidazole (2.32 g, 34.13 mmol), 3,5-bis(trifluoromethyl)bromobenzene (5.00 g, 17.06 mmol), K₂CO₃ (2.36 g, 17.06 mmol) and a catalytic amount of CuSO₄ were stirred at 205 °C for 72h. After cooling to room temperature, the crude product was extracted with MeOH (3x10 mL) and filtered through a pad of celite. The desired green oil product was obtained after a liquid-liquid extraction with DCM (15 mL) and water (20 mL) (3.43 g, 72% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-2), 7.89 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, H-9), 7.87 (s, 2H, H-7,11), 7.38 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-4), 7.29 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-5). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 138.6 (s, 1C, C-2), 135.4 (s, 1C, C-5), 133.7 (q, *J* = 34.2 Hz, 2C, C-8,10), 131.7 (s, 2C, C-7,11), 122.6 (q, *J* = 273.5 Hz, 2C, C-12,12'), 121.4 (d, *J* = 3.9 Hz, 1C, C-6), 121.1 – 120.9 (m, 1C, C-9), 117.9 (s, 1C, C-4). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -63.1 (s, 6F).

1.2. Synthèse des sels d'imidazoliums

1.2.1. Sels de quinolyimidazolium



1.2.1.1. 1-(4-Fluorophenyl)-3-(quinolin-2-yl)-1H-imidazol-3-ium chloride (Ia)

In a pressure flask, one equivalent of 1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazole I (345 mg, 2.13 mmol) and 1.05 equivalents of 2-chloroquinoline (365 mg, 2.24 mmol) were stirred at 170°C for 18 h. After cooling to room temperature, the crude product was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and precipitated with 15 mL of diethyl ether. The resulting beige solid was filtered and dried under vacuum to give the desired product (645 mg, 93% yield). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.76 (pseudot, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-2), 8.95 – 8.86 (m, 2H, H-5,15), 8.60 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-4), 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-18), 8.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-21), 8.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-14), 8.09 – 8.02 (m, 2H, H-7,11), 8.01 – 7.94 (m, 1H, H-20), 7.86 – 7.74 (m, 1H, H-19), 7.70 – 7.57 (m, 2H, H-8,10). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.0 (d, *J* = 247.8 Hz, 1C, C-9), 146.0 (1C, C-13), 145.7 (1C, C-17), 141.8 (1C, C-21), 135.7 (1C, C-2), 132.3 (1C, C-20), 131.6 (d, *J* = 2.9 Hz, 1C, C-6), 128.9 (1C, C-19), 128.8 (1C, C-18), 128.6 (1C, C-16), 128.4 (1C, C-15), 125.5 (d, *J* = 9.1 Hz, 2C, C-7,11), 123.1 (1C, C-5), 120.4 (1C, C-4), 117.5 (d, *J* = 23.6 Hz, 2C, C-8,10), 113.4 (1C, C-14). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.8 (h, 1F).

1.2.1.2. 3-Quinoly-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride (IIa)

In a pressure flask, one equivalent of II (453 mg, 2.13 mmol) and 1.05 equivalents of 2-chloroquinoline (365 mg, 2.24 mmol) were stirred at 170°C for 18 h. After cooling to room temperature, the crude product was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and precipitated with 15 mL of diethyl ether. The resulting brown solid was precipitated a second time with CH₂Cl₂, filtered and dried under vacuum to give the desired product (504 mg, 63% yield). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.16 (s, 1H, H-2), 8.97 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-5), 8.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-15), 8.78

(t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-4), 8.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-18), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-7,11), 8.23 – 8.11 (m, 4H, H-8,10,14,21), 7.98 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.5$ Hz, 1H, H-20), 7.80 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, H-19). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 146.0 (1C, C-13), 145.6 (1C, C-17), 141.8 (1C, C-21), 138.2 (1C, C-6), 136.2 (1C, C-2), 132.3 (1C, C-20), 130.6 (q, $J = 32.3$ Hz, 1C, C-9), 128.9 (1C, C-18), 128.8 (1C, C-19), 128.7 (1C, C-16), 128.4 (1C, C-15), 127.8 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C, C-8,10), 123.8 (q, $J = 273.7$ Hz, 1C, C-12), 123. (2C, C-7,11), 122.7 (1C, C-5), 120.7 (1C, C-4), 113.5 (1C, C-14). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -61.1 (s, 3F).

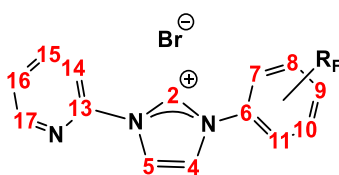
1.2.1.3. 3-(Quinolin-2-yl)-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride (IIIa)

In a pressure flask, one equivalent of **III** (216 mg, 0.95 mmol) and 1.05 equivalents 2-chloroquinoline (162 mg, 0.99 mmol) were stirred at 170°C for 18 h. After cooling to room temperature, the crude product was dissolved in 5 mL of CH_2Cl_2 and precipitated with 15 mL of diethyl ether. The resulting beige solid was filtered and dried under vacuum to give the desired product (251 mg, 67% yield). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.19 (pseudot, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-2), 8.95 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-5), 8.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-15), 8.72 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-4), 8.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-18), 8.34–8.22 (m, 2H, H-7,11), 8.20–8.10 (m, 2H, H-14,21), 7.95 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.5$ Hz, 1H, H-20), 7.85–7.59 (m, 3H, H-8,10,19). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 149.4 (q, $J = 2.0$ Hz, 1C, C-9), 145.9 (1C, C-13), 145.6 (1C, C-17), 141.7 (1C, C-21), 136.0 (1C, C-2), 134.0 (1C, C-6), 132.2 (1C, C-20), 128.8 (1C, C-18), 128.8 (1C, C-19), 128.5 (1C, C-16), 128.4 (1C, C-15), 125.2 (2C, C-7,11), 123.2 (2C, C-8,10), 122.9 (1C, C-5), 120.4 (q, $J = 257.5$ Hz, 1C, C-12), 120.4 (1C, C-4), 113.6 (1C, C-14). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -56.9 (3F).

1.2.1.4. 3-(Quinolin-2-yl)-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride (IVa)

In a pressure flask, one equivalent of **IV** (486 mg, 2.13 mmol) and 1.05 equivalents of 2-chloroquinoline (365 mg, 2.24 mmol) were stirred at 170°C for 18 h. After cooling to room temperature, the crude product was dissolved in 5 mL of CH_2Cl_2 and precipitated with 15 mL of diethyl ether. The resulting brown solid was precipitated a second time with CH_2Cl_2 , filtered and dried under vacuum to give the desired product (509 mg, 61% yield). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.92 (s, 1H, H-2), 8.94 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-5), 8.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-15), 8.70 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-4), 8.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-18), 8.23 – 8.07 (m, 4H, H-7,11,14,21), 7.98 (ddd, $J = 7.6, 6.2, 1.6$ Hz, 1H, H-20), 7.89 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-10), 7.80 (ddd, $J = 7.6, 6.2, 1.2$ Hz, 1H, H-19), 7.71 (ddd, $J = 8.3, 2.2, 1.1$ Hz, 1H, H-9). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 149.3 (d, $J = 2.1$ Hz, 1C, C-8), 146.0 (1C, C-13), 145.6 (1C, C-17), 141.8 (1C, C-21), 136.4 (1C, C-2), 136.1 (1C, C-6), 132.6 (1C, C-10), 132.3 (1C, C-20), 128.9 (1C, C-18), 128.8 (1C, C-19), 128.7 (1C, C-16), 128.4 (1C, C-15), 123.0 (1C, C-5), 122.8 (1C, C-11), 122.5 (q, $J = 259.22$ Hz, 1C, C-12), 122.0 (1C, C-4), 120.5 (1C, C-9), 116.3 (1C, C-7), 113.5 (1C, C-14). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -56.8 (s, 3F).

1.2.2. Sels de Pyridinylimidazolium



1.2.2.1. 3-(4-Fluorophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-3-ium bromide (Ib)

In a pressure flask, one equivalent of **I** (116 mg, 0.714 mmol) and 1.05 equivalents of 2-bromopyridine (118 mg, 0.749 mmol) were stirred at 170°C for 18 h. After cooling to room temperature, the crude product was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and precipitated with 15 mL of diethyl ether. The resulting beige solid was filtered and dried under vacuum to give the desired product (121 mg, 53% yield). ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.70 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H, H-17), 8.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-4), 8.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-5), 8.21 (ddd, *J* = 8.2, 7.5, 1.8 Hz, 1H, H-15), 8.07 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H, H-14), 7.99 – 7.86 (m, 2H, H-7,11), 7.67 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 0.9 Hz, 1H, H-16), 7.55 – 7.41 (m, 2H, H-8,10). ¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 163.6 (d, *J* = 250.2 Hz, 1C, C-9), 149.4 (s, 1C, C-17), 146.5 (s, 1C, C-13), 140.3 (s, 1C, C-15), 131.2 (s, 1C, C-2), 125.4 (s, 2C, C-6,16), 124.9 (d, *J* = 9.2 Hz, 2C, C-7,11), 122.8 (s, 1C, C-5), 119.8 (s, 1C, C-4), 117.0 (d, *J* = 23.9 Hz, 1C, C-8,10), 114.0 (s, 1C, C-14). ¹⁹F NMR (282 MHz, MeOD) δ -111.8 (h, 1F). HMRS (ES⁺): Calc. For C₁₄H₁₁FN₃ 240.0937, found 240.0943.

1.2.2.2. 3-Pyridinyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (IIb)

In a pressure flask, one equivalent of **II** (303 mg, 1.428 mmol) and 1.05 equivalents of 2-bromopyridine (236 mg, 1.498 mmol) were stirred at 170°C for 18 h. After cooling to room temperature, the crude product was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and precipitated with 15 mL of diethyl ether. The resulting beige solid was filtered and dried under vacuum to give the desired product (473 mg, 90% yield). ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.71 (pseudot, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-2), 8.66 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.8 Hz, 1H, H-17), 8.47 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-4), 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-14), 8.22 – 8.15 (m, 3H, H-7,11,15), 8.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-5), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-8,10), 7.65 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 0.8 Hz, 1H, H-16). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃CN) δ 149.5 (1C, C-17), 146.26 (1C, C-13), 140.5 (1C, C-15), 137.6 (1C, C-6), 134.3 (1C, C-2), 131.6 (q, *J* = 33.0 Hz, 1C, C-9), 127.5 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C, C-8,10), 125.8 (1C, C-16), 125.1 (q, *J* = 271.4, 221.4 Hz, 1C, C-12), 123.7 (2C, C-7,11), 122.4 (1C, C-5), 120.3 (1C, C-4), 115.1 (1C, C-14). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃CN) δ -63.3 (s, 3F). HMRS (ES⁺): Calc. For C₁₅H₁₁F₃N₃ 290.0905, found 290.0907.

1.2.2.3. 3-(Pyridin-2-yl)-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (IIIb)

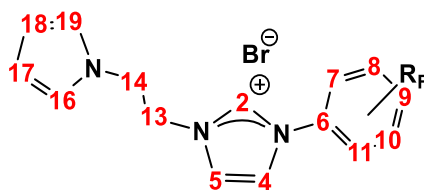
In a pressure flask, one equivalent of **III** (163 mg, 0.714 mmol) and 1.05 equivalents of 2-bromopyridine (118 mg, 0.749 mmol) were stirred at 170°C for 18 h. After cooling to room temperature, the crude product was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and precipitated with 15 mL of diethyl ether, the resulting beige solid was filtered and dried under vacuum to give the desired product (261 mg, 95% yield). ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.62 (pseudot, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-2), 8.65 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 1H, H-17), 8.45 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-4), 8.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-14), 8.17 (ddd, *J* = 7.1, 1.6, 1.0 Hz, 1H, H-15), 8.11 – 8.01 (m, 3H, H-5,7,11), 7.67 – 7.58 (m, 3H, H-8,10,16). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃CN) δ 150.0 (1C, C-9), 149.5 (1C, C-17), 146.3 (1C, C-13), 140.5 (1C, C-15), 134.1 (1C, C-2), 133.4 (1C, C-6), 125.7 (1C, C-16), 125.1 (2C, C-7,11), 122.7 (3C, C-5,8,10), 122.6 (q, *J* = 257.3 Hz, 1C, C-12), 120.1 (1C, C-4), 115.0 (1C, C-14). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃CN) δ -58.7 (s, 3F). HMRS (ES⁺): Calc. For C₁₅H₁₁F₃N₃O 306.0854, found 306.0858.

1.2.2.4. 3-(Pyridin-2-yl)-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (IVb)

In a pressure flask, one equivalent of **IV** (163 mg, 0.714 mmol) and 1.05 equivalents of 2-bromopyridine (118 mg, 0.749 mmol) were stirred at 170°C for 18 h. After cooling to room temperature, the crude product was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and precipitated with 15 mL of diethyl ether, the resulting product was filtered and dried under vacuum. The brown oil was purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (95:5) to (90:10) as eluent. The resulting brown wax was dissolved in CH₂Cl₂ and precipitated with diethyl ether to give the desired product as a beige solid, (101

mg, 37% yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.36 (s, 1H, H-2), 9.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-14), 8.61 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-4), 8.60 – 8.54 (m, 2H, H-11,17), 8.17 (ddd, $J = 8.3, 1.9, 0.8$ Hz, 1H, H-15), 7.85 – 7.76 (m, 2H, H-5,10), 7.67 (s, 1H, H-7), 7.54 (dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz, 1H, H-16), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-9). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 150.0 (q, $J = 1.9$ Hz, 1C, C-8), 149.0 (1C, C-17), 145.7 (1C, C-13), 140.7 (1C, C-15), 135.2 (1C, C-6), 134.0 (1C, C-2), 132.3 (1C, C-10), 125.6 (1C, C-16), 122.7 (1C, C-9), 121.6 (1C, C-11), 121.4 (1C, C-5), 120.2 (1C, C-4), 120.3 (q, $J = 247.7$ Hz, 1C, C-12), 116.0 (1C, C-14), 115.1 (1C, C-7). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -57.9 (s, 3F). HMRS (ES⁺): Calc. For $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 306.0854, found 306.0858.

1.2.3. Sels de pyrrolylimidazolium



1.2.3.1. 1-(4-Fluorophenyl)-3-[2-(1H-pyrrol-1-yl)ethyl]-1H-imidazol-3-ium bromide (Ic)

In a pressure flask, one equivalent of **I** (266 mg, 1.64 mmol) and one equivalent of 1-(2-bromoethyl)-1H-pyrrole (0.2 mL, 1.64 mmol) were dissolved in 8 mL of dry CH_3CN and stirred at 80°C for 24h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the desired product, a white powder (500 mg, 91% yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.08 (s, 1H, H-2), 7.74 – 7.65 (m, 2H, H-7,11), 7.47 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-4), 7.30 – 7.21 (m, 2H, H-8,10), 7.16 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-5), 6.72 (pseudot, $J = 2.1$ Hz, 2H, H-16,19), 6.16 (pseudot, $J = 2.1$ Hz, 2H, H-17,18), 5.06 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-13), 4.57 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-14). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 163.3 (d, $J = 252.5$ Hz, 1C, C-9), 136.1 (1C, C-2), 130.5 (1C, C-6), 124.4 (d, $J = 8.9$ Hz, 2C, C-7,11), 123.7 (1C, C-5), 120.9 (2C, C-16,19), 120.5 (1C, C-4), 117.7 (d, $J = 23.6$ Hz, 2C, C-8,10), 109.9 (2C, C-17,18), 51.3 (1C, C-13), 48.9 (1C, C-14). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -108.6 (h, 1F). HRMS (ES⁺): Calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_3^+$ 256.1200, found 256.1238.

1.2.3.2. 3-Pyrrolyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (IIc)

In a pressure flask, one equivalent of **II** (496 mg, 2.34 mmol) and one equivalent of 1-(2-bromoethyl)-1H-pyrrole (0.28 mL, 2.34 mmol) were dissolved in 8 mL of dry CH_3CN and stirred at 80°C for 48h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the brown oil was washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the desired product, a brown wax (664 mg, 73% yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H, H-2), 7.87 – 7.78 (m, 3H, H-4,7,11), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-8,10), 7.55 (s, 1H, H-5), 6.66 (pseudot, $J = 2.2$ Hz, 2H, H-16,19), 5.95 (pseudot, $J = 2.2$ Hz, 2H, H-17,18), 4.90 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, H-13), 4.47 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, H-14). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 136.7 (1C, C-6), 135.6 (1C, C-2), 131.7 (q, $J = 33.3$ Hz, 1C, C-9), 127.5 (q, $J = 3.7$ Hz, 2C, C-8,10), 124.1 (1C, C-5), 123.0 (q, $J = 272.6$ Hz, 1C, C-12), 122.3 (2C, C-7,11), 120.8 (2C, C-16,19), 120.5 (1C, C-4), 109.4 (2C, C-17,18), 50.9 (1C, C-13), 48.4 (1C, C-14). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -63.0. HRMS (ES⁺): Calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3^+$ 306.1218, found 306.1224.

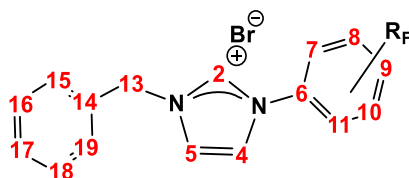
1.2.3.3. 3-[2-(1H-pyrrol-1-yl)ethyl]-1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-imidazol-3-ium bromide (IIIc)

In a pressure flask, one equivalent of **III** (267 mg, 1.17 mmol) and one equivalent of 1-(2-bromoethyl)-1H-pyrrole (0.14 mL, 1.17 mmol) were dissolved in 8 mL of dry CH₃CN and stirred at 80°C for 48h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the desired product, a yellow wax (200 mg, 43% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.70 (s, 1H, H-2), 7.74 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H-7,11), 7.69 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.52 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-5), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-8,10), 6.70 (pseudot, *J* = 2.1 Hz, 2H, H-16,19), 6.04 (pseudot, *J* = 2.1 Hz, 2H, H-17,18), 4.96 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-13), 4.52 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-14). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.0 (q, *J* = 1.9 Hz, 1C, C-9), 135.7 (1C, C-2), 132.6 (1C, C-6), 124.1 (1C, C-5), 124.0 (2C, C7-11), 122.7 (2C, C-8,10), 121.0 (2C, C-16,19), 120.8 (1C, C-4), 120.2 (q, *J* = 259.1 Hz, 1C, C-12), 109.6 (2C, C-17,18), 51.2 (1C, C-13), 48.7 (1C, C-14). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -58.0. HRMS (ES⁺): Calc. for C₁₆H₁₅F₃N₃O⁺ 322.1167, found 322.1172.

1.2.3.4. 3-[2-(1H-pyrrol-1-yl)ethyl]-1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-imidazol-3-ium bromide (IVc)

In a pressure flask, one equivalent of **IV** (536 mg, 2.34 mmol) and one equivalent of 1-(2-bromoethyl)-1H-pyrrole (0.28 mL, 2.34 mmol) were dissolved in 8 mL of dry CH₃CN and stirred at 80°C for 48h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the desired product, a white solid (174 mg, 18% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.04 (s, 1H, H-2), 7.78 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H, H-9), 7.64 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-10), 7.54 (s, 1H, H-4), 7.47 – 7.36 (m, 2H, H-7,11), 7.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-5), 6.73 (pseudot, *J* = 2.1 Hz, 2H, H-16,19), 6.16 (pseudot, *J* = 2.0 Hz, 2H, H-17,18), 5.11 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-13), 4.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-14). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.0 (d, *J* = 2.1 Hz, 1C, C-8), 136.2 (1C, C-2), 135.4 (1C, C-6), 132.3 (1C, C-10), 124.2 (1C, C-5), 122.5 (1C, C-11), 121.0 (2C, C-16,19), 120.8 (1C, C-9), 120.3 (1C, C-4), 120.2 (q, *J* = 259.6 Hz, 1C, C-12), 115.0 (1C, C-7), 109.8 (2C, C-17,18), 51.3 (1C, C-13), 48.8 (1C, C-14). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δδ -57.9 (s, 3F). HRMS (ES⁺): Calc. for C₁₆H₁₅F₃N₃O⁺ 322.1167, found 322.1174.

1.2.4. Sels de benzylimidazolium



1.2.4.1. 3-Benzyl-1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride (Id)

Classic route: In a pressure flask, one equivalent of **I** (303 mg, 1.87 mmol) and 1.1 equivalents of benzyl chloride (0.24 mL, 2.05 mmol) were dissolved in 10 mL of dry CH₃CN and stirred at 80°C for 72h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the desired product as a white solid (538 mg, 99% yield).

Mechanochemistry route: One equivalent of **I** (511 mg, 3.15 mmol) and 1.1 equivalents of benzyl chloride (439 mg, 3.47 mmol) were placed in a 20 mL stainless steel grinding jar with five stainless steel balls (10 mm diameter). The jar was closed and subjected to grinding for four cycles of 45 min with 5 min break between each cycle in the Planetary Micro Mill PULVERISETTE 7 premium line with a speed of **800 rpm** (rotations per minute). The crude product was recovered with methanol and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and precipitated with 15 mL of Et₂O. The desired product was recovered by filtration, giving a brown solid after evaporation of the solvent under vacuum (165 mg, 18% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.58 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-2), 7.89 – 7.80 (m, 3H, H-4,7,11), 7.67 – 7.57 (m, 3H, H-5,8,10), 7.40 – 7.30 (m, 3H, H-16,17,18), 7.24 – 7.14 (m, 2H, H-15,19), 5.78 (s, 2H, H-13). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.0 (d, *J* = 251.8 Hz, 1C, C-9), 136.6 (1C, C-2), 133.0 (1C, C-14), 130.7 (d, *J* = 3.2 Hz, 1C, C-6), 129.6 (1C, C-17), 129.4 (2C, C-16,18), 129.3 (2C, C-15,19), 124.0 (d, *J* = 9.0 Hz, 2C, C-7,11), 122.7 (1C, C-5), 121.0 (1C, C-4), 117.6 (d, *J* = 23.6 Hz, 2C, C-8,10), 53.6 (1C, C-13). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -109.4 (h, 1F).

1.2.4.2. 3-Benzyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride (IId)

Classic route: In a pressure flask, one equivalent of **II** (500 mg, 2.35 mmol) and 1.1 equivalents of benzyl chloride (0.3 mL, 2.58 mmol) were dissolved in 10 mL of dry CH₃CN and stirred at 80°C for 72h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the desired product, a white solid (709 mg, 89% yield).

Mechanochemistry route: 1) One equivalent of **II** (573 mg, 2.70 mmol) and 1.1 equivalents of benzyl chloride (376 mg, 2.97 mmol) were placed in a 20 mL stainless steel grinding jar with five stainless steel balls (10 mm diameter). The jar was closed and subjected to grinding for four cycles of 45 min with 5 min break between each cycle in the Planetary Micro Mill PULVERISETTE 7 premium line with a speed of **800 rpm**. The crude product was recovered with methanol and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and precipitated with 15 mL of Et₂O. The desired product was recovered by filtration, giving a yellow solid after evaporation of the solvent under vacuum (547 mg, 60% yield). 2) The same protocol with a speed of **300 rpm** gave a yield of 26% (238 mg). 3) One equivalent of **II** (573 mg, 2.70 mmol) and 1.1 equivalents of benzyl chloride (376 mg, 2.97 mmol) were placed in a 20 mL stainless steel grinding jar with five stainless steel balls (10 mm diameter). The jar was closed and subjected to grinding for four cycles of 45 min with 5 min break between each cycle in the Planetary Micro Mill PULVERISETTE 7 premium line with a speed of **300 rpm** (rotations per minute). The crude product was sealed in a glass tube and protected from light for **aging**. The crude product after 10 days was recovered with methanol and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and precipitated with 15 mL of Et₂O. The desired product was recovered by filtration, giving a yellow solid after evaporation of the solvent under vacuum (406 mg, 44% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.53 (pseudot, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-2), 8.29 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-4), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-7,11), 7.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-5), 7.50–7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-8,10), 7.45–7.41 (m, 2H, H-15,19), 7.11–7.04 (m, 3H, H-16,17,18), 5.57 (s, 2H, H-13). ¹³C NMR (101

MHz, CDCl₃): δ 136.9 (1C, C-6), 136.0 (1C, C-2), 132.9 (1C, C-14), 131.5 (q, J = 33.4 Hz, 1C, C-9), 129.4 (1C, C-17), 129.1 (2C, C-16,18), 129.0 (2C, C-15,19), 127.4 (q, J = 3.7 Hz, 2C, C-8,10), 123.2 (1C, C-5), 123.0 (q, J = 272.7 Hz, 1C, C-12), 121.8 (2C, C-7,11), 121.2 (1C, C-4), 53.2 (1C, C-13). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -63.0 (3F).

1.2.4.3. 3-Benzyl-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride (III_d)

Classic route: In a pressure flask, one equivalent of **III** (300 mg, 1.31 mmol) and 1.1 equivalents of benzyl chloride (0.17 mL, 1.44 mmol) were dissolved in 10 mL of dry CH₃CN and stirred at 80°C for 72h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the desired product as a white solid (409 mg, 88% yield).

Mechanochemistry route: One equivalent of **III** (651 mg, 2.85 mmol) and 1.1 equivalents of benzyl chloride (397 mg, 3.14 mmol) were placed in a 20 mL stainless steel grinding jar with five stainless steel balls (10 mm diameter). The jar was closed and subjected to grinding for four cycles of 45 min with 5 min break between each cycle in the Planetary Micro Mill PULVERISETTE 7 premium line with a speed of **800 rpm** (rotations per minute). The crude product was recovered with methanol and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and precipitated with 15 mL of Et₂O. The desired product was recovered by filtration and resolved with methanol, giving a beige solid after evaporation of the solvent under vacuum (470 mg, 46% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.83 (s, 1H, H-2), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-7,11), 7.70 (s, 1H, H-4), 7.65 – 7.58 (m, 2H, H-8,10), 7.47 (s, 1H, H-5), 7.45 – 7.37 (m, 5H, H-15,16,17,18,19), 5.80 (s, 2H, H-13). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.0 (1C, C-9), 137.1 (1C, C-6), 132.8 (1C, C-2), 132.7 (1C, C-14), 129.7 (1C, C-17), 129.5 (2C, C-16,18), 129.4 (2C, C-15,19), 123.6 (2C, C-7,11), 122.8 (2C, C-8,10), 122.7 (1C, C-5), 120.6 (1C, C-4), 120.2 (q, J = 259.3 Hz, 1C, C-12), 53.9 (1C, C-13). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -58.0 (3F).

1.2.4.4. 3-Benzyl-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride (IV_d)

Classic route: In a pressure flask, one equivalent of **IV** (300 mg, 1.31 mmol) and 1.1 equivalents of benzyl chloride (0.17 mL, 1.44 mmol) were dissolved in 10 mL of dry CH₃CN and stirred at 80°C for 72h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the desired product, a white solid (380 mg, 82% yield).

Mechanochemistry route: 1) One equivalent of **IV** (651 mg, 2.85 mmol) and 1.1 equivalents of benzyl chloride (397 mg, 3.14 mmol) were placed in a 20 mL stainless steel grinding jar with five stainless steel balls (10 mm diameter). The jar was closed and subjected to grinding for four cycles of 45 min with 5 min break between each cycle in the Planetary Micro Mill PULVERISETTE 7 premium line with a speed of **800 rpm** (rotations per minute). The crude product was recovered with methanol and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and precipitated with 15 mL of Et₂O. The desired product was recovered by filtration, giving a white solid after evaporation of the solvent under vacuum (425 mg, 42% yield). 2) One equivalent of **IV** (180 mg, 0.79 mmol) and 1.1 equivalents of benzyl chloride (110 mg, 0.87 mmol) were placed in a 10 mL stainless steel grinding jar with two stainless steel balls (10 mm diameter). The jar was closed and subjected to grinding for four cycles of 45 min with 5 min break between each cycle in the

Mixer Mill MM400 (Retsh) with a speed of **25 Hz**. The crude product was recovered with methanol and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (95:5) to (90:10) as eluent. The solvent was concentrated and dried under vacuum to give the desired product as a white solid (182 mg, 41% yield). 3) The same protocol with a speed of **10 Hz** gave a yield of 13% (44 mg). 4) One equivalent of **IV** (217 mg, 0.95 mmol) and 1.1 equivalents of benzyl chloride (132 mg, 1.04 mmol) were placed in a 10 mL stainless steel grinding jar with two stainless steel balls (10 mm diameter). The jar was closed and subjected to grinding for four cycles of 45 min with 5 min break between each cycle in the Mixer Mill MM400 (Retsh) with a speed of **25 Hz**. The crude product was sealed in a glass tube and protected from light for **aging**. The crude product after 10 days was purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (95:5) to (90:10) as eluent. The solvent was concentrated and dried under vacuum to give the desired product as a white solid (182 mg, 54% yield).

5) One equivalent of **IV** (180 mg, 0.79 mmol) and 1.1 equivalents of benzyl chloride (110 mg, 0.87 mmol) were placed in a 10 mL stainless steel grinding jar with two stainless steel balls (10 mm diameter). The jar was closed and subjected to grinding for four cycles of 45 min with 5 min break between each cycle in the Mixer Mill MM400 (Retsh) with a speed of **10 Hz**. The crude product was sealed in a glass tube and protected from light for **aging**. The crude product after 10 days was recovered with methanol and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and precipitated with 15 mL of Et₂O. The desired product was recovered by filtration, giving a white solid after evaporation of the solvent under vacuum (135 mg, 48% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.62 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-2), 8.00 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-4), 7.91 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 0.9 Hz, 1H, H-9), 7.81 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-5), 7.69 – 7.60 (m, 3H, H-11,15,19), 7.53 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-10), 7.31 – 7.25 (m, 4H, H-7,16,17,18), 5.77 (s, 2H, H-13). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.0 (d, *J* = 2.1 Hz), 136.5 (1C, C-8), 135.6 (1C, C-6), 133.1 (1C, C-2), 132.1 (1C, C-14), 129.5 (1C, C-10), 129.3 (1C, C-17), 129.3 (2C, C-16,18), 123.4 (2C, C-15,19), 122.0 (1C, C-5), 120.9 (1C, C-11), 120.4 (1C, C-4), 120.2 (q, *J* = 259.4 Hz, 1C, C-12), 114.6 (1C, C9), 53.5 (1C, C-7). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -57.9 (3F).

1.3. Synthèse des complexes d'Au(I) bis-NHC

Procédure générale pour la synthèses des complexes d'or(I)

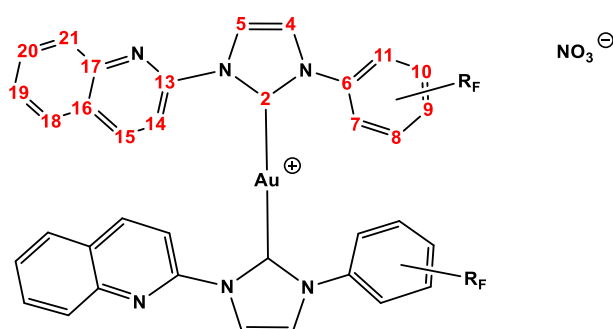
The gold(I) complexes were synthesized *via* the transmetalation route involving the mild base Ag₂O, followed by subsequent addition of Au(SMe₂)Cl in CH₃CN (route A) and/or were prepared by direct metalation involving K₂CO₃ and Au(SMe₂)Cl in acetonitrile at 65°C (route B). An additional step to change the counterion of complexes as nitrate was performed to homogenize all of them (Scheme 2).

Route A: Under a nitrogen atmosphere and protection of the light, one equivalent of an imidazolium salt and 0.5 equivalents of Ag₂O were dissolved in 3 mL of dry CH₂Cl₂ and stirred at r.t for 72 h. 0.5 equivalents of AgNO₃ dissolved in 2 mL of dry MeCN were added and stirred

for 2 h. 0.5 equivalents of Au(SMe₂)Cl were then added and the resulting mixture was stirred for 1 h. After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under pressure and the solid was dried under vacuum to give the desired complex as a solid.

Route B: Under a nitrogen atmosphere, one equivalent of an imidazolium salt, 0.5 equivalents of Au(SMe₂)Cl and one equivalent of K₂CO₃ were dissolved in 5 ml of dry MeCN, stirred and heated at 65°C for 4 h to 72 h. 0.5 equivalents of AgNO₃ were added and stirred for 2 h. The resulting mixture was filtered through a pad of silica and solubilized with MeCN. The solvent was concentrated and dried under vacuum to give the desired complex as a solid.

1.3.1. Complexes avec ligand quinoléine



1.3.1.1. Complexe *1a*

Route A: Starting from **1a** (65 mg, 0.20 mmol), Ag₂O (23 mg, 0.10 mmol), AgNO₃ (17 mg, 0.10 mmol) and Au(SMe₂)Cl (30 mg, 0.10 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by crystallization in MeOH by slow evaporation. Crystals were dried under vacuum to give the desired complex as a white solid (3 mg, 4% yield).

Route A by mechanochemistry: One equivalent of **1a** (41 mg, 0.12 mmol) and 0.5 equivalent of Ag₂O (14 mg, 0.063 mmol) were placed in a 5 mL stainless steel grinding jar with two stainless steel balls (5 mm diameter). The jar was closed and subjected to grinding in the Mixer Mill MM400 (Retsh) with a speed of **25 Hz** for one cycle of 1h with 5 min break before the addition of Au(SMe₂)Cl (18 mg, 0.06 mmol) for one cycle of 30 min. The crude product was recovered with methanol and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in CH₃CN and filtered through a pad of celite. The complex was purified by column chromatography on silica gel with a mixture of dichloromethane and methanol (95 :5) as eluent. The solvent was concentrated and dried under vacuum to give the desired complex as a white solid (28 mg, 34% yield).

Route B: Starting from **1a** (75 mg, 0.23 mmol), Au(SMe₂)Cl (34 mg, 0.115 mmol), K₂CO₃ (32 mg, 0.23 mmol) and AgNO₃ (19 mg, 0.115 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (100 :0) to (90 :10)

as eluent. The solvent was concentrated and dried under vacuum to give the desired complex as a white solid (24 mg, 25% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-14), 8.15 – 7.99 (m, 4H, H-5,15), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-21), 7.79 – 7.66 (m, 4H, H-18,20), 7.58 (m, 6H, H-7,11,19), 7.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H-4), 6.92 (pseudot, $J = 8.4$ Hz, 4H, H-8,10). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 181.3 (2C, C-2), 162.5 (d, $J = 250.7$ Hz, 2C, C-9), 149.1 (4C, C-13), 146.2 (2C, C-17), 139.9 (2C, C-15), 135.2 (2C, C-6), 130.9 (2C, C-20), 128.6 (2C, C-21), 127.9 (2C, C-18), 127.8 (2C, C-16), 127.6 (2C, C-19), 127.1 (d, $J = 9.0$ Hz, 4C, C-7,11), 123.2 (2C, C-4), 122.1 (2C, C-5), 116.4 (d, $J = 23.0$ Hz, 6C, C-8,10,14). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -110.6 (h, 2F). HMRS (ES^+): Calc. For $\text{C}_{36}\text{H}_{24}\text{AuF}_2\text{N}_6^+$ 775.1696, found 775.1697.

1.3.1.2. *Complexe IIa*

Route A: Starting from **IIa** (75 mg, 0.20 mmol), Ag_2O (23 mg, 0.10 mmol), AgNO_3 (17 mg, 0.10 mmol) and $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (30 mg, 0.10 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under pressure and the product was dried under vacuum to give the desired complex as an orange solid (80 mg, 85% yield).

Route B: Starting from **IIa** (86 mg, 0.23 mmol), $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (34 mg, 0.115 mmol), K_2CO_3 (32 mg, 0.23 mmol) and AgNO_3 (19 mg, 0.115 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (100 :0) to (90 :10) as eluent. The solvent was concentrated and dried under vacuum to give the desired complex as a white solid (47 mg, 43% yield).

The product was crystallized in dichloromethane by slow diffusion of diethyl ether. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-14), 8.11 – 8.05 (m, 4H, H-5,15), 7.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-21), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, H-7,11), 7.78 – 7.68 (m, 4H, H-18,20), 7.56 (pseudot, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-19), 7.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, H-4), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, H-8,10). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 180.9 (2C, C-2), 161.1 (2C, C-13), 148.8 (2C, C-17), 146.1 (2C, C-15), 141.7 (2C, C-6), 139.8 (2C, C-20), 131.3 (q, $J = 33.2$ Hz, 2C, C-9), 131.1 (2C, C-21), 128.6 (2C, C-18), 127.8 (2C, C-16), 127.7 (2C, C-19), 126.7 – 126.5 (m, 4C, C-8,10), 125.5 (4C, C-7,11), 123.2 (q, $J = 272.7$ Hz, 2C, C-12), 123.1 (2C, C-4), 122.5 (s, 2C, C-5), 116.1 (2C, C-14). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62.8 (s, 6F). HMRS (ES^+): Calc. For $\text{C}_{38}\text{H}_{24}\text{AuF}_6\text{N}_6^+$ 875.1632, found 875.1642.

1.3.1.3. *Complexe IIIa*

Route B: Starting from **IIIa** (90 mg, 0.23 mmol), $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (34 mg, 0.115 mmol), K_2CO_3 (51 mg, 0.36 mmol) and AgNO_3 (19 mg, 0.115 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (95 :5) to (90 :10) as eluent. The solvent was concentrated and dried under vacuum to give the desired complex as a white solid (55 mg, 49% yield). The product was crystallized in dichloromethane by slow diffusion of diethyl ether. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-14), 8.12 – 8.05 (m, 4H, H-5,15), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-21), 7.79 – 7.66 (m, 8H, H-7,11,18,20), 7.58 (ddd, $J = 9.3, 6.1, 1.2$ Hz, 2H, H-19), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H-4), 7.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H, H-8,10). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 181.0 (2C, C-2), 149.4 (d, $J = 1.9$ Hz, 2C, C-9), 149.0 (2C, C-13), 146.2 (2C, C-17), 139.8 (2C, C-15), 137.3 (2C, C-6), 131.0 (2C, C-20), 128.6 (2C, C-21), (2C, C-5), 125.6 – 114.8

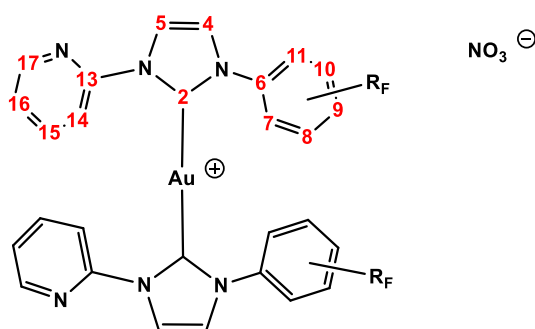
(q, $J = 259.8$ Hz, 2C, C-12), 121.5 (4C, C-8,10), 116.4 (s, 2C, C-14). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -57.9 (s, 6F). HMRS (ES^+): Calc. For $\text{C}_{38}\text{H}_{24}\text{AuF}_6\text{N}_6\text{O}_2^+$ 907.1530, found 907.1542.

1.3.1.4. Complexe IVa

Route A: Starting from **IVa** (78 mg, 0.20 mmol), Ag_2O (23 mg, 0.10 mmol), AgNO_3 (17 mg, 0.10 mmol) and $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (30 mg, 0.10 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (98:2) to (85:15) as eluent to give the desired product, a yellow solid (23 mg, 25% yield).

Route B: Starting from **IVa** (90 mg, 0.23 mmol), $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (35 mg, 0.115 mmol), K_2CO_3 (32 mg, 0.23 mmol) and AgNO_3 (19 mg, 0.115 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (100 :0) to (95 :5) as eluent to give the desired complex as a yellow solid (44 mg, 40% yield). The product was crystallized in dichloromethane by slow diffusion of diethyl ether. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-14), 8.14 (s, 2H, H-5), 8.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-15), 7.91 – 7.83 (m, 2H, H-21), 7.80 – 7.64 (m, 6H, H-11,18,20), 7.63 – 7.50 (m, 4H, H-4,19), 7.40 (s, 2H, H-7), 7.28 (m, 2H, H-10), 7.19 – 7.10 (m, 2H, H-9). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 181.1 (2C, C-2), 149.2 (d, $J = 2.1$ Hz, 2C, C-8), 148.9 (2C, C-13), 146.2 (2C, C-17), 140.1 (2C, C-6), 139.9 (2C, C-15), 130.9 (2C, C-10), 130.9 (2C, C-20), 128.6 (2C, C-21), 127.9 (4C, C-16,18), 127.6 (2C, C-19), 123.9 (2C, C-11), 122.9 (2C, C-4), 122.5 (2C, C-5), 121.5 (2C, C-9), 117.5 (2C, C-7), 117.3 (q, $J = 321.5$ Hz, 2C, C-12), 116.3 (2C, C-14). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -57.8 (s, 6F). HMRS (ES^+): Calc. For $\text{C}_{38}\text{H}_{24}\text{AuF}_6\text{N}_6\text{O}_2^+$ 907.1530, found 907.1531.

1.3.2. Complexes avec ligand pyridine



1.3.2.1. Complexe Ib

Route A: Starting from **Ib** (64 mg, 0.20 mmol), Ag_2O (23 mg, 0.10 mmol), AgNO_3 (17 mg, 0.10 mmol) and $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (30 mg, 0.10 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and the product was dried under vacuum to give the desired complex as a white solid (70 mg, 95% yield).

Route B: Starting from **Ib** (74 mg, 0.23 mmol), $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (34 mg, 0.115 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol) and AgNO_3 (19 mg, 0.115 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (100 :0) to (90 :10)

as eluent to give the desired complex as a white solid (73 mg, 86% yield). The product was crystallized by slow evaporation in methanol. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (dd, J = 4.9, 2.6 Hz, 2H, H-17), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 2H, H-4), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-14), 7.85 – 7.76 (m, 4H, H-5,15), 7.72 – 7.63 (m, 4H, H-7,11), 7.54 (m, ddd, J = 7.6, 4.9, 1.0 Hz, 2H, H-16), 7.21-7.11 (m, 4H, H-8,10). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 180.9 (2C, C-2), 162.7 (d, J = 248.5 Hz, 2C, C-9), 150.3 (2C, C-13), 148.9 (2C, C-17), 139.2 (2C, C-15), 135.4 (2C, C-6), 127.1 (d, J = 9.1 Hz, 4C, C-7,11), 124.5 (2C, C-16), 123.5 (2C, C-5), 121.6 (2C, C-4), 117.8 (2C, C-14), 116.1 (d, J = 23.5 Hz, 4C, C-8,10). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -113.2 (h, 2F). HMRS (ES^+): Calc. For $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{AuF}_2\text{N}_6^+$ 675.1383, found 675.1389.

1.3.2.2. *Complexe IIb*

Route B: Starting from **IIb** (85 mg, 0.23 mmol), $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (34 mg, 0.115 mmol), K_2CO_3 (32 mg, 0.23 mmol) and AgNO_3 (19 mg, 0.115 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (100 :0) to (90 :10) as eluent. Then, the product was purified a second time by cristallization by slow evaporation in MeOH to give the desired complex as a white solid (65 mg, 67% yield). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.29 (d, J = 4.9 Hz, 2H, H-17), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 2H, H-4), 8.00 – 7.86 (m, 10H, H-5,7,11,14,15), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 4H, H-8,10), 7.50 (ddd, J = 6.7, 4.9, 1.4 Hz, 2H, H-16). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 180.1 (2C, C-2), 149.9 (2C, C-13), 149.1 (2C, C-17), 142.0 (2C, C-6), 140.1 (2C, C-15), 131.0 (q, J = 33.0 Hz, 2C, C-9), 126.5 (4C, C-8,10), 125.7 (4C, C-7,11), 125.1 (2C, C-16), 123.7 (2C, C-5), 123.6 (q, J = 271.6 Hz, 2C, C-12), 122.6 (2C, C-4), 119.1 (2C, C-14). ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -63.9 (s, 6F). HMRS (ES^+): Calc. For $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{AuF}_6\text{N}_6^+$ 775.1319, found 775.1313.

1.3.2.3. *Complexe IIIb*

Route A: Starting from **IIIb** (77 mg, 0.20 mmol), Ag_2O (23 mg, 0.10 mmol), AgNO_3 (17 mg, 0.10 mmol) and $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (30 mg, 0.10 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (100:0) to (90:10) as eluent. A further purification was realized, the crude product was dissolved in CH_2Cl_2 and pentane and then precipitated with diethyl ether, the resulting white solid was filtered and dried under vacuum to give the desired product (1,7 mg, 2% yield).

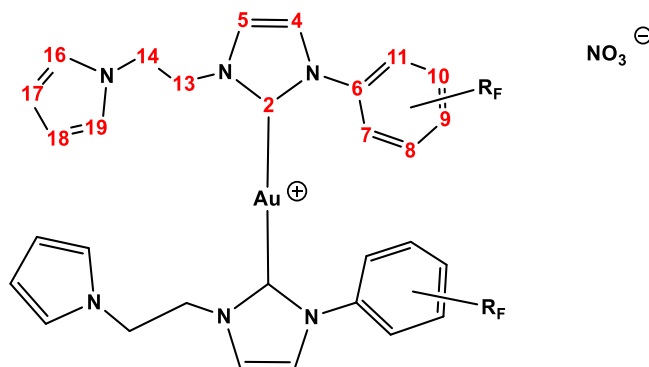
Route B: Starting from **IIIb** (89 mg, 0.23 mmol), $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (34 mg, 0.115 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol) and AgNO_3 (19 mg, 0.115 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (100:0) to (90:10) as eluent to give the desired complex as a white solid (51 mg, 51% yield).

The product was crystallized by slow evaporation in dichloromethane.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-14), 8.46 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 2H, H-17), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 2H, H-4), 7.83 (m, 6H, H-7,11,15), 7.47 – 7.38 (m, 4H, H-5,16), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 4H, H-8,10). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 181.1 (2C, C-2), 150.3 (2C, C-13), 149.4 (2C, C-9), 148.6 (2C, C-17), 139.6 (2C, C-15), 137.4 (2C, C-6), 127.0 (4C, C-7,11), 124.3 (2C, C-16),

122.8 (2C, C-5), 122.0 (2C, C-4), 121.6 (4C, C-8,10), 121.5 (q, $J = 206.0$ Hz, 2C, C-12), 119.4 (2C, C-14). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -57.8 (s, 6F). HMRS (ES^+): Calc. For $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{AuF}_6\text{N}_6\text{O}_2^+$ 807.1217, found 807.1231.

1.3.3. Complexes avec ligand éthylpyrrole



1.3.3.1. Complexe Ic

Route A: Starting from **Ic** (95 mg, 0.282 mmol), Ag_2O (33 mg, 0.141 mmol), AgNO_3 (24 mg, 0.141 mmol) and $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (42 mg, 0.141 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and the dark brown oil was dried under vacuum to give the desired complex as a beige solid (92 mg, 85% yield).

The product was crystallized by slow evaporation in dichloromethane at cold temperature. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.35 (m, 4H, H-7,11), 7.13 – 7.00 (m, 6H, H-5,8,10), 6.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, H-4), 6.49 (t, $J = 2.1$ Hz, 4H, H-16,19), 6.07 (t, $J = 2.1$ Hz, 4H, H-17,18), 4.71 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H, H-13), 4.40 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H, H-14). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 182.9 (2C, C-2), 162.4 (d, $J = 250.2$ Hz, 2C, C-9), 135.0 (d, $J = 2.9$ Hz, 2C, C-6), 126. (d, $J = 9.0$ Hz, 4C, C-8,10), 122.6 (d, $J = 6.4$ Hz, 4C, C-7,11), 120.7 (4C, C-16,19), 116.5 (2C, C-5), 116.2 (2C, C-4), 109.0 (4C, C-17,18), 52.9 (2C, C-13), 49.9 (2C, C-14). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -110.8 (h, 2F). HRMS (ES^+): Calc. for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{AuF}_2\text{N}_6^+$ 707.2009, found 707.2006.

1.3.3.2. Complexe IIc

Route A: Starting from **IIc** (50 mg, 0.13 mmol), Ag_2O (15 mg, 0.065 mmol), AgNO_3 (11 mg, 0.065 mmol) and $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (19 mg, 0.065 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure. The dark grey solid was dried under vacuum to give the desired complex as a yellow wax (14 mg, 25% yield).

Route B: Starting from **IIc** (89 mg, 0.23 mmol), $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (34 mg, 0.115 mmol), K_2CO_3 (32 mg, 0.23 mmol) and AgNO_3 (19 mg, 0.115 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (95 :5) to (90 :10) as eluent to give the desired complex as a yellow wax (72 mg, 72% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 8H, H-7,8,10,11), 7.34 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, H-5), 7.25 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, H-4), 6.46 (t, $J = 2.1$ Hz, 4H, H-16,19), 5.99 (t, $J = 2.1$ Hz, 4H, H-17,18), 4.67 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H, H-13), 4.38 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H, H-14). ^{13}C NMR (75 MHz,

CDCl₃) δ 182.8 (2C, C-2), 141.7 (2C, C-6), 131.1 (q, J = 33.3 Hz, 2C, C-9), 126.5 (dd, J = 4.8, 2.8 Hz, 4C, C-8,10), 125.4 (4C, C-7,11), 123.4 (q, J = 272.5 Hz, 2C, C-12), 123.2 (2C, C-5), 122.2 (2C, C-4), 120.8 (4C, C-16,19), 109.0 (4C, C-17,18), 53.2 (2C, C-13), 49.9 (2C, C-14). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.7 (s, 6F). HRMS (ES⁺): Calc. for For C₃₂H₂₈AuF₆N₆⁺ 807.1945, found 807.1950.

1.3.3.3. *Complexes IIIc*

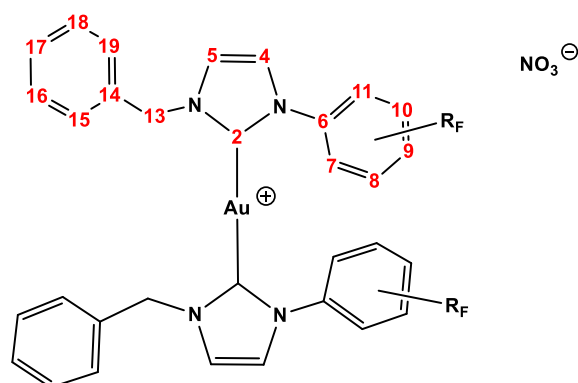
Route A: Starting from **IIIc** (106 mg, 0.264 mmol), Ag₂O (31 mg, 0.132 mmol), AgNO₃ (22 mg, 0.132 mmol) and Au(SMe₂)Cl (39 mg, 0.132 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and dried under vacuum to give the desired complex as a brown solid (44 mg, 43% yield).

Route B: Starting from **IIIc** (92 mg, 0.23 mmol), Au(SMe₂)Cl (35 mg, 0.115 mmol), K₂CO₃ (32 mg, 0.23 mmol) and AgNO₃ (19 mg, 0.115 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (100 :0) to (90 :10) as eluent to give the desired complex as a brown wax (52 mg, 50% yield). The product was crystallized by slow evaporation in dichloromethane at cold temperature (5°C). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.42 (m, 4H, H-7,11), 7.26 (d, J = 1.9 Hz, 2H, H-5), 7.22 – 7.18 (m, 6H, H-4,8,10), 6.41 (t, J = 2.1 Hz, 4H, H-16,19), 5.96 (t, J = 2.1 Hz, 4H, H-17,18), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 4H, H-13), 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 4H, H-14). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.9 (2C, C-2), 149.2 (d, J = 2.0 Hz, 2C, C-9), 137.3 (2C, C-6), 126.6 (4C, C-7,11), 122.8 (2C, C-5), 122.5 (2C, C-4), 121.6 (4C, C-8,10), 120.7 (4C, C-16,19), 120.3 (q, J = 256.5 Hz, 2C, C-12), 109.0 (4C, C-17,18), 53.0 (2C, C-13), 49.8 (2C, C-14). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -58.0 (6F). HRMS (ES⁺): Calc. for C₃₂H₂₈AuF₆N₆O₂⁺ 839.1843, found 839.1848.

1.3.3.4. *Complexes IVc*

Route A: Starting from **IVc** (80 mg, 0.199 mmol), Ag₂O (23 mg, 0.099 mmol), AgNO₃ (17 mg, 0.099 mmol) and Au(SMe₂)Cl (29 mg, 0.099 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and the dark brown oil was dried under vacuum to give the desired complex as a white solid (81 mg, 91% yield). The product was crystallized by slow evaporation in MeOH. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 2H, H-4), 7.54 (m, 4H, H-10,11), 7.51 – 7.47 (m, 2H, H-7), 7.46 – 7.38 (m, 2H, H-9), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 2H, H-5), 6.37 (t, J = 2.1 Hz, 4H, H-16,19), 5.93 (t, J = 2.1 Hz, 4H, H-17,18), 4.53 (t, J = 5.0 Hz, 4H, H-13), 4.29 (t, J = 5.0 Hz, 4H, H-14). ¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 183.1 (2C, C-2), 149.1 (d, J = 2.0 Hz, 2C, C-8), 140.4 (2C, C-6), 130.9 (2C, C-10), 123.6 (2C, C-11), 122.7 (2C, C-4), 122.2 (2C, C-5), 121.2 (2C, C-9), 121.1 (q, J = 119.0 Hz, 2C, C-12), 120.4 (4C, C-16,19), 117.8 (2C, C-7), 108.3 (4C, C-17,18), 52.6 (2C, C-13), 49.3 (2C, C-14). ¹⁹F NMR (282 MHz, MeOD) δ -59.3 (s, 6F). HRMS (ES⁺): Calc. for C₃₂H₂₈AuF₆N₆O₂⁺ 839.1843, found 839.1858.

1.3.4. Complexes avec ligand benzyle



1.3.4.1. Complexe *Id*

Route A: Starting from **Id** (58 mg, 0.20 mmol), Ag₂O (23 mg, 0.10 mmol), AgNO₃ (17 mg, 0.10 mmol) and Au(SMe₂)Cl (29 mg, 0.10 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and dried under vacuum to give the desired complex as a white solid (49 mg, 64% yield).

Route A by mechanochemistry: One equivalent of **Id** (47 mg, 0.16 mmol) and 0.5 equivalent of Ag₂O (19 mg, 0.082 mmol) were placed in a 5 mL stainless steel grinding jar with two stainless steel balls (5 mm diameter). The jar was closed and subjected to grinding in the Mixer Mill MM400 (Retsh) with a speed of **20 Hz** for one cycle of 1h with 5 min break before the addition of Au(SMe₂)Cl (24 mg, 0.082 mmol) for one cycle of 30 min. The crude product was dissolved in CH₃CN and filtered through a pad of celite. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with a mixture of dichloromethane and methanol from (95 :5) to (90 :10) as eluent. The solvent was concentrated and dried under vacuum to give the desired complex as a white solid (51 mg, 84% yield).

Route B: Starting from **Id** (66 mg, 0.23 mmol), Au(SMe₂)Cl (34 mg, 0.115mmol), K₂CO₃ (32 mg, 0.23 mmol) and AgNO₃ (19 mg, 0.115 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (100 :0) to (90 :10) as eluent to give the desired complex as a white solid (64 mg, 73% yield). The product was crystallized in methanol by slow diffusion of diethyl ether.

Route B by mechanochemistry: One equivalent of **Id** (43 mg, 0.15 mmol) and one equivalent of K₂CO₃ (21 mg, 0.15 mmol) were placed in a 10 mL stainless steel grinding jar with two stainless steel balls (10 mm diameter). The jar was closed and subjected to grinding in the Mixer Mill MM400 (Retsh) with a speed of **20 Hz** for one cycle of 30 min with 5 min break before the addition of Au(SMe₂)Cl (22 mg, 0.075 mmol) for one cycle of 1h. The crude product was dissolved in CH₃CN and filtered through a pad of celite. The crude product was purified by precipitation in diethylether (3mL) and dried under vacuum to give the desired complex as a white solid (85 mg, 73% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 – 7.49 (m, 4H, H-7,11), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H-4), 7.35 – 7.32 (m, 6H, H-16,17,18), 7.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H, H-5), 7.27 – 7.18 (m, 4H, H-15,19), 7.06 – 6.98 (m, 4H, H-8,10), 5.38 (s, 4H, H-13). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 182.2 (2C, C-2), 162.5 (d, *J* =

250.4 Hz, 2C, C-9), 135.2 (2C, C-14), 135.0 (d, $J = 3.0$ Hz, 2C, C-6), 129.1 (C, C-16,18), 128.7 (2C, C-17), 127.6 (4C, C-15,19), 126.8 (d, $J = 8.9$ Hz, 4C, C-7,11), 123.2 (2C, C-4), 123.0 (2C, C-5), 116.5 (d, $J = 23.2$ Hz, 2C, C-8,10), 54.9 (2C, C-13). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -111.0 (hept, 2F). HMRS (ES^+): Calc. For $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{AuF}_2\text{N}_4^+$ 701.1791 found 701.1777.

1.3.4.2. *Complexe IIId*

Route A: Starting from **IIId** (68 mg, 0.20 mmol), Ag_2O (23 mg, 0.10 mmol), AgNO_3 (17 mg, 0.10 mmol) and $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (29 mg, 0.10 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (100 :0) to (90 :10) as eluent to give the desired complex as a white solid. (74 mg, 86% yield). The product was crystallized by slow evaporation in dichloromethane.

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-7,11), 7.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H-4), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, H-8,10), 7.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H-5), 7.39 – 7.27 (m, 6H, H-16,17,18), 7.25 – 7.16 (m, 4H, H-19,15), 5.38 (s, 4H, H-13). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 182.6 (2C, C-2), 142.1 (2C, C-6), 135.7 (2C, C-14), 130.8 (q, $J = 33.2$ Hz, 2C, C-9), 128.7 (4C, C-16,18), 128.2 (2C, C-17), 127.1 (4C, C-15,19), 126.5 (q, $J = 3.7$ Hz, 4C, C-8,10), 125.6 (4C, C-7,11), 123.6 (q, $J = 272.0$ Hz, 2C, C-12), 123.0 (2C, C-4), 122.9 (2C, C-5), 54.4 (2C, C-13). ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -64.1 (6F). HMRS (ES^+): Calc. For $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{AuF}_6\text{N}_4^+$ 801.1727, found 801.1721.

1.3.4.3. *Complexe IIIId*

Route A: Starting from **IIIId** (71 mg, 0.20 mmol), Ag_2O (23 mg, 0.10 mmol), AgNO_3 (17 mg, 0.10 mmol) and $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (29 mg, 0.10 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure. The product was dissolved in 5 mL of CH_2Cl_2 and precipitated with 15 mL of diethyl ether. The resulting white solid was filtered and dried under vacuum to give the desired complex (10 mg, 11% yield).

Route B: Starting from **IIIId** (82 mg, 0.23 mmol), $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (34 mg, 0.115 mmol), K_2CO_3 (32 mg, 0.23 mmol) and AgNO_3 (19 mg, 0.115 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (100 :0) to (90 :10) as eluent to give the desired complex as a white solid (73 mg, 71% yield). The product was crystallized in dichloromethane by slow diffusion of diethyl ether. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 – 7.73 (m, 4H, H-7,11), 7.68 (t, $J = 1.4$ Hz, 2H, H-4), 7.58 (t, $J = 1.5$ Hz, 2H, H-5), 7.39 – 7.28 (m, 10H, H-8,10,16,17,18), 7.26 – 7.17 (m, 4H, H-15,19), 5.35 (s, 4H, H-13). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 182.7 (2C, C-2), 149.2 (d, $J = 2.1$ Hz, 2C, C-9), 137.8 (2C, C-6), 135.8 (2C, C-14), 128.7 (4C, C-16,18), 128.2 (2C, C-17), 127.2 (4C, C-15,19), 126.8 (4C, C-7,11), 123.0 (2C, C-4), 122.8 (2C, C-5), 121.7 (4C, C-8,10), 120.3 (q, $J = 256.4$ Hz, 2C, C-12), 54.3 (2C, C-13). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -59.5 (6F). HMRS (ES^+): Calc. For $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{AuF}_6\text{N}_4\text{O}_2^+$ 833.1625, found 833.1621.

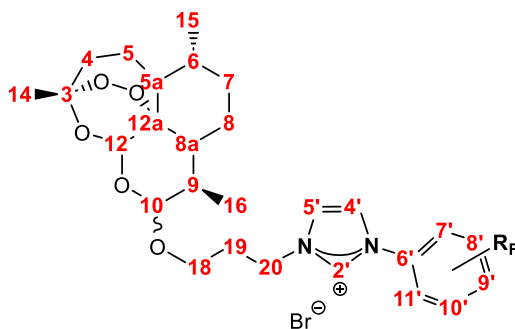
1.3.4.4. *Complexe IVd*

Route A: Starting from **IVd** (71 mg, 0.20 mmol), Ag_2O (23 mg, 0.10 mmol), AgNO_3 (17 mg, 0.10 mmol) and $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (29 mg, 0.10 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure. The product was dissolved in 5 mL of CH_2Cl_2 and

precipitated with 15 mL of diethyl ether. The resulting white solid was filtered and dried under vacuum to give the desired complex (25 mg, 28% yield).

Route B: Starting from **IVd** (81 mg, 0.23 mmol), Au(SMe₂)Cl (34 mg, 0.115 mmol), K₂CO₃ (32 mg, 0.23 mmol) and AgNO₃ (19 mg, 0.115 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (100:0) to (90:10) as eluent to give the desired complex as a white solid (64 mg, 62% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.50 (m, 4H, H-4,9), 7.44 – 7.33 (m, 6H, H-5,7,10), 7.33 – 7.15 (m, 12H, H-11,15,16,17,18,19), 5.34 (s, 4H, H-13). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 182.0 (2C, C-2), 149.3 (2C, C-8), 140.0 (2C, C-6), 135.1 (2C, C-14), 131.1 (2C, C-10), 129.1 (4C, C-16,18), 128.7 (2C, C17), 127.8 (4C, C-15,19), 123.6 (2C, C-4), 123.4 (2C, C-9), 122.8 (2C, C-5), 121.4 (2C, C-11), 120.2 (q, *J* = 259.0 Hz, 2C, C-12), 117.5 (2C, C-7), 55.1 (2C, C-13). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -57.9 (6F). HMRS (ES⁺): Calc. For C₃₄H₂₆AuF₆N₄O₂⁺ 833.1625, found 833.1617.

II. Complexes d' Au(I)-NHC avec un groupement fluoré et un bras dérivé de la DHA



II.1. Synthèse du dérivé alkylé de la DHA

According the procedure described in the literature.^[109] (1.28 g, 45 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.44 (s, 1H, H-12), 4.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-10), 4.08 – 3.95 (m, 1H, H-18), 3.58 – 3.42 (m, 3H, H-18,20), 2.74 – 2.58 (m, 1H, H-9), 2.47 – 2.31 (m, 1H, H-4), 2.17 – 2.01 (m, 3H, H-4,19), 1.96 – 1.84 (m, 1H, H-5), 1.81 – 1.72 (m, 2H, H-8), 1.70 – 1.61 (m, 1H, H-7), 1.56 – 1.43 (m, 5H, H-5,8a,14), 1.45 – 1.15 (m, 2H, 5a,6), 0.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-15), 0.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H, H-7,16). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 104.1 (1C, C-3), 102.1 (1C, C-10), 87.9 (1C, C-12), 81.0 (1C, C-12a), 65.7 (1C, C-18), 52.6 (1C, C-5a), 44.4 (1C, C-8a), 37.4 (1C, C-6), 36.4 (1C, C-4), 34.6 (1C, C-7), 32.5 (1C, C-19), 30.9 (1C, C-9), 30.6 (1C, C-20), 26.2 (1C, C-14), 24.6 (2C, C-5,8), 20.4 (1C, C-15), 13.0 (1C, C-16).

The by product, isomer **10α-(20-Bromopropoxy)dihydroartemisinin (α DHA-C3)** was also recovered during this purification to give a white solid (0.28 g, 10 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.47 (s, 1H, H-12), 4.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-10), 4.07 – 3.92 (m, 1H, H-18), 3.70 – 3.54 (m, 1H, H-18), 3.59 – 3.41 (m, 2H, H-20), 2.39 – 2.23 (m, 1H, H-4), 2.19 – 2.09 (m, 2H, H-19), 2.08 – 1.98 (m, 1H, H-4), 1.96 – 1.85 (m, 1H, H-5), 1.73 – 1.39 (m, 10H, H-5,7,8,8a,9,14), 1.33 – 1.23 (m, 2H, H-5a,6), 1.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-16), 0.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H, H-15). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 103.0 (1C, C-3), 103.0 (1C, C-10), 89.1 (1C, C-12), 81.6 (1C, C-12a), 66.2 (1C,

C-18), 51.9 (1C, C-5a), 46.5 (1C, C-8a), 39.8 (1C, C-14), 37.3 (1C, C-6), 36.5 (1C, C-4), 34.4 (1C, C-8), 32.7 (1C, C-19), 31.6 (1C, C-7), 30.5 (1C, C-20), 25.9 (1C, C-9), 24.7 (1C, C-5), 20.1 (1C, C-15), 19.5 (1C, C-16).

II.2. Synthèse des sels d'imidazoliums

II.2.1. 3'-(4'-Fluorophenyl)-1'-[10 β -(20-propoxy)dihydroartemisinin]1H-imidazol-3-ium bromide (*Ie*)

In a round bottom flask, one equivalent of **I** (127 mg, 0.78 mmol) and 1.1 equivalents of β **DHA-C3** (348 mg, 0.86 mmol) were dissolved in 8 mL of dry CH₃CN and stirred at 60°C for 5 days, protection of light and inert atmosphere. The solvent was evaporated under reduced pressure and the yellow oil was purified by washing with Et₂O (5 x 4 mL) to afford a white solid (370 mg, 84% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.10 (t, J = 1.6 Hz, 1H, H-2'), 7.96 – 7.80 (m, 2H, H-7',11'), 7.67 (t, J = 1.9 Hz, 1H, H-4'), 7.59 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H-5'), 7.37 – 7.23 (m, 2H, H-8',10'), 5.42 (s, 1H, H-12), 4.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-10), 4.77 – 4.51 (m, 2H, H-20), 3.99 – 3.85 (m, 1H, H-18), 3.66 – 3.45 (m, 1H, H-18), 2.75 – 2.59 (m, 1H, H-9), 2.47 – 2.27 (m, 3H, H-4,19), 2.05 (m, 1H, H-5), 1.98 – 1.83 (m, 1H, H-4), 1.83 – 1.73 (m, 1H, H-7), 1.73 – 1.61 (m, 2H, H-8), 1.59 – 1.41 (m, 5H, H-5,8a,14), 1.41 – 1.18 (m, 2H, H-5a,6), 0.98 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H-15), 1 – 0.90 (m, 1H, H-7), 0.93 (d, J = 7.4 Hz, 3H, H-16). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.3 (d, J = 252.5 Hz, 1C, C-9'), 136.8 (1C, C-2'), 130.6 (1C, C-6'), 124.3 (d, J = 8.9 Hz, 2C, C-7',11'), 123.1 (1C, C-5'), 120.6 (1C, C-4'), 117.8 (d, J = 23.6 Hz, 2C, C-8',10'), 104.3 (1C, C-3), 102.3 (1C, C-10), 88.1 (1C, C-12), 80.9 (1C, C-12a), 64.8 (1C, C-18), 52.4 (1C, C-5a), 48.0 (1C, C-20), 44.2 (1C, C-8a), 37.5 (1C, C-6), 36.3 (1C, C-4), 34.5 (1C, C-8), 30.8 (1C, C-9), 30.6 (1C, C-19), 26.1 (1C, C-14), 24.6 (d, J = 3.6 Hz, 2C, C-5,7), 20.3 (1C, C-15), 13.1 (1C, C-16). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -108.8 (hept, J = 8.0, 4.1 Hz, 1F). HMRS (ES⁺): Calc. For C₂₇H₃₆FN₂O₅⁺ 487.2608, found 487.2611.

II.2.2. 3'-(4'-(Trifluoromethyl)phenyl)-1'-[10 β -(20-propoxy)dihydroartemisinin]1H-imidazol-3-ium bromide (*Ile*)

In a round bottom flask, one equivalent of **II** (165 mg, 0.78 mmol) and 1.1 equivalents of β **DHA-C3** (348 mg, 0.86 mmol) were dissolved in 8 mL of dry CH₃CN and stirred at 60°C for 5 days, protection of light and inert atmosphere. The solvent was evaporated under reduced pressure and the yellow oil was purified by washing with Et₂O (10 x 4 mL) to afford a white solid (302 mg, 63% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.58 (s, 1H, H-2'), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-7',11'), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-8',10'), 7.68 (t, J = 1.9 Hz, 1H, H-4'), 7.58 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H-5'), 5.44 (s, 1H, H-12), 4.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-10), 4.81 – 4.61 (m, 2H, H-20), 4.00 – 3.87 (m, 1H, H-18), 3.69 – 3.56 (m, 1H, H-18), 2.75 – 2.64 (m, 1H, H-9), 2.48 – 2.32 (m, 3H, H-4,19), 2.12 – 1.99 (m, 1H, H-5), 1.98 – 1.86 (m, 1H, H-4), 1.84 – 1.75 (m, 1H, H-7), 1.74 – 1.63 (m, 2H, H-8), 1.56 – 1.40 (m, 5H, H-5,8a,14), 1.38 – 1.20 (m, 2H, H-5a,6), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H-15), 1.02 – 0.91 (m, 1H, H-7), 0.95 (d, J = 7.4 Hz, 3H, H-16). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (1C, C-6'), 136.8 (1C, C-2'), 132.4 (q, J = 33.4 Hz, 1C, C-9'), 128.1 – 127.7 (m, 2C, C-8',10'), 123.6 (1C, C-5'), 123.1 (q, J = 272.9 Hz, 1C, C-12'), 122.6 (2C, C-7',11'), 120.5 (1C, C-4'), 104.3 (1C, C-3), 102.3 (1C, C-10), 88.1 (1C, C-12), 81.0 (1C, C-12a), 64.8 (1C, C-18), 52.4 (1C, C-5a), 48.2 (1C, C-20), 44.2 (1C, C-8a), 37.5 (1C, C-6), 36.3 (1C, C-4), 34.5 (1C, C-8), 30.8 (1C, C-9), 30.5 (1C, C-19), 26.1 (1C, C-14), 24.6 (d, J = 3.4 Hz, 2C, C-5,7), 20.3 (1C, C-15), 13.1 (1C, C-16). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.9 (s, 3F). HMRS (ES⁺): Calc. For C₂₈H₃₆F₃N₂O₅⁺ 537.2576, found 537.2585.

II.2.3. 3'-(4'-(Trifluoromethoxy)phenyl)-1'-[10 β -(20-propoxy)dihydroartemisinin]1H-imidazol-3-ium bromide (IIIe)

In a round bottom flask, one equivalent of **III** (165 mg, 0.78 mmol) and 1.1 equivalents of β **DHA-C3** (348 mg, 0.86 mmol) were dissolved in 8 mL of dry CH₃CN and stirred at 60°C for 5 days, protection of light and inert atmosphere. The solvent was evaporated under reduced pressure and the yellow oil was purified by successive recrystallisation in Et₂O (10 x 4 mL) to afford a white solid (390 mg, 79% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.18 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-2'), 8.06 – 7.92 (m, 2H, H-7',11'), 7.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-5'), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-8',10'), 5.42 (s, 1H, H-12), 4.81 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-10), 4.78 – 4.57 (m, 2H, H-20), 4.01 – 3.85 (m, 1H, H-18), 3.65 – 3.54 (m, 1H, H-18), 2.74 – 2.58 (m, 1H, H-9), 2.46 – 2.30 (m, 3H, H-4,19), 2.14 – 1.98 (m, 1H, H-5), 1.96 – 1.85 (m, 1H, H-4), 1.84 – 1.73 (m, 1H, H-7), 1.73 – 1.61 (m, 2H, H-8), 1.54 – 1.39 (m, 5H, H-5,8a,14), 1.35 – 1.21 (m, 2H, H-5a,6), 0.97 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-15), 1.00 – 0.89 (m, 1H, H-7), 0.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-16). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.1 (1C, C-9'), 136.5 (1C, C-2'), 132.7 (1C, C-6'), 123.9 (2C, C-7',11'), 123.5 (1C, C-5'), 122.8 (2C, C-8',10'), 120.9 (1C, C-4'), 120.2 (q, *J* = 259.2 Hz, 1C, C-12'), 104.3 (1C, C-3), 102.2 (1C, C-10), 88.0 (1C, C-12), 80.9 (1C, C-12a), 64.8 (1C, C-18), 52.4 (1C, C-5a), 48.0 (1C, C-20), 44.2 (1C, C-8a), 37.4 (1C, C-6), 36.3 (1C, C-4), 34.4 (1C, C-8), 30.8 (1C, C-9), 30.5 (1C, C-19), 26.1 (1C, C-14), 24.6 (d, *J* = 3.4 Hz, 2C, C-5,7), 20.3 (1C, C-15), 13.1 (1C, C-16). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -57.9 (s, 3F). HMRS (ES⁺): Calc. For C₂₈H₃₆F₃N₂O₆⁺ 553.2526, found 553.2534.

II.2.4. 3'-(3'-(trifluoromethoxy)phenyl)-1'-[10 β -(20-propoxy)dihydroartemisinin]1H-imidazol-3-ium bromide (IVe)

In a round bottom flask, one equivalent of **IV** (184 mg, 0.80 mmol) and 1.1 equivalents of β **DHA-C3** (348 mg, 0.88 mmol) were dissolved in 8 mL of dry CH₃CN and stirred at 60°C for 5 days, protection of light and inert atmosphere. The solvent was evaporated under reduced pressure and the yellow oil was purified by successive recrystallisation in Et₂O (5 x 4 mL) to afford a white solid (196 mg, 38% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.18 (s, 1H, H-2'), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-9'), 7.80 – 7.55 (m, 4H, H-4',5',10',11'), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-7'), 5.40 (s, 1H, H-12), 4.80 (s, 1H, H-10), 4.76 – 4.63 (m, 2H, H-20), 3.96 – 3.86 (m, 1H, H-18), 3.64 – 3.53 (m, 1H, H-18), 2.67 – 2.62 (m, 1H, H-9), 2.42 – 2.31 (m, 3H, H-4,19), 2.10 – 1.99 (m, 1H, H-5), 1.97 – 1.84 (m, 3H, H-4), 1.79 – 1.72 (m, 1H, H-7), 1.71 – 1.62 (m, 2H, H-8), 1.54 – 1.29 (m, 5H, H-5,8a,14), 1.29 – 1.16 (m, 2H, H-5a,6), 0.96 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H-15), 1.01 – 0.85 (m, 1H, H-7), 0.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-16). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.0 (1C, C-8'), 136.9 (1C, C-2'), 135.5 (1C, C-6'), 132.5 (1C, C-10'), 123.6 (1C, C-5'), 122.4 (1C, C-11'), 121.0 (1C, C-9'), 120.5 (1C, C-4'), 120.2 (q, *J* = 259.3 Hz, 1C, C-12'), 114.7 (1C, C-7'), 104.3 (1C, C-3), 102.3 (1C, C-10), 88.0 (1C, C-12), 80.9 (1C, C-12a), 64.8 (1C, C-18), 52.4 (1C, C-5a), 48.1 (1C, C-20), 44.2 (1C, C-8a), 37.4 (1C, C-6), 36.3 (1C, C-4), 34.4 (1C, C-8), 30.8 (1C, C-9), 30.6 (1C, C-19), 26.1 (1C, C-14), 24.6 (d, *J* = 4.5 Hz, 2C, C-5,7), 20.3 (1C, C-15), 13.1 (1C, C-16). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -57.8 (s, 3F). HMRS (ES⁺): Calc. For C₂₈H₃₆F₃N₂O₆⁺ 553.2525, found 553.2529.

II.2.5. 3'-(3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1'-[10 β -(20-propoxy)dihydroartemisinin]1H-imidazol-3-ium bromide (Ve)

In a round bottom flask, one equivalent of **V** (218 mg, 0.78 mmol) and 1.1 equivalents of β **DHA-C3** (348 mg, 0.86 mmol) were dissolved in 8 mL of dry CH₃CN and stirred at 60°C for 5 days, protection of light and inert atmosphere. The solvent was evaporated under reduced pressure and the yellow oil was purified by successive recrystallisation in hot Et₂O (30°C) (20 x 4 mL) to afford a white solid (194 mg, 41% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.50 (t, *J* = 3.1, 1.7 Hz, 1H, H-2'), 8.51 (s, 2H, H-7',11'), 8.07 (s, 1H, H-4'), 7.84 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-9'), 7.71

(t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-5'), 5.43 (s, 1H, H-12), 4.83 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-10), 4.79 – 4.63 (m, 2H, H-20), 3.97 – 3.87 (m, 1H, H-18), 3.66 – 3.56 (m, 1H, H-18), 2.73 – 2.60 (m, 1H, H-9), 2.46 – 2.32 (m, 3H, H-4,19), 2.10 – 2.00 (m, 1H, H-5), 1.97 – 1.86 (m, 1H, H-), 1.83 – 1.73 (m, 1H, H-7), 1.74 – 1.65 (m, 2H, H-8), 1.53 – 1.39 (m, 5H, H-5,8a,14), 1.32 – 1.22 (m, 2H, H-5a,6), 0.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-15), 1.01 – 0.90 (m, 1H, H-7), 0.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-16). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 136.9 (1C, C-2'), 135.9 (1C, C-6'), 133.9 (q, $J = 34.8$ Hz, 2C, C-8',10'), 124.2 (1C, C-5'), 123.9 – 123.7 (m, 1C, C-9'), 123.5 – 122.9 (m, 2C, C-7',11'), 122.3 (q, $J = 273.7$ Hz, 2C, C-12',12''), 121.8 (1C, C-4'), 104.2 (1C, C-3), 102.0 (1C, C-10), 88.0 (1C, C-12), 81.0 (1C, C-12a), 64.6 (1C, C-18), 52.4 (1C, C-5a), 48.2 (1C, C-20), 44.2 (1C, C-8a), 37.4 (1C, C-6), 36.3 (1C, C-4), 34.4 (1C, C-8), 30.8 (1C, C-9), 30.4 (1C, C19), 26.0 (1C, C-14), 24.6 (d, $J = 5.2$ Hz, 2C, C-5,7), 20.3 (1C, C-15), 13.1 (1C, C-16). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62.7 (s, 6F). HMRS (ES+): Calc. For $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5^+$ 605.2450, found 605.2453.

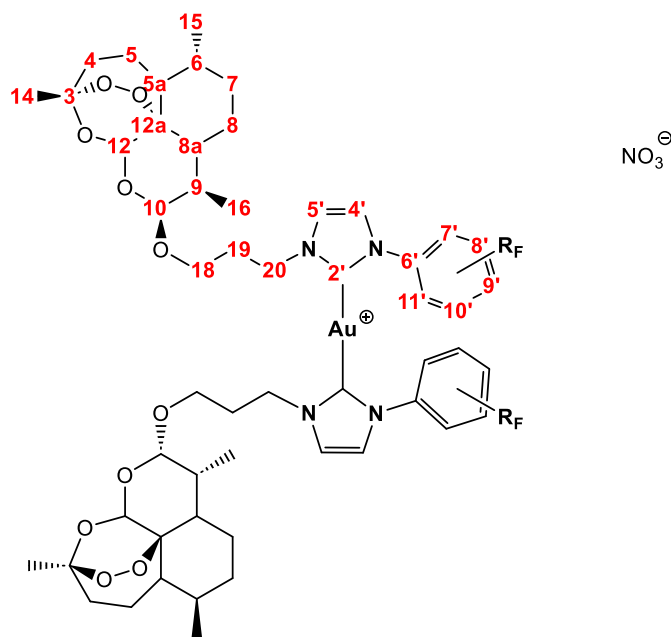
II.2.6. 3'-(4'-fluorophenyl)-1'-[10 α -(20-propoxy)dihydroartemisinin]1H-imidazol-3-ium bromide (Ie')

In a round bottom flask, one equivalent of **I** (127 mg, 0.78 mmol) and 1.1 equivalents of **α DHA-C3** (348 mg, 0.86 mmol) were dissolved in 8 mL of dry CH_3CN and stirred at 60°C for 5 days, protection of light and inert atmosphere. The solvent was evaporated under reduced pressure and the yellow oil was purified by washing with Et_2O (10 x 4mL) to afford a white solid (413 mg, 82% yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.83 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-2'), 7.94 – 7.86 (m, 2H, H-7',11'), 7.85 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-4'), 7.70 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-5'), 7.37 – 7.20 (m, 2H, H-8',10'), 5.45 (s, 1H, H-12), 5.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-10), 4.85 – 4.74 (m, 1H, H-20), 4.74 – 4.61 (m, 1H, H-20), 3.91 – 3.80 (m, 1H, H-18), 3.83 – 3.67 (m, 1H, H-18), 2.41 – 2.24 (m, 3H, H-4,19), 2.06 – 1.98 (m, 1H, H-5), 1.98 – 1.90 (m, 1H, H-4), 1.73 – 1.55 (m, 2H, H-8), 1.52 – 1.32 (m, 8H, H-5,7,8a,9,14), 1.31 – 1.23 (m, 2H, H-5a,6), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-16), 0.97 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H, H-15). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 163.2 (d, $J = 252.1$ Hz, 1C, C-9'), 136.6 (1C, C-2'), 130.7 (1C, C-6'), 124.4 (d, $J = 8.9$ Hz, 2C, C-7',11'), 124.0 (1C, C-5'), 120.4 (1C, C-4'), 117.6 (d, $J = 23.6$ Hz, 2C, C-8',11'), 102.8 (1C, C-3), 102.7 (1C, C-10), 89.9 (1C, C-12), 81.9 (1C, C-12a), 65.0 (1C, C-18), 51.34 (1C, -5a), 47.6 (1C, C-20), 46.9 (1C, C-7), 40.8 (1C, C-8a), 37.3 (1C, C-6), 36.4 (1C, C-4), 34.1 (1C, C-8), 31.8 (1C, C-14), 30.4 (1C, C-9), 25.9 (1C, C-19), 24.7 (1C, C-5), 19.9 (1C, C-15), 19.1 (1C, C-16). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -109.2 (hept, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1F).

II.3. Synthèse des complexes d'Au(I) bis-NHC

Procédure générale pour la synthèse des complexes d'or(I)

The gold(I) complexes were synthesized *via* the transmetalation route involving the mild base Ag_2O , followed by subsequent addition of $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ in CH_3CN . An additional step to change the counterion of complexes was performed to homogenize all of them. Under a nitrogen atmosphere and protection of the light, one equivalent of an imidazolium salt and 0.5 equivalent of Ag_2O were dissolved in 3 mL of dry CH_2Cl_2 and stirred at r.t for 72 h. 0.5 equivalent of AgNO_3 dissolved in 2 mL of dry CH_3CN was added and stirred for 2 h. 0.5 equivalent of $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ was then added and the resulting mixture was stirred for 1 h. After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under pressure and the solid was dried under vacuum to give the desired complex as a solid.



II.3.1. Complexe 1e

Starting from **1e** (113 mg, 0.20 mmol), Ag₂O (23 mg, 0.10 mmol), AgNO₃ (17 mg, 0.10 mmol) and Au(SMe₂)Cl (30 mg, 0.10 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (98:2) to (90:10) as eluent. The resulting white solid was dried under vacuum to give the desired product (87 mg, 71% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.50 (m, 4H, H-7',11'), 7.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H, H-4'), 7.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H, H-5'), 7.22 – 7.12 (m, 4H, H-8',10'), 5.40 (s, 2H, H-12), 4.77 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H, H-10), 4.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H, H-20), 3.89 – 3.79 (m, 2H, H-18), 3.41 – 3.34 (m, 2H, H-18), 2.73 – 2.62 (m, 2H, H-9), 2.40 (td, *J* = 14.6, 13.4, 3.9 Hz, 2H, H-4), 2.18 – 2.09 (m, 4H, H-19), 2.09 – 2.02 (m, 2H, H-4), 1.97 – 1.87 (m, 2H, H-5), 1.83 – 1.73 (m, 2H, H-7), 1.73 – 1.62 (m, 4H, H-8), 1.55 – 1.42 (m, 10H, H-5,8a,14), 1.42 – 1.21 (m, 4H, H-5a,6), 0.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, H-15), 1.01 – 0.88 (m, 2H, H-7), 0.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H, H-16). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 182.1 (2C, C-2'), 162.6 (d, *J* = 250.5 Hz, 2C, C-9'), 135.1 (d, *J* = 3.2 Hz, 2C, C-6'), 127.0 (d, *J* = 8.8 Hz, 4C, C-7',11'), 122.9 (d, *J* = 6.7 Hz, 4C, C-4',5'), 116.6 (d, *J* = 23.1 Hz, 4C, C-8',10'), 104.2 (2C, C-3), 102.0 (2C, C-10), 88.0 (2C, C-12), 80.9 (2C, C-12a), 64.8 (2C, C-18), 52.5 (2C, C-5a), 48.9 (2C, C-20), 44.2 (2C, C-8a), 37.5 (2C, C-6), 36.4 (2C, C-4), 34.5 (2C, C-8), 31.3 (2C, C-19), 30.8 (2C, C-9), 26.1 (2C, C-14), 24.7 (2C, C-5), 24.6 (2C, C-7), 20.3 (2C, C-15), 13.2 (2C, C-16). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -110.8 (hept, *J* = 8.4, 4.7 Hz, 1F). HMRS (ES⁺): Calc. For C₅₄H₇₀AuF₂N₄O₁₀⁺ 1169.4725, found 1169.4728.

II.3.2. Complexe 1e

Starting from **1e** (123 mg, 0.20 mmol), Ag₂O (23 mg, 0.10 mmol), AgNO₃ (17 mg, 0.10 mmol) and Au(SMe₂)Cl (30 mg, 0.10 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography on silica gel with a mixture of dichloromethane and methanol (95:5) as eluent. The resulting white solid was dried under vacuum to give the desired product (95 mg, 71% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.69 (m, 8H, H-7',8',10',11'), 7.48 (s, 2H, H-4'), 7.42 (s, 2H, H-5'), 5.37 (s,

2H, H-12), 4.74 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H, H-10), 4.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H, H-20), 3.86 – 3.76 (m, 2H, H-18), 3.43 – 3.32 (m, 2H, H-18), 2.69 – 2.57 (m, 2H, H-19), 2.37 (td, $J = 14.0, 3.9$ Hz, 2H, H-4), 2.16 – 1.99 (m, 6H, H-4,19), 1.95 – 1.83 (m, 2H, H-5), 1.77 – 1.69 (m, 2H, H-7), 1.68 – 1.57 (m, 4H, H-8), 1.52 – 1.36 (m, 10H, H-5,8a,14), 1.34 – 1.18 (m, 4H, H-5a,6), 0.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H, H-15), 0.99 – 0.84 (m, 2H, H-7), 0.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H, H-16). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 182.3 (2C, C-2'), 141.8 (2C, C-6'), 131.4 (q, $J = 33.3$ Hz, 2C, C-9'), 126.9 (q, $J = 3.9$ Hz, 4C, C-8',10'), 125.7 (4C, C-7',11'), 123.4 (q, $J = 272.5$ Hz, 2C, C-12'), 123.3 (2C, C-5'), 122.3 (2C, C-4'), 104.2 (2C, C-3), 102.0 (2C, C-10), 88.0 (2C, C-12), 80.9 (2C, C-12a), 64.7 (2C, C-18), 52.4 (2C, C-5a), 49.0 (2C, C-20), 44.2 (2C, C-8a), 37.5 (2C, C-6), 36.4 (2C, C-4), 34.5 (2C, C-8), 31.2 (2C, C-19), 30.8 (2C, C-9), 26.1 (2C, C-14), 24.6 (d, $J = 11.6$ Hz, 4C, C-5,7), 20.3 (2C, C-15), 13.1 (2C, C-16). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.6 (s, 6F). HMRS (ES^+): Calc. For $\text{C}_{56}\text{H}_{70}\text{AuF}_6\text{N}_4\text{O}_{10}^+$ 1169.4662, found 1269.4669.

II.3.3. Complexe IIIe

Starting from **IIIe** (127 mg, 0.20 mmol), Ag_2O (23 mg, 0.10 mmol), AgNO_3 (17 mg, 0.10 mmol) and $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (30 mg, 0.10 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography on silica gel with a mixture of dichloromethane and methanol (95:5) as eluent. The resulting white solid was dried under vacuum to give the desired product (55 mg, 40% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 7.60 (m, 4H, H-7',11'), 7.41 – 7.37 (m, 4H, H-4',5'), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, H-8',10'), 5.39 (s, 2H, H-12), 4.76 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H, H-10), 4.29 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-20), 3.89 – 3.76 (m, 2H, H-18), 3.48 – 3.31 (m, 2H, H-18), 2.73 – 2.57 (m, 2H, H-9), 2.47 – 2.31 (m, 2H, H-4), 2.18 – 1.99 (m, 6H, H-4,19), 1.99 – 1.84 (m, 4H, H-8), 1.81 – 1.71 (m, 2H, H-5), 1.70 – 1.60 (m, 2H, H-7), 1.55 – 1.41 (m, 10H, H-5,8a,14), 1.41 – 1.20 (m, 4H, H-5a,6), 0.97 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H, H-15), 1.01 – 0.87 (m, 2H, H-7), 0.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H, H-16). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 182.3 (2C, C-2'), 149.4 (q, $J = 2.1$ Hz, 2C, C-9'), 137.4 (2C, C-6'), 126.8 (4C, C-7',11'), 123.0 (2C, C-5')8, 122.6 (2C, C-4'), 121.9 (4C, C-8',10'), 120.3 (q, $J = 258.7$ Hz, 2C, C-12'), 104.2 (2C, C-3), 102.0 (2C, C-10), 88.0 (2C, C-12), 80.9 (2C, C-12a), 64.6 (2C, C-18), 52.4 (2C, C-5a), 48.8 (2C, C-20), 44.2 (2C, C-8a), 37.5 (2C, C-6), 36.4 (2C, C-6), 34.5 (2C, C-4), 31.2 (2C, C-8), 30.8 (2C, C-19), 26.1 (2C, C-9), 24.6 (d, $J = 11.9$ Hz, 4C, C-5,7), 20.3 (2C, C-15), 13.1 (2C, C-16). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -57.9 (s, 6F). HMRS (ES^+): Calc. For $\text{C}_{56}\text{H}_{70}\text{AuF}_6\text{N}_4\text{O}_{12}^+$ 1301.4561, found 1301.4584.

II.3.4. Complexe IVe

Starting from **IVe** (108 mg, 0.17 mmol), Ag_2O (20 mg, 0.08 mmol), AgNO_3 (14 mg, 0.08 mmol) and $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (25 mg, 0.08 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography on silica gel with a mixture of dichloromethane and methanol (95:5) as eluent. The resulting white solid was dried under vacuum to give the desired product (89 mg, 76% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 – 7.64 (m, 2H, H-9'), 7.57 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-10), 7.47 – 7.32 (m, 8H, H-4',5',7',11'), 5.39 (s, 2H, H-12), 4.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H, H-10), 4.33 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H, H-20), 3.89 – 3.76 (m, 2H, H-18), 3.46 – 3.32 (m, 2H, H-18), 2.72 – 2.61 (m, 2H, H-9), 2.40 (td, $J = 13.9, 3.9$ Hz, 2H, H-4), 2.20 – 2.00 (m, 6H, H-4,19), 1.98 – 1.86 (m, 2H, H-5), 1.81 – 1.71 (m, 2H, H-7),

1.71 – 1.60 (m, 4H, H-8), 1.56 – 1.41 (m, 10H, H-5,8a,14), 1.39 – 1.19 (m, 4H, H-5a,6), 0.98 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H, H-15), 1.02 – 0.87 (m, 2H, H-7), 0.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H, H-16). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 181.9 (2C, C-2'), 149.4 (q, $J = 2.1$ Hz, 2C, C-8'), 140.1 (2C, C-6'), 131.3 (2C, C-10'), 123.6 (2C, C-9'), 123.3 (2C, C-5'), 122.6 (2C, C-4'), 121.5 (2C, C-11'), 120.3 (q, $J = 258.9$ Hz, 2C, C-12'), 117.6 (2C, C-7'), 104.2 (2C, C-3), 102.0 (2C, C-10), 88.0 (2C, C-12), 81.0 (2C, C-12a), 64.7 (2C, C-18), 52.4 (2C, C-5a), 49.0 (2C, C-20), 44.2 (2C, C-8a), 37.5 (2C, C-6), 36.3 (2C, C-4), 34.5 (2C, C-8), 31.3 (2C, C-19), 30.7 (2C, C-9), 26.1 (2C, C-14), 24.6 (d, $J = 11.6$ Hz, 4C, C-5,7), 20.3 (2C, C-15), 13.1 (2C, C-16). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -57.8 (s, 6F). HMRS (ES^+): Calc. For $\text{C}_{56}\text{H}_{70}\text{AuF}_6\text{N}_4\text{O}_{12}^+$ 1301.4561, found 1301.4565.

II.3.5. Complexe Ve

Starting from **Ve** (121 mg, 0.20 mmol), Ag_2O (23 mg, 0.10 mmol), AgNO_3 (17 mg, 0.10 mmol) and $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (30 mg, 0.10 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by washing with (5 x 4 mL) Et_2O and centrifugated to remove the solvent. The resulting white solid was dried under vacuum to give the desired product (112 mg, 76% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 2H, H-7',11'), 7.95 (s, 1H, H-9'), 7.59 – 7.50 (m, 2H, H-4',5'), 5.41 (s, 1H, H-12), 4.80 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-10), 4.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-20), 3.88 (dt, $J = 11.1, 5.9$ Hz, 1H, H-18), 3.48 (dt, $J = 10.8, 6.2$ Hz, 1H, H-18), 2.72 – 2.58 (m, 1H, H-9), 2.39 (td, $J = 13.9, 3.9$ Hz, 1H, H-4), 2.27 – 2.13 (m, 2H, H-19), 2.13 – 1.99 (m, 1H, H-4), 1.98 – 1.82 (m, 1H, H-5), 1.82 – 1.70 (m, 2H, H-8), 1.68 – 1.60 (m, 1H, H-7), 1.58 – 1.38 (m, 5H, H-5,8a,14), 1.36 – 1.19 (m, 2H, H-5a,6), 0.97 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, H-15), 1.04 – 0.85 (m, 1H, H-7), 0.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-16). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 182.0 (1C, C-2'), 140.2 (1C, C-6'), 133.2 (q, $J = 34.5$ Hz, 2C, C-8',10'), 125.3 (2C, C-7',11'), 124.1 (1C, C-5'), 122.9 (1C, C-9'), 122.4 (1C, C-4'), 122.3 (q, $J = 273.4$ Hz, 2C, C-12',12''), 104.2 (1C, C-3), 102.1 (1C, C-10), 88.0 (1C, C-12), 80.9 (1C, C-12a), 64.7 (1C, C-18), 52.5 (1C, C-5a), 49.3 (1C, C-20), 44.2 (1C, C-8a), 37.5 (1C, C-6), 36.4 (1C, C-4), 34.5 (1C, C-8), 31.4 (1C, C-19), 30.8 (1C, C-9), 26.1 (1C, C-14), 24.6 (d, $J = 10.2$ Hz, 2C, C-5,7), 20.3 (1C, C-15), 13.1 (1C, C-16). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -62.9 (s, 6F). HMRS (ES^+): Calc. For $\text{C}_{58}\text{H}_{68}\text{AuF}_{12}\text{N}_4\text{O}_{10}^+$ 1405.4409, found 1405.4446.

II.3.6. Complexe Ie'

Starting from **Ie'** (113 mg, 0.20 mmol), Ag_2O (23 mg, 0.10 mmol), AgNO_3 (17 mg, 0.10 mmol) and $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ (30 mg, 0.10 mmol). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography on silica gel with a gradient mixture of dichloromethane and methanol from (98:2) to (90:10) as eluent. The resulting white solid was dried under vacuum to give the desired product (105 mg, 85% yield).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.49 (m, 6H, H-4',7',11'), 7.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, H-5'), 7.13 (t, $J = 8.3$ Hz, 4H, H-8',10'), 5.43 (s, 2H, H-12), 5.00 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-10), 4.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H, H-20), 3.91 – 3.81 (m, 2H, H-18), 3.60 – 3.50 (m, 2H, H-18), 2.34 – 2.22 (m, 2H, H-4), 2.20 – 2.09 (m, 2H, H-9), 2.07 – 1.97 (m, 2H, H-4), 1.97 – 1.86 (m, 2H, H-5), 1.69 – 1.32 (m, 20H, H-5), 1.31 – 1.21 (m, 4H, H-5a,6), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, H-16), 0.94 (d, $J = 5.1$ Hz, 6H, H-15). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 182.1 (2C, C-2'), 162.5 (d, $J = 250.4$ Hz, 2C, C-9'), 135.1 (d, $J = 3.1$ Hz,

2C, C-6'), 126.9 (d, $J = 8.9$ Hz, 4C, C-7',11'), 123.3 (2C, C-4'), 122.65 (2C, C-5'), 116.5 (d, $J = 23.3$ Hz, 4C, C-8',10'), 102.8 (2C, C-3), 102.6 (2C, C-10), 89.6 (2C, C-12), 81.8 (2C, C-12a), 65.3 (2C, C-18), 51.5 (2C, C-5a), 48.8 (2C, C-20), 46.8 (2C, C-8a), 40.5 (2C, C-7), 37.3 (2C, C-6), 36.4 (2C, C-4), 34.2 (2C, C-8), 31.7 (2C, C-9), 31.5 (2C, C-19), 25.9 (2C, C-14), 24.7 (2C, C-5), 20.0 (2C, C-15), 19.3 (2C, C-16). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -110.8 (hept, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 2F).

Matériel et méthodes

I. Mesures aux rayons X

Crystal structure date:

All data for all structures represented in this paper were collected at low temperatures using an oil-coated shock-cooled crystal on a Bruker-AXS CCD 1000 diffractometer with MoK α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). The structures were solved by direct methods ^[240] and all non hydrogen atoms were refined anisotropically using the least-squares method on F^2 ^[241].

Complex Ia: C₃₇H₂₈AuF₂N₇O₄, M = 869.63, monoclinic, $P2_1/n$, $a = 13.633(6) \text{ \AA}$, $b = 13.742(6) \text{ \AA}$, $c = 14.791(7) \text{ \AA}$, $\beta = 107.355(12)^\circ$, $V = 2645(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, T = 100(2) K. 37296 reflections (7985 independent, $R_{\text{int}} = 0.0451$) were collected. Largest electron density residue: 3.423 e \AA^{-3} , R_1 (for $I > 2\sigma(I)$) = 0.0451 and $wR_2 = 0.0960$ (all data) with $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ and $wR_2 = (\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2)^{0.5}$.

Complex Ib: C_{28.45}H_{22.90}AuF₂N₇O₄, M = 761.80, monoclinic, $P2_1/c$, $a = 10.051(1) \text{ \AA}$, $b = 20.495(1) \text{ \AA}$, $c = 16.589(1) \text{ \AA}$, $\beta = 106.159(3)^\circ$, $V = 3282.1(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, T = 100(2) K. 42567 reflections (9931 independent, $R_{\text{int}} = 0.0571$) were collected. Largest electron density residue: 1.436 e \AA^{-3} , R_1 (for $I > 2\sigma(I)$) = 0.0247 and $wR_2 = 0.0615$ (all data) with $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ and $wR_2 = (\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2)^{0.5}$.

Complex Ic: C₃₀H₂₈AuF₂N₇O₃, M = 769.56, monoclinic, $P2_1/c$, $a = 10.040(1) \text{ \AA}$, $b = 12.382(1) \text{ \AA}$, $c = 11.206(1) \text{ \AA}$, $\beta = 90.616(1)^\circ$, $V = 1393.0(1) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, T = 100(2) K. 10566 reflections (6417 independent, $R_{\text{int}} = 0.0416$) were collected. Largest electron density residue: 2.768 e \AA^{-3} , R_1 (for $I > 2\sigma(I)$) = 0.0310 and $wR_2 = 0.0936$ (all data) with $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ and $wR_2 = (\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2)^{0.5}$.

Complex Id: C₃₂H₂₆AuF₂N₅O₃, M = 763.54, triclinic, $P \bar{1}$, $a = 14.107(1) \text{ \AA}$, $b = 14.446(1) \text{ \AA}$, $c = 16.176(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 83.044(4)^\circ$, $\beta = 85.588(4)^\circ$, $\gamma = 61.667(4)^\circ$, $V = 2879.3(4) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, T = 100(2) K. 172083 reflections (27836 independent, $R_{\text{int}} = 0.0605$) were collected. Largest electron density residue: 6.982 e \AA^{-3} , R_1 (for $I > 2\sigma(I)$) = 0.0339 and $wR_2 = 0.0833$ (all data).

Complex IIa: C₃₈H₂₄AuF₆N₇O₄, M = 953.61, monoclinic, $P2_1/n$, $a = 17.889(1) \text{ \AA}$, $b = 14.398(1) \text{ \AA}$, $c = 15.452(1) \text{ \AA}$, $\beta = 110.902(2)^\circ$, $V = 3718.0(4) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, T = 100(2) K. 58652 reflections (7546 independent, $R_{\text{int}} = 0.0427$) were collected. Largest electron density residue: 4.570 e \AA^{-3} , R_1 (for $I > 2\sigma(I)$) = 0.0482 and $wR_2 = 0.1282$ (all data) with $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ and $wR_2 = (\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2)^{0.5}$.

Complex IIb: C₃₀H₂₀AuF₆N₇O₃, M = 837.50, monoclinic, $P2_1/c$, $a = 15.220(1) \text{ \AA}$, $b = 13.798(1) \text{ \AA}$, $c = 14.919(1) \text{ \AA}$, $\beta = 110.492(2)^\circ$, $V = 3080.6(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, T = 100(2) K. 73958 reflections (10193 independent, $R_{\text{int}} = 0.0380$) were collected. Largest electron density residue: 3.672 e \AA^{-3} , R_1

(for $I > 2\sigma(I)$) = 0.0371 and $wR_2 = 0.0998$ (all data) with $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ and $wR_2 = (\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2)^{0.5}$.

Complex IIId: $C_{34.5}H_{28}AuF_6N_5O_4$, $M = 887.58$, monoclinic, $P2_1/c$, $a = 13.567(2)$ Å, $b = 14.713(2)$ Å, $c = 16.548(2)$ Å, $\beta = 92.231(3)^\circ$, $V = 3300.7(5)$ Å³, $Z = 4$, $T = 100(2)$ K. 65268 reflections (8748 independent, $R_{int} = 0.0584$) were collected. Largest electron density residue: $1.317 e \text{ \AA}^{-3}$, R_1 (for $I > 2\sigma(I)$) = 0.0280 and $wR_2 = 0.0654$ (all data) with $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ and $wR_2 = (\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2)^{0.5}$.

Complex IIIa: $C_{38}H_{24}AuClF_6N_6O_2$, $M = 943.05$, monoclinic, $C2/c$, $a = 13.644(5)$ Å, $b = 36.621(6)$ Å, $c = 7.710(5)$ Å, $\beta = 114.13(2)^\circ$, $V = 3520.8(6)$ Å³, $Z = 4$, $T = 100(2)$ K. 34633 reflections (4674 independent, $R_{int} = 0.0418$) were collected. Largest electron density residue: $0.892 e \text{ \AA}^{-3}$, R_1 (for $I > 2\sigma(I)$) = 0.0190 and $wR_2 = 0.0392$ (all data) with $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ and $wR_2 = (\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2)^{0.5}$.

Complex IIIb: $C_{31}H_{21}AuBrCl_3F_6N_6O_3$, $M = 1022.76$, triclinic, $P \bar{1}$, $a = 9.721(6)$ Å, $b = 11.092(5)$ Å, $c = 16.044(9)$ Å, $\alpha = 85.92(4)^\circ$, $\beta = 79.73(5)^\circ$, $\gamma = 88.07(4)^\circ$, $V = 1697.4(16)$ Å³, $Z = 4$, $T = 102(2)$ K. 16074 reflections (4795 independent, $R_{int} = 0.2321$) were collected. Largest electron density residue: $1.234 e \text{ \AA}^{-3}$, R_1 (for $I > 2\sigma(I)$) = 0.0776 and $wR_2 = 0.1639$ (all data).

Complex IIIc: $C_{32}H_{28}AuF_6N_7O_5$, $M = 901.58$, monoclinic, $P2_1/c$, $a = 12.551(3)$ Å, $b = 19.654(4)$ Å, $c = 14.223(3)$ Å, $\beta = 106.062(5)^\circ$, $V = 3371.5(13)$ Å³, $Z = 4$, $T = 100(2)$ K. 58708 reflections (7955 independent, $R_{int} = 0.0761$) were collected. Largest electron density residue: $2.677 e \text{ \AA}^{-3}$, R_1 (for $I > 2\sigma(I)$) = 0.0355 and $wR_2 = 0.0825$ (all data) with $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ and $wR_2 = (\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2)^{0.5}$.

Complex IIIId: $C_{34.5}H_{28}AuF_6N_5O_6$, $M = 919.58$, monoclinic, Pc , $a = 13.560(1)$ Å, $b = 14.851(1)$ Å, $c = 16.680(2)$ Å, $\beta = 91.815(2)^\circ$, $V = 3357.3(4)$ Å³, $Z = 4$, $T = 100(2)$ K. 62196 reflections (18046 independent, $R_{int} = 0.0700$) were collected. Largest electron density residue: $3.076 e \text{ \AA}^{-3}$, R_1 (for $I > 2\sigma(I)$) = 0.0346 and $wR_2 = 0.0853$ (all data) with $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ and $wR_2 = (\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2)^{0.5}$.

Complex IVa: $C_{38}H_{24}AuF_6N_7O_5$, $M = 969.61$, monoclinic, $C2/c$, $a = 14.606(13)$ Å, $b = 15.021(13)$ Å, $c = 16.372(13)$ Å, $\beta = 92.428(13)^\circ$, $V = 3589(5)$ Å³, $Z = 4$, $T = 173(2)$ K. 6534 reflections (3465 independent, $R_{int} = 0.0639$) were collected. Largest electron density residue: $1.384 e \text{ \AA}^{-3}$, R_1 (for $I > 2\sigma(I)$) = 0.0322 and $wR_2 = 0.0856$ (all data) with $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ and $wR_2 = (\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2)^{0.5}$.

Complex IVc: $C_{32}H_{28}AuF_6N_7O_5$, $M = 901.58$, triclinic, $P \bar{1}$, $a = 11.025(1)$ Å, $b = 13.365(1)$ Å, $c = 23.781(2)$ Å, $\alpha = 74.457(2)^\circ$, $\beta = 86.826(2)^\circ$, $\gamma = 80.670(3)^\circ$, $V = 3331.0(4)$ Å³, $Z = 4$, $T = 100(2)$ K. 59682 reflections (20103 independent, $R_{int} = 0.0637$) were collected. Largest electron density residue: $3.602 e \text{ \AA}^{-3}$, R_1 (for $I > 2\sigma(I)$) = 0.0440 and $wR_2 = 0.0985$ (all data).

II. Mesures de lipophilie

The octanol-water partition coefficients (P) of all the complexes were determined using a shake-flask method.^[129] Water (100 mL, distilled after milli-Q purification) and *n*-octanol (100 mL, Sigma Aldrich, ACS spectrophotometric grade, $\geq 99\%$) were shaken together for 24 h to allow saturation of both phases. Stock solutions of the compounds (20, 50, 62.5 or 100 μM) were prepared in the *n*-octanol phase. Aliquots (2 mL) of each of these stock solutions were then added to an equal volume of the aqueous phase. The resultant biphasic solution was manually mixed 10 min to create the partition before to let the phases separate. The concentrations of the complex in the organic and aqueous phases were then determined using UV absorbance spectroscopy (212, 242 or 262 nm). The blank is the water saturated to *n*-octanol. $\log P$ was defined as logarithm of the ratio of the concentrations of the complex in the organic and aqueous phases (values reported are the means of at least three separated determinations). Except for **complexes le-Ve**, the concentration in aqueous phase was deduced by the subtraction of octanol phase absorbance and the octanol sample before the partition with water. The obtained results are reported in Tableau 16.

$$\log P = \frac{[Ir]_{(org)}}{[Ir]_{(aq)}}$$

Complexes	λ (nm)	Concentration (μM)
Quinoline complexes Ia-IVa	262	50
Pyridine complexes Ib-IIIb	212	100
Ethylpyrrole complexes Ic-IVc	212	50
Benzyle complexes Id-IVd	212	62.5
DHA complexes le-Ve	242	20

Tableau 16 : Wavelength and concentration of **complex Ia** to **complex Ve** for $\log P$ measurements.

III. Etudes biologiques sur le cancer

III.1. Lignées cellulaires

Human lung carcinoma A549 and prostate cancer PC-3 cell lines were obtained from DSMZ (Braunschweig, Germany). Human bladder cancer T24, cervical carcinoma HeLa, osteosarcoma U2-OS, breast cancer MCF-7, mouse fibroblast NIH3T3 and osteoblast MC3T3 cell lines were from ATCC-LGC Standards (Molsheim, France). The human endothelial cell line HMEC-1 was purchased from Cytion (Eppelheim, Germany), and the Nrf2 Leporter Renilla Reporter MCF-7 cell line (MCF-7 ARE) from Abeomics (San Diego, United States). U2-OS, PC-3, A549 and MCF-7 cells were cultured in RPMI 1640 medium, while T24, HeLa and NIH3T3 cells were maintained in DMEM. MC3T3 cells were grown in MEM supplemented with 2 mM of L-glutamine, and MCF-7 ARE cells in MEM supplemented with 2 mM L-glutamine and 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of puromycin. HMEC-1 cells were cultured in MCDB supplemented with 10 mM of L-glutamine,

10 ng/mL epidermal growth factor and 1 µg/mL hydrocortisone. All culture media were supplemented with 10 % fetal bovine serum and 1 % antibiotics (100 U/mL penicillin and 100 µg/mL streptomycin). Cells were maintained at 37 °C in a humidified atmosphere with 5% CO₂.

III.2. Test de viabilité cellulaire

Cell viability was assessed using the MTT assay, following the method originally described by Mosmann ^[242] and later refined by Carmichael.^[167] Cells were seeded into 48-well plates at densities ranging from 2,500 to 15,000 cells/well depending on the cell line (NIH3T3: 2,500 cells; MC3T3: 5,000 cells; U2-OS: 5,000 cells; T24: 5,000 cells; HMEC-1: 10,000 cells; A549: 10,000 cells; MCF-7: 10,000 cells; MCF-7 ARE: 10,000 cells; PC-3: 15,000 cells) and incubated overnight at 37 °C in a humidified atmosphere with 5 % CO₂ to allow for cell attachment. Complexes and reference compounds, dissolved in DMSO, were added at varying concentrations (from 0.001 µM to 40 µM), ensuring the final concentration of DMSO in the medium did not exceed 0.4 % (v/v). After 72 hours of treatment, 50 µL of MTT solution (5 mg/mL, Sigma-Aldrich) was added to each well and incubated for 4 hours. Formazan crystals formed during this incubation were solubilized with 500 µL of lysis buffer (DMSO), and absorbance was measured at 550 nm using a Victor X5 multilabel plate reader (PerkinElmer). The GI₅₀ values, defined as the concentration inhibiting cell proliferation by 50 %, were determined from sigmoidal dose-response curves using non-linear regression analysis (Graphpad Prism Software). Data are presented from three to five independent experiments, with DMSO-treated cells as controls.

III.3. Evaluation de la contribution de ROS intracellulaires

U2-OS cells were seeded at 5,000 cells/well and A549 at 10,000 cells/well in 48-well plates, then incubated overnight. Cells were pre-treated with *N*-acetyl-cysteine (NAC) at 1, 5 and 10 mM for 1 hour, before addition of metal complexes (100 nM or 1 µM, corresponding to the GI₇₅). The final DMSO concentration did not exceed 0.4 % (v/v). After 24 hours of treatment, 50 µL of MTT solution (5 mg/mL, Sigma-Aldrich) was added and incubated for 4 hours. Formazan crystals were dissolved in 500 µL of DMSO, and absorbance measured at 550 nm. Cytotoxicity was determined as above. Data represent three independent experiments, with DMSO-treated cells as controls.

III.4. Inhibition de la TrxR1

The inhibition of mammalian TrxR1 was determined according to an established microplate reader-based assay with minor modifications.^[243] Commercial rat liver TrxR1 (Sigma-Aldrich) was diluted in distilled water to 3.5 U/mL. In a 96-well plate, 25 µL of the enzyme solution, 25 µL potassium phosphate buffer (pH 7.4) and complexes to test or reference inhibitors (dissolved in DMSO at concentrations ranging from 0.001 µM to 50 µM) were added to each well. The plate was gently shaken and incubated at 37 °C for 75 min. Following incubation, 225 µL of the reaction mixture was added to each well. The reaction mixture (per 1.0 mL total volume) consisted of 500 µL of a 100 mM potassium phosphate buffer pH 7.4, 20 µL of a 0.2

% BSA solution, 80 μL of a 100 mM EDTA solution, 100 μL of a 20 mM NADPH solution and 300 μL of distilled water). The enzymatic reaction was initiated by adding 25 μL of 20 mM DTNB solution. Enzymatic activity was monitored by measuring the increase in absorbance at 412 nM every 30 seconds for 10 min using a Victor X5 multilabel plate reader (PerkinElmer). A negative control (compound to test without enzyme) was included to account for any non-enzymatic DTNB reduction. IC_{50} values were calculated as the concentration of compound required to reduce TrxR activity by 50 % relative to the untreated control.

III.5. Mesure de l'activité des agents réducteurs intracellulaires avec le DTNB

The cellular activity of intracellular reducing agents in A549 cells was measured using a DTNB-based assay with minor modifications from a previously published method.^[70] Cells were seeded at 180,000 cells/well in 6-well plates and incubated overnight. Test compounds, including metal complexes, proligands and reference compounds, were dissolved in DMSO and added at concentrations ranging from 0.001 μM to 20 μM , ensuring that the final concentration of DMSO did not exceed 0.2 % (v/v). After 1 hour of treatment, cells were washed twice with PBS, collected in microfuge tubes, and centrifugated for 2 min at 800 rpm and 4°C. The supernatant was discarded, and the cell pellet was resuspended in 100 μL of cold lysis buffer (50 mM phosphate buffer, pH 7.4, 1 mM EDTA, 0.1 % Triton-X 100). Cell lysis was carried out on ice for 5 min, and lysates were stored at -30 °C until use. The protein concentrations of lysates were determined using the Bradford assay at 595 nm. For the enzymatic assay, 10 μg of cell lysate (diluted in lysis buffer to a final volume to 90 μL) was mixed to 10 μL of reaction buffer (500 mM phosphate buffer, pH 7.4, 1 mM EDTA, 0.2 mM NADPH) to obtain a total volume of 100 μL . The reaction was initiated by adding 100 μL of DTNB at a final concentration of 3 mM. The reduction of DTNB was monitored by measuring the increase in absorbance at 412 nM every each 30 seconds for 10 min using a Victor X5 multilabel plate reader (PerkinElmer). IC_{50} values were calculated as the concentration of compound required to decrease enzymatic activity by 50 % to the untreated control. Data represent three independent experiments.

III.6. Inhibition de Nrf2

MCF-7 ARE cells were seeded at 5,000 cells/well in 96-well clear-bottom plate and incubated overnight at 37 °C in a humidified atmosphere with 5% CO_2 to allow for cell attachment. Cells were then stimulated with 10 μM of ter butyl-hydroquinone (tBHQ) in the presence or absence of complexes to be tested. The complexes were dissolved in a 80:20 mixture of 1 % BSA and DMSO, and added at various concentrations (ranging from 0.001 μM to 10 μM) ensuring the final concentration of DMSO did not exceed 0.1 % (v/v). After 7 hours of treatment, cells were washed with 100 μL of PBS, and 20 μL of lysis buffer (Promega) was added to each well. The plate was gently shaken for 15 min at room temperature. Subsequently, 100 μL of Renilla luciferase assay reagent (Promega) was added to each well, and luminescence was immediately measured at 480 nm using a Victor X5 multilabel plate reader (PerkinElmer). Data represent results from three independent experiments, with tBHQ-stimulated cells with as positive control.

IV. Etudes biologiques sur la leishmaniose

IV.1. Activité antileishmanienne sur les amastigotes axéniques de *L. Infantum*

L. infantum promastigotes (MHOM/MA/67/ITMAP-263, CNR Leishmania, Montpellier, France, expressing luciferase activity) were cultivated in RPMI 1640 medium supplemented with 10% foetal calf serum (FCS), 2 mM L-glutamine and antibiotics (100 U/mL penicillin and 100 µg/mL streptomycin) and harvested in logarithmic phase of growth by centrifugation at 900 g for 10 min. The supernatant was removed carefully and was replaced by the same volume of RPMI 1640 complete medium at pH 5.4 and incubated for 24 h at 24 °C. The acidified promastigotes were then incubated for 24 h at 37 °C in a ventilated flask to transform acidified promastigotes into axenic amastigotes. The effects of the tested compounds on the growth of *L. infantum* axenic amastigotes were assessed as follows. *L. infantum* amastigotes were incubated at a density of 2×10^6 parasites/mL in sterile 96-well plates with various concentrations of compounds dissolved in DMSO (final concentration 0.5% v/v), in duplicate. Appropriate controls, DMSO and amphotericin B, were added to each set of experiments. After a 48 h incubation period at 37 °C, each plate-well was then microscopically-examined to detect any precipitate formation. To estimate the luciferase activity of axenic amastigotes, 80 µL of each to white 96-well plates, Steady Glow[®] reagent (Promega) was added according to manufacturer's instructions, and plates were incubated for 2 min. The luminescence was measured in a FLUOstar Omega microplate reader (BMG Labtech). Efficient concentration 50% (EC₅₀) was defined as the concentration of drug required to inhibit by 50% the metabolic activity of *L. infantum* amastigotes compared to control. EC₅₀ values were calculated by non-linear regression analysis processed on dose response curves, using TableCurve 2D V5 software.

IV.2. Evaluation antileishmanienne des amastigotes intracellulaires de *L. Infantum* avec la luciférase

The *in vitro* evaluation of the anti-leishmanial activity on intracellular amastigotes forms of the tested compounds was assessed as follow. Briefly, 200µ L of THP-1 cells with Phorbol 12-Myristate 13-Acetate (final concentration 50 ng/ml) were seeded in 96 well plates at an average density of $0.77 \cdot 10^5$ cells/ml and incubated for 96 h at 37 °C, 5%CO₂. Then, promastigotes were centrifuged at 3000 rpm for 10 min and the supernatant replaced by the same volume of complete RPMI pH 5.4 and incubated for 24 h at 27 °C. Differentiated THP-1 cells were then infected by acidified promastigotes with an infection ratio of twenty parasites for one macrophage and incubated for 24 hours at 37 °C, 5% CO₂. Plates were rinse three times and then, in duplicate, medium containing various concentrations of drugs and appropriate controls (DMSO, auranofin and amphotericin B) was added (final DMSO concentration being inferior to 0.5% v/v) and incubated for 120h. To estimate the luciferase activity on axenic amastigotes, 80 µl of each well were transferred to white 96-well plates, Steady Glow[®] reagent (Promega) was added according to manufacturer's instructions, and plates were incubated for 2 min. The luminescence was measured in a FLUOstar Omega microplate reader (BMG Labtech). Inhibitory concentration 50% (IC₅₀) was defined as the

concentration of drug required to inhibit by 50% the metabolic activity of *L. infantum* amastigotes compared to control. IC₅₀ values were calculated by non-linear regression analysis processed on dose response curves, using TableCurve 2D V5® software.

IV.3. Evaluation cytotoxique sur les cellules Thp1

The *in vitro* evaluation of the tested compounds cytotoxicity by MTT assay was done on the Thp1 cell line (human monocyte cell line). Briefly, cells ($0.77 \cdot 10^5$ cells/mL) in 200 μ L of complete medium [RPMI 1640 supplemented with 10% fetal calf serum (FCS), 2 mM L-glutamine and antibiotics (100U/mL penicillin and 100 μ g/mL streptomycin)] + PMA (50 ng/ml) were seeded into each well of 96-well plates and incubated at 37 °C in a humidified 5% CO₂ with 95% air atmosphere. After a 96h incubation, plates were rinse 3 times with medium and 100 μ l of medium were added. 100 μ L of medium with various drugs and appropriate controls, DMSO and amphotericin B, were added and the plates were incubated for 72 h at 37 °C. Each plate-well was then microscope-examined for detecting possible precipitate formation before the medium was aspirated from the wells. 100 μ L of MTT solution (0.5 mg/mL in complete RPMI) were then added to each well. Cells were incubated for 2 h at 37 °C. After this time, the MTT solution was removed and DMSO (100 μ L) was added to dissolve the resulting formazan crystals. Plates were shaken vigorously (300 rpm) for 5 min. The absorbance was measured at 570 nm with a microplate spectrophotometer (BIOTEK Eon). CC₅₀ were calculated by non-linear regression analysis processed on dose–response curves, using TableCurve 2D V5 software.

Bibliographie

- (1) Ferlay, J.; Ervik, M.; Lam, F.; Laversanne, M.; Colombet, M.; Mery, L.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Soerjomataram, I.; Bray, F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. <https://doi.org/https://gco.iarc.who.int/today>. Accessed on 06/18/2025.
- (2) Van Der Westhuizen, D.; Bezuidenhout, D. I.; Munro, O. Q. Cancer Molecular Biology and Strategies for the Design of Cytotoxic Gold(I) and Gold(III) Complexes: A Tutorial Review. *Dalt. Trans.* **2021**, *50* (47), 17413–17437. <https://doi.org/10.1039/d1dt02783b>.
- (3) Collins, K.; Jacks, T.; Pavletich, N. P. The Cell Cycle and Cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1997**, *94* (7), 2776–2778. <https://doi.org/10.1073/PNAS.94.7.2776>.
- (4) Hanahan, D.; Weinberg, R. A. The Hallmarks of Cancer. *Cell* **2000**, *100* (1), 57–70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9).
- (5) Hanahan, D.; Weinberg, R. A. Hallmarks of Cancer: The next Generation. *Cell* **2011**, *144* (5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.02.013>.
- (6) Cooper, G. M.; Hausman, R. E. The Cell: A Molecular Approach 2nd Edition. *Sinauer Assoc. Inc.* **2007**.
- (7) Gómez-Ruiz, S.; Maksimović-Ivanić, D.; Mijatović, S.; Kaluderović, G. N. On the Discovery, Biological Effects, and Use of Cisplatin and Metallocenes in Anticancer Chemotherapy. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2012**, *2012*, 140284. <https://doi.org/10.1155/2012/140284>.
- (8) Che, C. M.; Siu, F. M. Metal Complexes in Medicine with a Focus on Enzyme Inhibition. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14* (2), 255–261. <https://doi.org/10.1016/J.CBPA.2009.11.015>.
- (9) Adhikari, S.; Nath, P.; Das, A.; Datta, A.; Baildya, N.; Duttaroy, A. K.; Pathak, S. A Review on Metal Complexes and Its Anti-Cancer Activities: Recent Updates from in Vivo Studies. *Biomed. Pharmacother.* **2024**, *171*, 116211. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2024.116211>.
- (10) Gautier, A.; Cisnetti, F. Advances in Metal–Carbene Complexes as Potent Anti-Cancer Agents. *Metallomics* **2012**, *4* (1), 23–32. <https://doi.org/10.1039/C1MT00123J>.
- (11) Zhao, H.; Ning, Y. China's Ancient Gold Drugs. *Gold Bull.* **2001**, *34* (1), 24–29. <https://doi.org/10.1007/bf03214805>.
- (12) Koch, R. An Address on Bacteriological Research. *Br. Med. J.* **1890**, *2* (1546), 380–383. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.1546.380>.
- (13) Balfourier, A.; Kolosnjaj-Tabi, J.; Luciani, N.; Carn, F.; Gazeau, F. Gold-Based Therapy: From Past to Present. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2020**, *117* (37), 22639–22648. <https://doi.org/10.1073/pnas.2007285117>.
- (14) Roder, C.; Thomson, M. J. Auranofin: Repurposing an Old Drug for a Golden New Age. *Drugs R. D.* **2015**, *15* (1), 13–20. <https://doi.org/10.1007/s40268-015-0083-y>.
- (15) Mirabelli, C. K.; Johnson, R. K.; Sung, C. M.; Faucette, L.; Muirhead K.; Crooke, S. T. Evaluation of the in Vivo Antitumor Activity and in Vitro Cytotoxic Properties of Auranofin, a Coordinated Gold Compound, in Murine Tumor Models. *Cancer Res.* **1985**, *45* (1), 32–39. PMID: 3917372.

- (16) Ott, I. On the Medicinal Chemistry of Gold Complexes as Anticancer Drugs. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253 (11–12), 1670–1681. <https://doi.org/10.1016/J.CCR.2009.02.019>.
- (17) Berners-Price, S. J.; Filipovska, A. Gold Compounds as Therapeutic Agents for Human Diseases. *Metallomics* **2011**, 3 (9), 863–873. <https://doi.org/10.1039/C1MT00062D>.
- (18) ClinicalTrials.gov. *Phase I and II study of auranofin in chronic lymphocytic leukemia (CLL)*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01419691>. Last update Posted 2016-01-18.
- (19) ClinicalTrials.gov. *Sirolimus and Auranofin in Treating Patients With Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer or Small Cell Lung Cancer*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01737502>. Last update Posted 2024-03-25.
- (20) ClinicalTrials.gov. *Auranofin in Treating Patients With Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01747798>. Last Update. Posted 2019-08-02.
- (21) Mirabelli, C. K.; Hill, D. T.; Johnson, R. K.; Faucette, L. F.; Sung, C. M.; Crooke, S. T.; Girard, G. R.; Kuo, G. Y. Correlation of the in Vitro Cytotoxic and in Vivo Antitumor Activities of Gold(I) Coordination Complexes. *J. Med. Chem.* **1986**, 29 (2), 218–223. https://doi.org/10.1021/JM00152A009/ASSET/JM00152A009.FP.PNG_V03.
- (22) Prima, D. O.; Pankov, R. O.; Kostyukovich, A. Y.; Minyaev, M. E.; Burykina, J. V.; Ananikov, V. P. Synthesis and Characterization of Pd/NHCF Complexes with Fluorinated Aryl Groups. *Dalt. Trans.* **2022**, 51 (25), 9843–9856. <https://doi.org/10.1039/d2dt00892k>.
- (23) Barnard, P. J.; Berners-Price, S. J. Targeting the Mitochondrial Cell Death Pathway with Gold Compounds. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251 (13–14), 1889–1902. <https://doi.org/10.1016/J.CCR.2007.04.006>.
- (24) Scalcon, V.; Bindoli, A.; Rigobello, M. P. Significance of the Mitochondrial Thioredoxin Reductase in Cancer Cells: An Update on Role, Targets and Inhibitors. *Free Radic. Biol. Med.* **2018**, 127, 62–79. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2018.03.043>.
- (25) Carlos Lima, J.; Rodriguez, L. Phosphine-Gold(I) Compounds as Anticancer Agents: General Description and Mechanisms of Action. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2011**, 11 (10), 921–928. <https://doi.org/10.2174/187152011797927670>.
- (26) Wanzlick, H. W.; Schikora, E. Ein Nucleophiles Carben. *Chem. Ber.* **1961**, 94 (9), 2389–2393. <https://doi.org/10.1002/CBER.19610940905>.
- (27) Öfele, K. 1,3-Dimethyl-4-Imidazolinylden-(2)-Pentacarbonylchrom Ein Neuer Übergangsmetall-Carben-Komplex. *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12 (3), P42–P43. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)88691-X](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)88691-X).
- (28) Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. A Stable Crystalline Carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (1), 361–363. https://doi.org/10.1021/JA00001A054/SUPPL_FILE/JA00001A054_SI_001.PDF.
- (29) Schuster, O.; Yang, L.; Raubenheimer, H. G.; Albrecht, M. Beyond Conventional N-Heterocyclic Carbenes: Abnormal, Remote, and Other Classes of NHC Ligands with Reduced Heteroatom Stabilization. *Chem. Rev.* **2009**, 109 (8), 3445–3478. <https://doi.org/10.1021/CR8005087>.
- (30) Murillo, M. I.; Gaiddon, C.; Le Lagadec, R. Targeting of the Intracellular Redox Balance by Metal

- Complexes towards Anticancer Therapy. *Front. Chem.* **2022**, *10* (August), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.967337>.
- (31) Jin, Z.; El-Deiry, W. S. Overview of Cell Death Signaling Pathways. *Cancer Biol. Ther.* **2005**, *4* (2), 147–171. <https://doi.org/10.4161/CBT.4.2.1508>.
- (32) Suhaili, S. H.; Karimian, H.; Stellato, M.; Lee, T. H.; Aguilar, M. I. Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization: A Focus on the Role of Mitochondrial Membrane Structural Organization. *Biophys. Rev.* **2017**, *9* (4), 443–457. <https://doi.org/10.1007/S12551-017-0308-0>.
- (33) Elmore, S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol. Pathol.* **2007**, *35* (4), 495–516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>.
- (34) Charles A Janeway, J.; Travers, P.; Walport, M.; Shlomchik, M. J. The Immune System in Health and Disease. *Immunobiology* **2001**, No. 14102, 1–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/>.
- (35) Zhong, L.; Arnér, E. S. J.; Holmgren, A. Structure and Mechanism of Mammalian Thioredoxin Reductase: The Active Site Is a Redox-Active Selenolthiol/Selenenylsulfide Formed from the Conserved Cysteine-Selenocysteine Sequence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97* (11), 5854–5859. <https://doi.org/10.1073/pnas.100114897>.
- (36) Hellfritsch, J.; Kirsch, J.; Schneider, M.; Fluege, T.; Wortmann, M.; Frijhoff, J.; Dagnell, M.; Fey, T.; Esposito, I.; Kölle, P.; Pogoda, K.; Angeli, J. P. F.; Ingold, I.; Kuhlencordt, P.; Östman, A.; Pohl, U.; Conrad, M.; Beck, H. Knockout of Mitochondrial Thioredoxin Reductase Stabilizes Prolyl Hydroxylase 2 and Inhibits Tumor Growth and Tumor-Derived Angiogenesis. *Antioxidants Redox Signal.* **2015**, *22* (11), 938–950. <https://doi.org/10.1089/ARS.2014.5889>.
- (37) Tolbatov, I.; Cirri, D.; Marchetti, L.; Marrone, A.; Coletti, C.; Re, N.; La Mendola, D.; Messori, L.; Marzo, T.; Gabbiani, C.; Pratesi, A. Mechanistic Insights Into the Anticancer Properties of the Auranofin Analog Au(PET3)I: A Theoretical and Experimental Study. *Front. Chem.* **2020**, *8*, 578078. <https://doi.org/10.3389/FCHEM.2020.00812>.
- (38) Pratesi, A.; Gabbiani, C.; Michelucci, E.; Ginanneschi, M.; Papini, A. M.; Rubbiani, R.; Ott, I.; Messori, L. Insights on the Mechanism of Thioredoxin Reductase Inhibition by Gold N-Heterocyclic Carbene Compounds Using the Synthetic Linear Selenocysteine Containing C-Terminal Peptide HTrxR(488-499): An ESI-MS Investigation. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *136*, 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.01.009>.
- (39) Gromer, S.; Arscott, L. D.; Williams, C. H.; Schirmer, R. H.; Becker, K. Human Placenta Thioredoxin Reductase. Isolation of the Selenoenzyme, Steady State Kinetics, and Inhibition by Therapeutic Gold Compounds. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273* (32), 20096–20101. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.32.20096>.
- (40) Tait, S. W. G.; Green, D. R. Mitochondria and Cell Death: Outer Membrane Permeabilization and Beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2010**, *11* (9), 621–632. <https://doi.org/10.1038/NRM2952>.
- (41) Wacquier, B.; Combettes, L.; Dupont, G. Dual Dynamics of Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening. *Sci. Rep.* **2020**, *10* (1), 3924. <https://doi.org/10.1038/S41598-020-60177-1>.
- (42) Galluzzi, L.; Larochette, N.; Zamzami, N.; Kroemer, G. Mitochondria as Therapeutic Targets for Cancer Chemotherapy. *Oncogene* **2006**, *25* (34), 4812–4830. <https://doi.org/10.1038/SJ.ONC.1209598>.

- (43) Bindoli, A.; Rigobello, M. P.; Scutari, G.; Gabbiani, C.; Casini, A.; Messori, L. Thioredoxin Reductase: A Target for Gold Compounds Acting as Potential Anticancer Drugs. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253* (11–12), 1692–1707. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.02.026>.
- (44) Berners-Price, S. J.; Filipovska, A. The Design of Gold-Based, Mitochondria-Targeted Chemotherapeutics. *Aust. J. Chem.* **2008**, *61* (9), 661–668. <https://doi.org/10.1071/CH08175>.
- (45) Green, D. R.; Kroemer, G. The Pathophysiology of Mitochondrial Cell Death. *Science* **2004**, *305* (5684), 626–629. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1099320>.
- (46) Green, D. R.; Kroemer, G. Pharmacological Manipulation of Cell Death: Clinical Applications in Sight? *J. Clin. Invest.* **2005**, *115* (10), 2610–2617. <https://doi.org/10.1172/JCI26321>.
- (47) Armstrong, J. S. The Role of the Mitochondrial Permeability Transition in Cell Death. *Mitochondrion* **2006**, *6* (5), 225–234. <https://doi.org/10.1016/J.MITO.2006.07.006>.
- (48) Gogvadze, V.; Orrenius, S. Mitochondrial Regulation of Apoptotic Cell Death. *Chem. Biol. Interact.* **2006**, *163* (1–2), 4–14. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2006.04.010>.
- (49) Gamberi, T.; Pratesi, A.; Messori, L.; Massai, L. Proteomics as a Tool to Disclose the Cellular and Molecular Mechanisms of Selected Anticancer Gold Compounds. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *438*, 213905. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.213905>.
- (50) Box, J. K.; Paquet, N.; Adams, M. N.; Boucher, D.; Bolderson, E.; O’Byrne, K. J.; Richard, D. J. Nucleophosmin: From Structure and Function to Disease Development. *BMC Mol. Biol.* **2016**, *17* (1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12867-016-0073-9>.
- (51) Krishnamurthy, D.; Karver, M. R.; Fiorillo, E.; Orrú, V.; Stanford, S. M.; Bottini, N.; Barrios, A. M. Gold(I)-Mediated Inhibition of Protein Tyrosine Phosphatases: A Detailed in Vitro and Cellular Study. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (15), 4790–4795. <https://doi.org/10.1021/JM800101W>.
- (52) Gamcsik, M. P.; Kasibhatla, M. S.; Teeter, S. D.; Colvin, O. M. Glutathione Levels in Human Tumors. *Biomarkers* **2012**, *17* (8), 671–691. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2012.715672>.
- (53) Iacopetta, D.; Rosano, C.; Sirignano, M.; Mariconda, A.; Ceramella, J.; Ponassi, M.; Saturnino, C.; Sinicropi, M. S.; Longo, P. Is the Way to Fight Cancer Paved with Gold? Metal-Based Carbene Complexes with Multiple and Fascinating Biological Features. *Pharmaceuticals* **2020**, *13* (5), 91. <https://doi.org/10.3390/PH13050091>.
- (54) Al-Majid, A. M.; Yousuf, S.; Choudhary, M. I.; Nahra, F.; Nolan, S. P. Gold-NHC complexes as potent bioactive compounds. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 76. <https://doi.org/10.1002/slct.201600009>.
- (55) Meyer, A.; Oehninger, L.; Geldmacher, Y.; Alborzina, H.; Wölfl, S.; Sheldrick, W. S.; Ott, I. Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes with Naphthalimide Ligands as Combined Thioredoxin Reductase Inhibitors and DNA Intercalators. *ChemMedChem* **2014**, *9* (8), 1794–1800. <https://doi.org/10.1002/CMDC.201402049>.
- (56) Collie, G. W.; Parkinson, G. N. The Application of DNA and RNA G-Quadruplexes to Therapeutic Medicines. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (12), 5867–5892. <https://doi.org/10.1039/C1CS15067G>.
- (57) Sen, S.; Hufnagel, S.; Maier, E. Y.; Aguilar, I.; Selvakumar, J.; Devore, J. E.; Lynch, V. M.; Arumugam, K.; Cui, Z.; Sessler, J. L.; Arambula, J. F. Rationally Designed Redox-Active Au(I) N-

- Heterocyclic Carbene: An Immunogenic Cell Death Inducer. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (49), 20536–20541. <https://doi.org/10.1021/JACS.0C09753>.
- (58) Fucikova, J.; Spisek, R.; Kroemer, G.; Galluzzi, L. Calreticulin and Cancer. *Cell Res.* **2021**, *31* (1), 5–16. <https://doi.org/10.1038/S41422-020-0383-9>.
- (59) Panaretakis, T.; Kepp, O.; Brockmeier, U.; Tesniere, A.; Bjorklund, A. C.; Chapman, D. C.; Durchschlag, M.; Joza, N.; Pierron, G.; Van Endert, P.; Yuan, J.; Zitvogel, L.; Madeo, F.; Williams, D. B.; Kroemer, G. Mechanisms of Pre-Apoptotic Calreticulin Exposure in Immunogenic Cell Death. *EMBO J.* **2009**, *28* (5), 578. <https://doi.org/10.1038/EMBOJ.2009.1>.
- (60) Rigobello, M. P.; Messori, L.; Marcon, G.; Agostina Cinellu, M.; Bragadin, M.; Folda, A.; Scutari, G.; Bindoli, A. Gold Complexes Inhibit Mitochondrial Thioredoxin Reductase: Consequences on Mitochondrial Functions. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98* (10), 1634–1641. <https://doi.org/10.1016/J.JINORGBIO.2004.04.020>.
- (61) Buckley, R. G.; Elsome, A. M.; Fricker, S. P.; Henderson, G. R.; Theobald, B. R. C.; Parish, R. V.; Howe, B. P.; Kelland, L. R. Antitumor Properties of Some 2-[(Dimethylamino)methyl]phenylgold(III) Complexes. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (26), 5208–5214. <https://doi.org/10.1021/JM9601563>.
- (62) Calamai, P.; Carotti, S.; Guerri, A.; Messori, L.; Mini, E.; Orioli, P.; Speroni, G. P. Biological Properties of Two Gold(III) Complexes: AuCl₃(Hpm) and AuCl₂(Pm). *J. Inorg. Biochem.* **1997**, *66* (2), 103–109. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(96\)00190-0](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(96)00190-0).
- (63) Bertrand, B.; Williams, M. R. M.; Bochmann, M. Gold(III) Complexes for Antitumor Applications: An Overview. *Eur. Chem. J.* **2018**, *24* (46), 11840–11851. <https://doi.org/10.1002/CHEM.201800981>.
- (64) Zhang, J. J.; Sun, R. W. Y.; Che, C. M. A Dual Cytotoxic and Anti-Angiogenic Water-Soluble Gold(III) Complex Induces Endoplasmic Reticulum Damage in HeLa Cells. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (28), 3388–3390. <https://doi.org/10.1039/C2CC00029F>.
- (65) Yan, J. J.; Chow, A. L. F.; Leung, C. H.; Sun, R. W. Y.; Ma, D. L.; Che, C. M. Cyclometalated Gold(III) Complexes with N-Heterocyclic Carbene Ligands as Topoisomerase I Poisons. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (22), 3893–3895. <https://doi.org/10.1039/C001216E>.
- (66) Bertrand, B.; Fernandez-Cestau, J.; Angulo, J.; Cominetti, M. M. D.; Waller, Z. A. E.; Searcey, M.; O’Connell, M. A.; Bochmann, M. Cytotoxicity of Pyrazine-Based Cyclometalated (C^Npz^C)Au(III) Carbene Complexes: Impact of the Nature of the Ancillary Ligand on the Biological Properties. *Inorg. Chem.* **2017**, *56* (10), 5728–5740. <https://doi.org/10.1021/ACS.INORGCHEM.7B00339>.
- (67) Williams, M. R. M.; Bertrand, B.; Fernandez-Cestau, J.; Waller, Z. A. E.; O’Connell, M. A.; Searcey, M.; Bochmann, M. Acridine-Decorated Cyclometalated Gold(III) Complexes: Synthesis and Anti-Tumour Investigations. *Dalt. Trans.* **2018**, *47* (38), 13523–13534. <https://doi.org/10.1039/C8DT02507J>.
- (68) Zou, T.; Lum, C. T.; Chui, S. S. Y.; Che, C. M. Gold(III) Complexes Containing N-Heterocyclic Carbene Ligands: Thiol “Switch-on” Fluorescent Probes and Anti-Cancer Agents. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52* (10), 2930–2933. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201209787>.
- (69) Lu, Y.; Ma, X.; Chang, X.; Liang, Z.; Lv, L.; Shan, M.; Lu, Q.; Wen, Z.; Gust, R.; Liu, W. Recent Development of Gold(I) and Gold(III) Complexes as Therapeutic Agents for Cancer Diseases.

Chem. Soc. Rev. **2022**, *51* (13), 5518–5556. <https://doi.org/10.1039/d1cs00933h>.

- (70) Samanta, T.; Munda, R. N.; Roymahapatra, G.; Nandy, A.; Saha, K. Das; Al-Deyab, S. S.; Dinda, J. Silver(I), Gold(I) and Gold(III)-N-Heterocyclic Carbene Complexes of Naphthyl Substituted Annulated Ligand: Synthesis, Structure and Cytotoxicity. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *791*, 183–191. <https://doi.org/10.1016/J.JORGANCHEM.2015.05.049>.
- (71) Nandy, A.; Samanta, T.; Mallick, S.; Mitra, P.; Kumar Seth, S.; Das Saha, K.; Al-Deyab, S. S.; Dinda, J. Synthesis of Gold(III)← Gold(I)–NHC through Disproportionation: The Role of Gold(I)–NHC in the Induction of Apoptosis in HepG2 Cells. *New J. Chem.*, **2016**, *40*, 6289. <https://doi.org/10.1039/c5nj02979a>.
- (72) Haque, R. A.; Ghdayeb, M. Z.; Budagumpi, S.; Khadeer Ahamed, M. B.; Abdul Majid, A. M. S. Synthesis, Crystal Structures, and in Vitro Anticancer Properties of New N-Heterocyclic Carbene (NHC) Silver(I)- and Gold(I)/(III)-Complexes: A Rare Example of Silver(I)–NHC Complex Involved in Redox Transmetalation. *RSC Adv.* **2016**, *6* (65), 60407–60421. <https://doi.org/10.1039/C6RA09788J>.
- (73) Guarra, F.; Terenzi, A.; Pirker, C.; Passannante, R.; Baier, D.; Zangrando, E.; Gómez-Vallejo, V.; Biver, T.; Gabbiani, C.; Berger, W.; Llop, J.; Salassa, L. ¹²⁴I Radiolabeling of a Au(III)-NHC Complex for In Vivo Biodistribution Studies. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2020**, *59* (39), 17130. <https://doi.org/10.1002/ANIE.202008046>.
- (74) Berners-Price, S. J.; Mirabelli, C. K.; Johnson, R. K.; Mattern, M. R.; McCabe, F. L.; Faucette, L. F.; Sung, C. M.; Mong, S. M.; Sadler, P. J.; Crooke, S. T. In Vivo Antitumor Activity and in Vitro Cytotoxic Properties of Bis[1,2-bis(diphenylphosphino) ethane]Gold(I) Chloride. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5486–5493. PMID: 3756897.
- (75) Smith, P. F.; Hoke, G. D.; Alberts, D. W.; Bugelski, P. J.; Lupo, S.; Mirabelli, C. K.; Rush, G. F. Mechanism of Toxicity of an Experimental Bidentate Phosphine Gold Complexed Antineoplastic Agent in Isolated Rat Hepatocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989**, *249* (3), 944–950. PMID: 2732955.
- (76) Rackham, O.; Nichols, S. J.; Leedman, P. J.; Berners-Price, S. J.; Filipovska, A. A Gold(I) Phosphine Complex Selectively Induces Apoptosis in Breast Cancer Cells: Implications for Anticancer Therapeutics Targeted to Mitochondria. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *74* (7), 992–1002. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2007.07.022>.
- (77) McKeage, M. J.; Berners-Price, S. J.; Galettis, P.; Bowen, R. J.; Brouwer, W.; Ding, L.; Zhuang, L.; Baguley, B. C. Role of Lipophilicity in Determining Cellular Uptake and Antitumour Activity of Gold Phosphine Complexes. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, *46* (5), 343–350. <https://doi.org/10.1007/S002800000166>.
- (78) Berrocal, M.; Cordoba-Granados, J. J.; Carabineiro, S. A. C.; Gutierrez-Merino, C.; Aureliano, M.; Mata, A. M. Gold Compounds Inhibit the Ca²⁺-ATPase Activity of Brain PMCA and Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells and Decrease Cell Viability. *Metals* **2021**, *11* (12), 1934. <https://doi.org/10.3390/MET11121934>.
- (79) Todorov, L.; Kostova, I. Recent Trends in the Development of Novel Metal-Based Antineoplastic Drugs. *Molecules* **2023**, *28* (4), 1959. <https://doi.org/10.3390/molecules28041959>.
- (80) Mármol, I.; Castellnou, P.; Alvarez, R.; Gimeno, M. C.; Rodríguez-Yoldi, M. J.; Cerrada, E. Alkynyl Gold(I) Complexes Derived from 3-Hydroxyflavones as Multi-Targeted Drugs against Colon Cancer.

- Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *183*, 111661. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2019.111661>.
- (81) De Nisi, A.; Bergamini, C.; Leonzio, M.; Sartor, G.; Fato, R.; Naldi, M.; Monari, M.; Calonghi, N.; Bandini, M. Synthesis, Cytotoxicity and Anti-Cancer Activity of New Alkynyl-Gold(I) Complexes. *Dalt. Trans.* **2016**, *45* (4), 1546–1553. <https://doi.org/10.1039/C5DT02905H>.
- (82) Scheffler, H.; You, Y.; Ott, I. Comparative Studies on the Cytotoxicity, Cellular and Nuclear Uptake of a Series of Chloro Gold(I) Phosphine Complexes. *Polyhedron* **2010**, *29* (1), 66–69. <https://doi.org/10.1016/J.POLY.2009.06.007>.
- (83) Hickey, J. L.; Ruhayel, R. A.; Barnard, P. J.; Baker, M. V.; Berners-Price, S. J.; Filipovska, A. Mitochondria-Targeted Chemotherapeutics: The Rational Design of Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes That Are Selectively Toxic to Cancer Cells and Target Protein Selenols in Preference to Thiols. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (38), 12570–12571. <https://doi.org/10.1021/JA804027J>.
- (84) Rubbiani, R.; Can, S.; Kitanovic, I.; Alborzina, H.; Stefanopoulou, M.; Kokoschka, M.; Mönchgesang, S.; Sheldrick, W. S.; Wölfl, S.; Ott, I. Comparative in Vitro Evaluation of N-Heterocyclic Carbene Gold(I) Complexes of the Benzimidazolylidene Type. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (24), 8646–8657. <https://doi.org/10.1021/jm201220n>.
- (85) Karaaslan, M. G.; Aktaş, A.; Gürses, C.; Gök, Y.; Ateş, B. Chemistry, Structure, and Biological Roles of Au-NHC Complexes as TrxR Inhibitors. *Bioorg. Chem.* **2020**, *95*, 103552. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103552>.
- (86) Tabrizi, L.; Romanova, J. Antiproliferative Activity of Gold(I) N-Heterocyclic Carbene and Triphenylphosphine Complexes with Ibuprofen Derivatives as Effective Enzyme Inhibitors. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34* (5), e5618. <https://doi.org/10.1002/AOC.5618>.
- (87) Maftai, C. V.; Fodor, E.; Jones, P. G.; Freytag, M.; Franz, M. H.; Kelter, G.; Fiebig, H. H.; Tamm, M.; Neda, I. N-Heterocyclic Carbenes (NHC) with 1,2,4-Oxadiazole-Substituents Related to Natural Products: Synthesis, Structure and Potential Antitumor Activity of Some Corresponding Gold(I) and Silver(I) Complexes. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101* (I), 431–441. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.053>.
- (88) Schmidt, C.; Karge, B.; Misgeld, R.; Prokop, A.; Franke, R.; Brönstrup, M.; Ott, I. Gold(I) NHC Complexes: Antiproliferative Activity, Cellular Uptake, Inhibition of Mammalian and Bacterial Thioredoxin Reductases, and Gram-Positive Directed Antibacterial Effects. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (8), 1869–1880. <https://doi.org/10.1002/CHEM.201604512>.
- (89) Liu, W.; Bensdorf, K.; Proetto, M.; Hagenbach, A.; Abram, U.; Gust, R. Synthesis, Characterization, and in Vitro Studies of Bis[1,3-Diethyl-4,5-Diarylimidazol-2-Ylidene]Gold(I/III) Complexes. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (8), 3713–3724. <https://doi.org/10.1021/JM3000196>.
- (90) Bian, M.; Fan, R.; Jiang, G.; Wang, Y.; Lu, Y.; Liu, W. Halo and Pseudohalo Gold(I)-NHC Complexes Derived from 4,5-Diarylimidazoles with Excellent in Vitro and in Vivo Anticancer Activities against HCC. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (17), 9197–9211. <https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.0C00257>.
- (91) Walther, W.; Althagafi, D.; Curran, D.; O’Beirne, C.; Mc Carthy, C.; Ott, I.; Basu, U.; Büttner, B.; Sterner-Kock, A.; Müller-Bunz, H.; Sánchez-Sanz, G.; Zhu, X.; Tacke, M. In-Vitro and in-Vivo Investigations into the Carbene-Gold Anticancer Drug Candidates NHC*-Au-SCSNMe₂ and NHC*-Au-S-GLUC against Advanced Prostate Cancer PC3. *Anticancer. Drugs* **2020**, *31* (7), 672–

683. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000930>.
- (92) Rubbiani, R.; Schuh, E.; Meyer, A.; Lemke, J.; Wimberg, J.; Metzler-Nolte, N.; Meyer, F.; Mohr, F.; Ott, I. TrxR Inhibition and Antiproliferative Activities of Structurally Diverse Gold N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Med. Chem. Comm.* **2013**, *4* (6), 942–948. <https://doi.org/10.1039/C3MD00076A>.
- (93) Goetzfried, S. K.; Kapitza, P.; Gallati, C. M.; Nindl, A.; Cziferszky, M.; Hermann, M.; Wurst, K.; Kircher, B.; Gust, R. Investigations of the Reactivity, Stability and Biological Activity of Halido (NHC)Gold(I) Complexes. *Dalt. Trans.* **2022**, *51* (4), 1395–1406. <https://doi.org/10.1039/d1dt03528b>.
- (94) Schmidt, C.; Karge, B.; Misgeld, R.; Prokop, A.; Brönstrup, M.; Ott, I. Biscarbene Gold(I) Complexes: Structure–Activity–Relationships Regarding Antibacterial Effects, Cytotoxicity, TrxR Inhibition and Cellular Bioavailability. *Med. Chem. Comm.* **2017**, *8* (8), 1681–1689. <https://doi.org/10.1039/C7MD00269F>.
- (95) Guarra, F.; Pratesi, A.; Gabbiani, C.; Biver, T. A Focus on the Biological Targets for Coinage Metal-NHCs as Potential Anticancer Complexes. *J. Inorg. Biochem.* **2021**, *217*, 111355. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111355>.
- (96) Nayak, S.; Gaonkar, S. L. Coinage Metal N-Heterocyclic Carbene Complexes: Recent Synthetic Strategies and Medicinal Applications. *ChemMedChem* **2021**, *16* (9), 1360–1390. <https://doi.org/10.1002/cmde.202000836>.
- (97) Dos Santos, H. F.; Vieira, M. A.; Sánchez Delgado, G. Y.; Paschoal, D. Ligand Exchange Reaction of Au(I) R-N-Heterocyclic Carbene Complexes with Cysteine. *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120* (14), 2250–2259. <https://doi.org/10.1021/ACS.JPCA.6B01052>.
- (98) Tolbatov, I.; Coletti, C.; Marrone, A.; Re, N. Insight into the Substitution Mechanism of Antitumor Au(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes by Cysteine and Selenocysteine. *Inorg. Chem.* **2020**, *59* (5), 3312–3320. <https://doi.org/10.1021/ACS.INORGCHEM.0C00106>.
- (99) Tolbatov, I.; Marzo, T.; Coletti, C.; La Mendola, D.; Storchi, L.; Re, N.; Marrone, A. Reactivity of Antitumor Coinage Metal-Based N-Heterocyclic Carbene Complexes with Cysteine and Selenocysteine Protein Sites. *J. Inorg. Biochem.* **2021**, *223*, 111533. <https://doi.org/10.1016/J.JINORGBIO.2021.111533>.
- (100) Iacopetta, D.; Mariconda, A.; Saturnino, C.; Caruso, A.; Palma, G.; Ceramella, J.; Muià, N.; Perri, M.; Sinicropi, M. S.; Caroleo, M. C.; Longo, P. Novel Gold and Silver Carbene Complexes Exert Antitumor Effects Triggering the Reactive Oxygen Species Dependent Intrinsic Apoptotic Pathway. *ChemMedChem* **2017**, *12* (24), 2054–2065. <https://doi.org/10.1002/CMDC.201700634>.
- (101) McCall, R.; Miles, M.; Lascuna, P.; Burney, B.; Patel, Z.; Sidoran, K. J.; Sittaramane, V.; Kocerha, J.; Grossie, D. A.; Sessler, J. L.; Arumugam, K.; Arambula, J. F. Dual Targeting of the Cancer Antioxidant Network with 1,4-Naphthoquinone Fused Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (9), 5918–5929. <https://doi.org/10.1039/C7SC02153D>.
- (102) Sen, S.; Perrin, M. W.; Sedgwick, A. C.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L.; Arambula, J. F. Covalent and Non-Covalent Albumin Binding of Au(I) Bis-NHCs via post-Synthetic Amide Modification. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (21), 7547–7553. <https://doi.org/10.1039/D1SC01055G>.
- (103) Schmidt, C.; Albrecht, L.; Balasupramaniam, S.; Misgeld, R.; Karge, B.; Brönstrup, M.; Prokop,

- A.; Baumann, K.; Reichl, S.; Ott, I. A Gold(I) Biscarbene Complex with Improved Activity as a TrxR Inhibitor and Cytotoxic Drug: Comparative Studies with Different Gold Metallodrugs. *Metallomics* **2019**, *11* (3), 533–545. <https://doi.org/10.1039/C8MT00306H>.
- (104) Magherini, F.; Fiaschi, T.; Valocchia, E.; Becatti, M.; Pratesi, A.; Marzo, T.; Massai, L.; Gabbiani, C.; Landini, I.; Nobili, S.; Mini, E.; Messori, L.; Modesti, A.; Gamberi, T. Antiproliferative Effects of Two Gold(I)-N-Heterocyclic Carbene Complexes in A2780 Human Ovarian Cancer Cells: A Comparative Proteomic Study. *Oncotarget* **2018**, *9* (46), 28042–28068. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.25556>.
- (105) Boselli, L.; Ader, I.; Carraz, M.; Hemmert, C.; Cuvillier, O.; Gornitzka, H. Synthesis, Structures, and Selective Toxicity to Cancer Cells of Gold(I) Complexes Involving N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 87–94. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2014.07.086>.
- (106) Zhang, C.; Hemmert, C.; Gornitzka, H.; Cuvillier, O.; Zhang, M.; Sun, R. W. Y. Cationic and Neutral N-Heterocyclic Carbene Gold(I) Complexes: Cytotoxicity, NCI-60 Screening, Cellular Uptake, Inhibition of Mammalian Thioredoxin Reductase, and Reactive Oxygen Species Formation. *ChemMedChem* **2018**, *13* (12), 1218–1229. <https://doi.org/10.1002/CMDC.201800181>.
- (107) Zhang, C.; Maddelein, M. L.; Wai-Yin Sun, R.; Gornitzka, H.; Cuvillier, O.; Hemmert, C. Pharmacomodulation on Gold-NHC Complexes for Anticancer Applications - Is Lipophilicity the Key Point? *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 320–332. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2018.07.070>.
- (108) Arambula, J. F.; McCall, R.; Sidoran, K. J.; Magda, D.; Mitchell, N. A.; Bielawski, C. W.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L.; Arumugam, K. Targeting Antioxidant Pathways with Ferrocenylated N-Heterocyclic Carbene Supported Gold(I) Complexes in A549 Lung Cancer Cells. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (2), 1245–1256. <https://doi.org/10.1039/C5SC03519H>.
- (109) Zhang, C.; Fortin, P. Y.; Barnoin, G.; Qin, X.; Wang, X.; Fernandez Alvarez, A.; Bijani, C.; Maddelein, M. L.; Hemmert, C.; Cuvillier, O.; Gornitzka, H. An Artemisinin-Derivative–(NHC)Gold(I) Hybrid with Enhanced Cytotoxicity through Inhibition of NRF2 Transcriptional Activity. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59* (29), 12062–12068. <https://doi.org/10.1002/ANIE.202002992>.
- (110) Xia, Y.; Shen, S.; Verma, I. M. NF-KB, an Active Player in Human Cancers. *Cancer Immunol. Res.* **2014**, *2* (9), 823–830. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0112>.
- (111) Ben-Neriah, Y.; Karin, M. Inflammation Meets Cancer, with NF-KB as the Matchmaker. *Nat. Immunol.* **2011**, *12* (8), 715–723. <https://doi.org/10.1038/NI.2060>.
- (112) Wang, C. Y.; Cusack, J. C.; Liu, R.; Baldwin, A. S. Control of Inducible Chemoresistance: Enhanced Anti-Tumor Therapy through Increased Apoptosis by Inhibition of NF-KB. *Nat. Med.* **1999**, *5* (4), 412–417. <https://doi.org/10.1038/7410>.
- (113) Kiebal, M.; Skalska, J.; Casulo, C.; Brookes, P. S.; Peterson, D. R.; Hilchey, S. P.; Dai, Y.; Grant, S.; Maggirwar, S. B.; Bernstein, S. H. Dual Targeting of the Thioredoxin and Glutathione Antioxidant Systems in Malignant B Cells: A Novel Synergistic Therapeutic Approach. *Exp. Hematol.* **2015**, *43* (2), 89–99. <https://doi.org/10.1016/J.EXPHEM.2014.10.004>.
- (114) Wang, S. J.; Gao, Y.; Chen, H.; Kong, R.; Jiang, H. C.; Pan, S. H.; Xue, D. B.; Bai, X. W.; Sun, B. Dihydroartemisinin Inactivates NF-KB and Potentiates the Anti-Tumor Effect of Gemcitabine on Pancreatic Cancer Both in Vitro and in Vivo. *Cancer Lett.* **2010**, *293* (1), 99–108.

<https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2010.01.001>.

- (115) Nunes, J. J.; Pandey, S. K.; Yadav, A.; Goel, S.; Ateeq, B. Targeting NF-Kappa B Signaling by Artesunate Restores Sensitivity of Castrate-Resistant Prostate Cancer Cells to Antiandrogens. *Neoplasia* **2017**, *19* (4), 333–345. <https://doi.org/10.1016/J.NEO.2017.02.002>.
- (116) Xiao, Q.; Liu, Y.; Jiang, G.; Liu, Y.; Huang, Y.; Liu, W.; Zhang, Z. Heteroleptic Gold(I)-BisNHC Complex with Excellent Activity in Vitro, Ex Vivo and in Vivo against Endometrial Cancer. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *236*, 114302. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2022.114302>.
- (117) Barnard, P. J.; Wedlock, L. E.; Baker, M. V.; Berners-Price, S. J.; Joyce, D. A.; Skelton, B. W.; Steer, J. H. Luminescence Studies of the Intracellular Distribution of a Dinuclear Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complex. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45* (36), 5966–5970. <https://doi.org/10.1002/ANIE.200601526>.
- (118) Boselli, L.; Carraz, M.; Mazères, S.; Paloque, L.; González, G.; Benoit-Vical, F.; Valentin, A.; Hemmert, C.; Gornitzka, H. Synthesis, Structures, and Biological Studies of Heterobimetallic Au(I)-Ru(II) Complexes Involving N-Heterocyclic Carbene-Based Multidentate Ligands. *Organometallics* **2015**, *34* (6), 1046–1055. <https://doi.org/10.1021/OM501158M>.
- (119) Páez-Franco, J. C.; Zermeño-Ortega, M. R.; de la O-Contreras, C. M.; Canseco-González, D.; Parra-Unda, J. R.; Avila-Sorrosa, A.; Enríquez, R. G.; Germán-Acacio, J. M.; Morales-Morales, D. Relevance of Fluorinated Ligands to the Design of Metallodrugs for Their Potential Use in Cancer Treatment. *Pharmaceutics* **2022**, *14* (2), 1–36. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020402>.
- (120) Fried, J.; Sabo, E. F. 9 α -Fluoro Derivatives of Cortisone and Hydrocortisone. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76* (5), 1455–1456. <https://doi.org/10.1021/JA01634A101>.
- (121) Hao, Y. P.; Liu, Z. Y.; Xie, C.; Zhou, L.; Sun, X. Novel Fluorinated Docetaxel Analog for Anti-Hepatoma: Molecular Docking and Biological Evaluation. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *88*, 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.03.022>.
- (122) Rufino-Felipe, E.; Colorado-Peralta, R.; Reyes-Marquez, V.; Valdés, H.; Morales-Morales, D. Fluorinated-NHC Transition Metal Complexes: Leading Characters as Potential Anticancer Metallodrugs. *Anticancer. Agents Med. Chem.* **2021**, *21*, 938–948. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200908103452>.
- (123) Fried, J.; Sabo, E. F. Synthesis of 17 α -Hydroxy Corticosterone and Its 9 α -Halo Derivatives from 11-EPI-17 α -Hydroxycorticosterone. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75* (9), 2273–2274. <https://doi.org/10.1021/ja01105a527>.
- (124) Van Niel, M. B.; Collins, I.; Beer, M. S.; Broughton, H. B.; Cheng, S. K. F.; Goodacre, S. C.; Heald, A.; Locker, K. L.; MacLeod, A. M.; Morrison, D.; Moyes, C. R.; O'Connor, D.; Pike, A.; Rowley, M.; Russell, M. G. N.; Sohal, B.; Stanton, J. A.; Thomas, S.; Verrier, H.; Watt, A. P.; Castro, J. L. Fluorination of 3-(3-(Piperidin-1-Yl)Propyl)Indoles and 3-(3-(Piperazin-1-Yl)Propyl)Indoles Gives Selective Human 5-HT(1D) Receptor Ligands with Improved Pharmacokinetic Profiles. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (12), 2087–2104. <https://doi.org/10.1021/JM981133M>.
- (125) Liu, W.; Bendorf, K.; Proetto, M.; Abram, U.; Hagenbach, A.; Gust, R. NHC Gold Halide Complexes Derived from 4,5-Diarylimidazoles: Synthesis, Structural Analysis, and Pharmacological Investigations as Potential Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (24), 8605–8615. <https://doi.org/10.1021/JM201156X>.

- (126) Zhang, C.; Hemmert, C.; Gornitzka, H.; Cuvillier, O.; Zhang, M.; Sun, R. W. Y. Cationic and Neutral N-Heterocyclic Carbene Gold(I) Complexes: Cytotoxicity, NCI-60 Screening, Cellular Uptake, Inhibition of Mammalian Thioredoxin Reductase, and Reactive Oxygen Species Formation. *ChemMedChem* **2018**, *13* (12), 1218–1229. <https://doi.org/10.1002/CMDC.201800181>.
- (127) Gornitzka, H.; Valentin, A.; Bourgeade-Delmas, S.; Hemmert, C. Gold(I) Complexes with Fluorinated N-Heterocyclic Carbene Ligands and Use Thereof as Therapeutic Agents. WO 2022/101588 A1, 2022.
- (128) Hirtenlehner, C.; Krims, C.; Hölbling, J.; List, M.; Zabel, M.; Fleck, M.; Berger, R. J. F.; Schoefberger, W.; Monkowius, U. Syntheses, Crystal Structures, Reactivity, and Photochemistry of Gold(III) Bromides Bearing N-Heterocyclic Carbenes. *Dalt. Trans.* **2011**, *40* (38), 9899–9910. <https://doi.org/10.1039/C1DT11175B>.
- (129) OCDE, Essai n° 107: Coefficient de partage (n-octanol/eau): méthode par agitation en flacon, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. *Éditions OCDE*, **1995**, Section 1. <https://doi.org/10.1787/9789264069633-fr>.
- (130) *Molinspiration Cheminformatics*. <https://www.molinspiration.com/>.
- (131) *SwissADME*. <http://www.swissadme.ch/>.
- (132) Warner, J. C.; Cannon, A. S.; Dye, K. M. Green Chemistry. *Environ. Impact Assess. Rev.* **2004**, *24* (7–8), 775–799. <https://doi.org/10.1016/J.EIAR.2004.06.006>.
- (133) Baig, R. B. N.; Varma, R. S. Alternative Energy Input: Mechanochemical, Microwave and Ultrasound-Assisted Organic Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (4), 1559–1584. <https://doi.org/10.1039/C1CS15204A>.
- (134) Aleksanyan, D. V.; Kozlov, V. A. Mechanochemical Tools in the Synthesis of Organometallic Compounds. *Mendeleev Commun.* **2023**, *33* (3), 287–301. <https://doi.org/10.1016/J.MENCOM.2023.04.001>.
- (135) Quintin, F. Synthèse de Complexes Organométalliques Par Mécanochimie. Catalyse, Photochimie et Activités Biologiques. Ph. D. Dissertation, Université Montpellier, Montpellier, France, **2020**. <https://theses.hal.science/tel-03144313>.
- (136) James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friščić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C. Mechanochemistry: Opportunities for New and Cleaner Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *41* (1), 413–447. <https://doi.org/10.1039/C1CS15171A>.
- (137) Stolle, A.; Szuppa, T.; Leonhardt, S. E. S.; Ondruschka, B. Ball Milling in Organic Synthesis: Solutions and Challenges. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (5), 2317–2329. <https://doi.org/10.1039/C0CS00195C>.
- (138) Prasad, D. V. N.; Theuerkauf, J. Effect of Grinding Media Size And Chamber Length on Grinding in a Spex Mixer Mill. *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32* (7), 1102–1106. <https://doi.org/10.1002/CEAT.200900035>.
- (139) Pisanò, G.; Cazin, C. S. J. Mechanochemical Synthesis of Cu(I)-N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Green Chem.* **2020**, *22* (16), 5253–5256. <https://doi.org/10.1039/D0GC01923B>.

- (140) Pisanò, G.; Cazin, C. S. J. General Mechanochemical Synthetic Protocol to Late Transition Metal-NHC (N-Heterocyclic Carbene) Complexes. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2021**, *9* (29), 9625–9631. <https://doi.org/10.1021/ACSSUSCHEMENG.1C00556>.
- (141) Beillard, A.; Golliard, E.; Gillet, V.; Bantreil, X.; Métro, T. X.; Martinez, J.; Lamaty, F. Expedient Mechanochemical Synthesis of N,N-Dialkyl Imidazoliums and Silver(I)–Carbene Complexes in a Ball-Mill. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (49), 17614–17617. <https://doi.org/10.1002/CHEM.201503472>.
- (142) Beillard, A.; Bantreil, X.; Métro, T. X.; Martinez, J.; Lamaty, F. Mechanochemistry for Facilitated Access to N,N-Diaryl NHC Metal Complexes. *New J. Chem.* **2017**, *41* (3), 1057–1063. <https://doi.org/10.1039/C6NJ02895K>.
- (143) Salis, C.; Mohammedi, S.; Turazza, L.; Blandin, Y.; Garnier, M.; Hemmert, C.; Baltas, M.; Gornitzka, H. Mechanochemistry to Form Substituted Imidazoles, Imidazolium Salts and NHC–Gold Complexes with Fluorine-Containing Groups. *Molecules* **2025**, *30* (3), 522. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES30030522/S1>.
- (144) Huskić, I.; Lennox, C. B.; Friščić, T. Accelerated Ageing Reactions: Towards Simpler, Solvent-Free, Low Energy Chemistry. *Green Chem.* **2020**, *22* (18), 5881–5901. <https://doi.org/10.1039/D0GC02264K>.
- (145) Li, Y. Qinghaosu (Artemisinin): Chemistry and Pharmacology. *Acta Pharmacol. Sin.* **2012**, *33* (9), 1141. <https://doi.org/10.1038/APS.2012.104>.
- (146) Krishna, S.; Bustamante, L.; Haynes, R. K.; Staines, H. M. Artemisinins: Their Growing Importance in Medicine. *Trends Pharmacol. Sci.* **2008**, *29* (10), 520–527. <https://doi.org/10.1016/J.TIPS.2008.07.004>.
- (147) Efferth, T. From Ancient Herb to Modern Drug: Artemisia Annuua and Artemisinin for Cancer Therapy. *Semin. Cancer Biol.* **2017**, *46*, 65–83. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2017.02.009>.
- (148) Efferth, T. Beyond Malaria: The Inhibition of Viruses by Artemisinin-Type Compounds. *Biotechnol. Adv.* **2018**, *36* (6), 1730–1737. <https://doi.org/10.1016/J.BIOTECHADV.2018.01.001>.
- (149) Wong, Y. K.; Xu, C.; Kalesh, K. A.; He, Y.; Lin, Q.; Wong, W. S. F.; Shen, H. M.; Wang, J. Artemisinin as an Anticancer Drug: Recent Advances in Target Profiling and Mechanisms of Action. *Med. Res. Rev.* **2017**, *37* (6), 1492–1517. <https://doi.org/10.1002/MED.21446>.
- (150) Zhang, C. J.; Wang, J.; Zhang, J.; Lee, Y. M.; Feng, G.; Lim, T. K.; Shen, H. M.; Lin, Q.; Liu, B. Mechanism-Guided Design and Synthesis of a Mitochondria-Targeting Artemisinin Analogue with Enhanced Anticancer Activity. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55* (44), 13770–13774. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201607303>.
- (151) Eling, N.; Reuter, L.; Hazin, J.; Hamacher-Brady, A.; Brady, N. R. Identification of Artesunate as a Specific Activator of Ferroptosis in Pancreatic Cancer Cells. *Oncoscience* **2015**, *2* (5), 517–532. <https://doi.org/10.18632/ONCOSCIENCE.160>.
- (152) Ooko, E.; Saeed, M. E. M.; Kadioglu, O.; Sarvi, S.; Colak, M.; Elmasaoudi, K.; Janah, R.; Greten, H. J.; Efferth, T. Artemisinin Derivatives Induce Iron-Dependent Cell Death (Ferroptosis) in Tumor Cells. *Phytomedicine* **2015**, *22* (11), 1045–1054. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2015.08.002>.
- (153) Efferth, T. Artemisinin–Second Career as Anticancer Drug? *World J. Tradit. Chinese Med.* **2015**,

1 (4), 2–25. <https://doi.org/10.15806/J.ISSN.2311-8571.2015.0036>.

- (154) Ho, W. E.; Peh, H. Y.; Chan, T. K.; Wong, W. S. F. Artemisinins: Pharmacological Actions beyond Anti-Malarial. *Pharmacol. Ther.* **2014**, *142* (1), 126–139. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2013.12.001>.
- (155) Pang, Y.; Qin, G.; Wu, L.; Wang, X.; Chen, T. Artesunate Induces ROS-Dependent Apoptosis via a Bax-Mediated Intrinsic Pathway in Huh-7 and Hep3B Cells. *Exp. Cell Res.* **2016**, *347* (2), 251–260. <https://doi.org/10.1016/J.YEXCR.2016.06.012>.
- (156) Ma, Z.; Woon, C. Y. N.; Liu, C. G.; Cheng, J. T.; You, M.; Sethi, G.; Wong, A. L. A.; Ho, P. C. L.; Zhang, D.; Ong, P.; Wang, L.; Goh, B. C. Repurposing Artemisinin and Its Derivatives as Anticancer Drugs: A Chance or Challenge? *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.828856>.
- (157) Greenshields, A. L.; Shepherd, T. G.; Hoskin, D. W. Contribution of Reactive Oxygen Species to Ovarian Cancer Cell Growth Arrest and Killing by the Anti-Malarial Drug Artesunate; Contribution of Reactive Oxygen Species to Ovarian Cancer Cell Growth Arrest and Killing by the Anti-Malarial Drug Artesunate. *Mol. Carcinog.* **2017**, *56*, 75–93. <https://doi.org/10.1002/mc.22474>.
- (158) Chen, G. Q.; Benthani, F. A.; Wu, J.; Liang, D.; Bian, Z. X.; Jiang, X. Artemisinin Compounds Sensitize Cancer Cells to Ferroptosis by Regulating Iron Homeostasis. *Cell Death Differ.* **2019**, *27* (1), 242–254. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0352-3>.
- (159) Du, J. H.; Zhang, H. De; Ma, Z. J.; Ji, K. M. Artesunate Induces Oncosis-like Cell Death in Vitro and Has Antitumor Activity against Pancreatic Cancer Xenografts in Vivo. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2010**, *65* (5), 895–902. <https://doi.org/10.1007/S00280-009-1095-5>.
- (160) Deeken, J. F.; Wang, H.; Hartley, M.; Cheema, A. K.; Smaglo, B.; Hwang, J. J.; He, A. R.; Weiner, L. M.; Marshall, J. L.; Giaccone, G.; Liu, S.; Luecht, J.; Spiegel, J. Y.; Pishvaian, M. J. A Phase I Study of Intravenous Artesunate in Patients with Advanced Solid Tumor Malignancies. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2018**, *81* (3), 587–596. <https://doi.org/10.1007/S00280-018-3533-8>.
- (161) Zhang, B. Artemisinin-Derived Dimers as Potential Anticancer Agents: Current Developments, Action Mechanisms, and Structure–Activity Relationships. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2020**, *353* (2), 1900240. <https://doi.org/10.1002/ARDP.201900240>.
- (162) Gao, F.; Sun, Z.; Kong, F.; Xiao, J. Artemisinin-Derived Hybrids and Their Anticancer Activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *188*, 112044. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2020.112044>.
- (163) Haynes, R. K.; Chan, H. W.; Cheung, M. K.; Lam, W. L.; Soo, M. K.; Tsang, H. W.; Voerste, A.; Williams, I. D. C-10 Ester and Ether Derivatives of Dihydroartemisinin - 10- α Artesunate, Preparation of Authentic 10- β Artesunate, and of Other Ester and Ether Derivatives Bearing Potential Aromatic Intercalating Groups at C-10. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *1*, 113–132. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(20021\)2002:1<113::AID-EJOC113>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1099-0690(20021)2002:1<113::AID-EJOC113>3.0.CO;2-N).
- (164) Brossi, A.; Venugopalan, B.; Gerpe, L. D.; Yeh, H. J. C.; Flippen-Anderson, J. L.; Buchs, P.; Luo, X. D.; Milhous, W.; Peters, W. Arteether, a New Antimalarial Drug: Synthesis and Antimalarial Properties. *J. Med. Chem.* **1988**, *31* (3), 645–650. <https://doi.org/10.1021/JM00398A026>.
- (165) Kapkoti, D. S.; Singh, S.; Luqman, S.; Bhakuni, R. S. Synthesis of Novel 1,2,3-Triazole Based Artemisinin Derivatives and Their Antiproliferative Activity. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 5978-5995.

<https://doi.org/10.1039/c7nj04271j>.

- (166) Mitra, I.; Mukherjee, S.; Reddy Venkata, P. B.; Dasgupta, S.; Jagadeesh Bose, C. K.; Mukherjee, S.; Linert, W.; Moi, S. C. Benzimidazole Based Pt(II) Complexes with Better Normal Cell Viability than Cisplatin: Synthesis, Substitution Behavior, Cytotoxicity, DNA Binding and DFT Study. *RSC Adv.* **2016**, *6* (80), 76600–76613. <https://doi.org/10.1039/c6ra17788c>.
- (167) DeGraff, W. G.; Mitchell, J. B. Evaluation of a Tetrazolium-Based Semiautomated Colorimetric Assay: Assessment of Radiosensitivity. *Cancer Res.* **1987**, *47* (4), 943–946. PMID: 3802100.
- (168) Van Der Westhuizen, D.; Bezuidenhout, D. I.; Munro, O. Q. Cancer Molecular Biology and Strategies for the Design of Cytotoxic Gold(I) and Gold(III) Complexes: A Tutorial Review. *Dalt. Trans.* **2021**, *50* (47), 17413–17437. <https://doi.org/10.1039/d1dt02783b>.
- (169) Pedre, B.; Barayeu, U.; Ezeriņa, D.; Dick, T. P. The Mechanism of Action of N-Acetylcysteine (NAC): The Emerging Role of H₂S and Sulfane Sulfur Species. *Pharmacol. Ther.* **2021**, *228*, 107916. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2021.107916>.
- (170) Suntres, Z. E.; Mitsopoulos, P. Protective Effects of Liposomal N-Acetylcysteine against Paraquat-Induced Cytotoxicity and Gene Expression. *J. Toxicol.* **2011**, *2011* (1), 808967. <https://doi.org/10.1155/2011/808967>.
- (171) Ellman, G. L. Tissue Sulfhydryl Groups. *Arch. Biochem. Biophys.* **1959**, *82* (1), 70–77. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6).
- (172) Riddles, P. W.; Blakeley, R. L.; Zerner, B. Reassessment of Ellman's Reagent. *Methods Enzymol.* **1983**, *91* (C), 49–60. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(83\)91010-8](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(83)91010-8).
- (173) The Human Protein Atlas. *Cell line - TXNRD1*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000198431-TXNRD1/cell+line>. Accessed on 06/18/2025.
- (174) Institute for Health Metrics and Evaluation. *Visceral leishmaniasis - Level 4 cause*. <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-visceral-leishmaniasis-level-4-disease>. Accessed on 06/18/2025.
- (175) Mitsuishi, Y.; Taguchi, K.; Kawatani, Y.; Shibata, T.; Nukiwa, T.; Aburatani, H.; Yamamoto, M.; Motohashi, H. Nrf2 Redirects Glucose and Glutamine into Anabolic Pathways in Metabolic Reprogramming. *Cancer Cell* **2012**, *22* (1), 66–79. <https://doi.org/10.1016/J.CCR.2012.05.016>.
- (176) Suzuki, T.; Motohashi, H.; Yamamoto, M. Toward Clinical Application of the Keap1-Nrf2 Pathway. *Trends Pharmacol. Sci.* **2013**, *34* (6), 340–346. <https://doi.org/10.1016/J.TIPS.2013.04.005>.
- (177) Zhang, D. D. The Nrf2-Keap1-ARE Signaling Pathway: The Regulation and Dual Function of Nrf2 in Cancer. *Antioxid. Redox Signal.* **2010**, *13* (11), 1623–1626. <https://doi.org/10.1089/ARS.2010.3301>.
- (178) Pouremamali, F.; Pouremamali, A.; Dadashpour, M.; Soozangar, N.; Jeddi, F. An Update of Nrf2 Activators and Inhibitors in Cancer Prevention/Promotion. *Cell Commun. Signal.* **2022**, *20* (1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/S12964-022-00906-3>.
- (179) Singh, A.; Venkannagari, S.; Oh, K. H.; Zhang, Y. Q.; Rohde, J. M.; Liu, L.; Nimmagadda, S.; Sudini, K.; Brimacombe, K. R.; Gajghate, S.; Ma, J.; Wang, A.; Xu, X.; Shahane, S. A.; Xia, M.; Woo, J.; Mensah, G. A.; Wang, Z.; Ferrer, M.; Gabrielson, E.; Li, Z.; Rastinejad, F.; Shen, M.; Boxer, M. B.; Biswal, S. Small Molecule Inhibitor of NRF2 Selectively Intervenes Therapeutic Resistance in

- KEAP1-Deficient NSCLC Tumors. *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11* (11), 3214. <https://doi.org/10.1021/ACSCHEMBIO.6B00651>.
- (180) Otake, K.; Ubukata, M.; Nagahashi, N.; Ogawa, N.; Hantani, Y.; Hantani, R.; Adachi, T.; Nomura, A.; Yamaguchi, K.; Maekawa, M.; Mamada, H.; Motomura, T.; Sato, M.; Harada, K. Methyl and Fluorine Effects in Novel Orally Bioavailable Keap1-Nrf2 PPI Inhibitor. *ACS Med. Chem. Lett.* **2023**, *14* (5), 658–665. <https://doi.org/10.1021/ACSMEDCHEMLETT.3C00067>.
- (181) Mora, M.; Gimeno, M. C.; Visbal, R. Recent Advances in Gold-NHC Complexes with Biological Properties. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48* (2), 447–462. <https://doi.org/10.1039/c8cs00570b>.
- (182) Dominelli, B.; Correia, J. D. G.; Kühn, F. E. Medicinal Applications of Gold(I/III)-Based Complexes Bearing N-Heterocyclic Carbene and Phosphine Ligands. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *866*, 153–164. <https://doi.org/10.1016/J.JORGANCHEM.2018.04.023>.
- (183) Hussaini, S. Y.; Haque, R. A.; Razali, M. R. Recent Progress in Silver(I)-, Gold(I)/(III)- and Palladium(II)-N-Heterocyclic Carbene Complexes: A Review towards Biological Perspectives. *J. Organomet. Chem.* **2019**, *882*, 96–111. <https://doi.org/10.1016/J.JORGANCHEM.2019.01.003>.
- (184) GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, Regional, and National Age-Sex Specific All-Cause and Cause-Specific Mortality for 240 Causes of Death, 1990-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, **2015**, *385*(9963), 117-171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2).
- (185) WHO, Global Leishmaniasis Surveillance, 2022 Assessing Trends over the Past 10 Years. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9840-471-487> (Accessed October 6, 2023).
- (186) Ready, P. D. Epidemiology of Visceral Leishmaniasis. *Clin. Epidemiol.* **2014**, *6*, 147–154. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S44267>.
- (187) Gossage, S. M.; Rogers, M. E.; Bates, P. A. Two Separate Growth Phases during the Development of Leishmania in Sand Flies: Implications for Understanding the Life Cycle. *Int. J. Parasitol.* **2003**, *33* (10), 1027–1034. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(03\)00142-5](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(03)00142-5).
- (188) Killick-Kendrick, R. The Life-Cycle of Leishmania in the Sandfly with Special Reference to the Form Infective to the Vertebrate Host. *Ann. Parasitologie Hum. Comparée* **1990**, *65*, 37–42. <https://doi.org/10.1051/parasite/1990651037>.
- (189) Naderer, T.; Vince, J. E.; McConville, M. J. Surface Determinants of Leishmania Parasites and Their Role in Infectivity in the Mammalian Host. *Curr. Mol. Med.* **2004**, *4*, 649–665. <https://doi.org/10.2174/1566524043360069>.
- (190) Uliana, S. R. B.; Trinconi, C. T.; Coelho, A. C. Chemotherapy of Leishmaniasis: Present Challenges. *Parasitology* **2018**, *145* (4), 464–480. <https://doi.org/10.1017/S0031182016002523>.
- (191) Singh, R.; Kashif, M.; Srivastava, P.; Manna, P. P. Recent Advances in Chemotherapeutics for Leishmaniasis: Importance of the Cellular Biochemistry of the Parasite and Its Molecular Interaction with the Host. *Pathogens* **2023**, *12*, 706. <https://doi.org/10.3390/pathogens12050706>.
- (192) Foster, P. Urea-Stibamine in the Treatment of Kala-Azar under Tea Garden Conditions. *Ind. Medi.Gaz.* **1924**, *59*, 391–393. PMID: 29007486.

- (193) Haldar, A. K.; Sen, P.; Roy, S. Use of Antimony in the Treatment of Leishmaniasis: Current Status and Future Directions. *Mol. Biol. Int.* **2011**, *2011*, 1–23. <https://doi.org/10.4061/2011/571242>.
- (194) Cunningham, M. L.; Fairlamb, A. H. Trypanothione Reductase from *Leishmania Donovanii* Purification, Characterisation and Inhibition by Trivalent Antimonials. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *230* (2), 460–468. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1995.tb20583.x>.
- (195) Wyllie, S.; Cunningham, M. L.; Fairlamb, A. H. Dual Action of Antimonial Drugs on Thiol Redox Metabolism in the Human Pathogen *Leishmania Donovanii*. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279* (38), 39925–39932. <https://doi.org/10.1074/jbc.M405635200>.
- (196) Baiocco, P.; Colotti, G.; Franceschini, S.; Ilari, A. Molecular Basis of Antimony Treatment in Leishmaniasis. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (8), 2603–2612. <https://doi.org/10.1021/jm900185q>.
- (197) Dorlo, T. P. C.; Balasegaram, M.; Beijnen, J. H.; De Vries, P. J. Miltefosine: A Review of Its Pharmacology and Therapeutic Efficacy in the Treatment of Leishmaniasis. *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67* (11), 2576–2597. <https://doi.org/10.1093/jac/dks275>.
- (198) Rakotomanga, M.; Blanc, S.; Gaudin, K.; Chaminade, P.; Loiseau, P. M. Miltefosine Affects Lipid Metabolism in *Leishmania Donovanii* Promastigotes. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51* (4), 1425–1430. <https://doi.org/10.1128/AAC.01123-06>.
- (199) Paris, C.; Loiseau, P. M.; Bories, C.; Bréard, J. Miltefosine Induces Apoptosis-Like Death in *Leishmania Donovanii* Promastigotes. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48* (3), 852–859. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.3.852-859.2004>.
- (200) Luque-Ortega, J. R.; Rivas, L. Miltefosine (Hexadecylphosphocholine) Inhibits Cytochrome c Oxidase in *Leishmania Donovanii* Promastigotes. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51* (4), 1327–1332. <https://doi.org/10.1128/AAC.01415-06>.
- (201) Soeiro, M. N. C.; Werbovetz, K.; Boykin, D. W.; Wilson, W. D.; Wang, M. Z.; Hemphill, A. Novel Amidines and Analogues as Promising Agents against Intracellular Parasites: A Systematic Review. *Parasitology* **2013**, *140* (8), 929–951. <https://doi.org/10.1017/S0031182013000292>.
- (202) Maia, A. C. R. G.; Porcino, G. N.; Detoni, M. L.; Quellis, L. R.; Emídio, N. B.; Marconato, D. G.; Messias, W. F.; Soldati, L. L.; Faria-Pinto, P.; Capriles, P. V. da S. Z.; Coimbra, E. S.; Marques, M. J.; Vasconcelos, E. G. *Leishmania Infantum* Amastigote Nucleoside Triphosphate Diphosphohydrolase 1 (NTPDase 1): Its Inhibition as a New Insight into Mode of Action of Pentamidine. *Exp. Parasitol.* **2019**, *200* (February), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2019.03.003>.
- (203) Wijnant, G. J.; Dumetz, F.; Dirx, L.; Bulté, D.; Cuypers, B.; Van Bocxlaer, K.; Hendrickx, S. Tackling Drug Resistance and Other Causes of Treatment Failure in Leishmaniasis. *Front. Trop. Dis.* **2022**, *3* (May), 837460. <https://doi.org/10.3389/fitd.2022.837460>.
- (204) Maarouf, M.; Lawrence, F.; Brown, S.; Robert-Gero, M. Biochemical Alterations in Paromomycin-Treated *Leishmania Donovanii* Promastigotes. *Parasitol. Res.* **1997**, *83* (2), 198–202. <https://doi.org/10.1007/s004360050232>.
- (205) Maarouf, M.; De Kouchkovsky, Y.; Brown, S.; Petit, P. X.; Robert-Gero, M. In Vivo Interference of Paromomycin with Mitochondrial Activity of *Leishmania*. *Exp. Cell Res.* **1997**, *232* (2), 339–348. <https://doi.org/10.1006/excr.1997.3500>.
- (206) Shalev-Benami, M.; Zhang, Y.; Rozenberg, H.; Nobe, Y.; Taoka, M.; Matzov, D.; Zimmerman, E.;

- Bashan, A.; Isobe, T.; Jaffe, C. L.; Yonath, A.; Skiniotis, G. Atomic Resolution Snapshot of Leishmania Ribosome Inhibition by the Aminoglycoside Paromomycin. *Nat. Commun.* **2017**, *8* (1), 1589. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01664-4>.
- (207) Bern, C.; Adler-Moore, J.; Berenguer, J.; Boelaert, M.; Den Boer, M.; Davidson, R. N.; Figueras, C.; Gradoni, L.; Kafetzis, D. A.; Ritmeijer, K.; Rosenthal, E.; Royce, C.; Russo, R.; Sundar, S.; Alvar, J. Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Visceral Leishmaniasis. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *43* (7), 917–924. <https://doi.org/10.1086/507530>.
- (208) Ramos, H.; Valdivieso, E.; Gamargo, M.; Dagger, F.; Cohen, B. E. Amphotericin B Kills Unicellular Leishmanias by Forming Aqueous Pores Permeable to Small Cations and Anions. *J. Membr. Biol.* **1996**, *152* (1), 65–75. <https://doi.org/10.1007/s002329900086>.
- (209) Paila, Y. D.; Saha, B.; Chattopadhyay, A. Amphotericin B Inhibits Entry of Leishmania Donovanii into Primary Macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, *399* (3), 429–433. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.07.099>.
- (210) Hamill, R. J. Amphotericin B Formulations: A Comparative Review of Efficacy and Toxicity. *Drugs* **2013**, *73* (9), 919–934. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0069-4>.
- (211) Bindoli, A.; Rigobello, M. P.; Scutari, G.; Gabbiani, C.; Casini, A.; Messori, L. Thioredoxin Reductase: A Target for Gold Compounds Acting as Potential Anticancer Drugs. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, (11) 1692–1707. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.02.026>.
- (212) Mohammadi, F.; Soltani, A.; Ghahremanloo, A.; Javid, H.; Hashemy, S. I. The Thioredoxin System and Cancer Therapy: A Review. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2019**, *84* (5), 925–935. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03912-4>.
- (213) Krauth-Siegel, R. L.; Comini, M. A. Redox Control in Trypanosomatids, Parasitic Protozoa with Trypanothione-Based Thiol Metabolism. *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, *1780* (11), 1236–1248. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2008.03.006>.
- (214) Ilari, A.; Baiocco, P.; Messori, L.; Fiorillo, A.; Boffi, A.; Gramiccia, M.; Di Muccio, T.; Colotti, G. A Gold-Containing Drug against Parasitic Polyamine Metabolism: The X-Ray Structure of Trypanothione Reductase from Leishmania Infantum in Complex with Auranofin Reveals a Dual Mechanism of Enzyme Inhibition. *Amino Acids* **2012**, *42* (2–3), 803–811. <https://doi.org/10.1007/S00726-011-0997-9>.
- (215) Loureiro, I.; Faria, J.; Santarem, N.; Smith, T. K.; Tavares, J.; Cordeiro-da-Silva, A. Potential Drug Targets in the Pentose Phosphate Pathway of Trypanosomatids. *Curr. Med. Chem.* **2017**, *25* (39), 5239–5265. <https://doi.org/10.2174/0929867325666171206094752>.
- (216) Turrens, J. F.; Newton, C. L.; Zhong, L.; Hernandez, F. R.; Whitfield, J.; Docampo, R. Mercaptopyridine-N-Oxide, an NADH-Fumarate Reductase Inhibitor, Blocks Trypanosoma Cruzi Growth in Culture and in Infected Myoblasts. *FEMS Microbiol. Lett.* **1999**, *175* (2), 217–221. [https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(99\)00181-0](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(99)00181-0).
- (217) Vieites, M.; Smircich, P.; Parajón-Costa, B.; Rodríguez, J.; Galaz, V.; Olea-Azar, C.; Otero, L.; Aguirre, G.; Cerecetto, H.; González, M.; Gómez-Barrio, A.; Garat, B.; Gambino, D. Potent in Vitro Anti-Trypanosoma Cruzi Activity of Pyridine-2-Thiol N-Oxide Metal Complexes Having an Inhibitory Effect on Parasite-Specific Fumarate Reductase. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2008**, *13* (5), 723–735. <https://doi.org/10.1007/s00775-008-0358-7>.

- (218) Machado, P. de A.; Carneiro, M. P. D.; Sousa-Batista, A. de J.; Lopes, F. J. P.; Lima, A. P. C. de A.; Chaves, S. P.; Sodero, A. C. R.; de Matos Guedes, H. L. Leishmanicidal Therapy Targeted to Parasite Proteases. *Life Sci.* **2019**, *219* (January), 163–181. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.01.015>.
- (219) Mottram, J. C.; Coombs, G. H.; Alexander, J. Cysteine Peptidases as Virulence Factors of Leishmania. *Curr. Opin. Microbiol.* **2004**, *7* (4), 375–381. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2004.06.010>.
- (220) Judice, W. A. S.; Ferraz, L. S.; Lopes, R. de M.; Vianna, L. dos S.; Siqueira, F. da S.; Di Iorio, J. F.; Dalzoto, L. de A. M.; Trujilho, M. N. R.; Santos, T. dos R.; Machado, M. F. M.; Rodrigues, T. Cysteine Proteases as Potential Targets for Anti-Trypanosomatid Drug Discovery. *Bioorganic Med. Chem.* **2021**, *46* (May), 116365. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116365>.
- (221) Lu, Y.; Ma, X.; Chang, X.; Liang, Z.; Lv, L.; Shan, M.; Lu, Q.; Wen, Z.; Gust, R.; Liu, W. Recent Development of Gold(I) and Gold(III) Complexes as Therapeutic Agents for Cancer Diseases. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51* (13), 5518–5556. <https://doi.org/10.1039/d1cs00933h>.
- (222) Yeo, C. I.; Ooi, K. K.; Tiekink, E. R. T. Gold-Based Medicine: A Paradigm Shift in Anti-Cancer Therapy? *Molecules* **2018**, *23* (6), 1410. <https://doi.org/10.3390/molecules23061410>.
- (223) Fernández-Moreira, V.; Herrera, R. P.; Gimeno, M. C. Anticancer Properties of Gold Complexes with Biologically Relevant Ligands. *Pure Appl. Chem.* **2019**, *91* (2), 247–269. <https://doi.org/10.1515/pac-2018-0901>.
- (224) Porchia, M.; Pellei, M.; Marinelli, M.; Tisato, F.; Del Bello, F.; Santini, C. New Insights in Au-NHCs Complexes as Anticancer Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *146*, 709–746. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.065>.
- (225) Navarro, M. Gold Complexes as Potential Anti-Parasitic Agents. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253* (11–12), 1619–1626. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.12.003>.
- (226) Glišić, B.; Djuran, M. I. Gold Complexes as Antimicrobial Agents: An Overview of Different Biological Activities in Relation to the Oxidation State of the Gold Ion and the Ligand Structure. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2014**, *43* (16), 5950–5969. <https://doi.org/10.1039/c4dt00022f>.
- (227) Stenger-Smith, J. R.; Mascharak, P. K. Gold Drugs with {Au(PPh₃)⁺} Moiety: Advantages and Medicinal Applications. *ChemMedChem* **2020**, *15* (22), 2136–2145. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000608>.
- (228) Varna, D.; Geromichalos, G.; Gioftsidou, D.; Tzimopoulos, D.; Hatzidimitriou, A. G.; Dalezis, P.; Papi, R.; Trafalis, D.; Angaridis, P. A. N-Heterocyclic-Carbene vs Diphosphine Auxiliary Ligands in Thioamidato Cu(I) and Ag(I) Complexes towards the Development of Potent and Dual-Activity Antibacterial and Apoptosis-Inducing Anticancer Agents. *J. Inorg. Biochem.* **2023**, *252*, 112472. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2023.112472>.
- (229) Sharlow, E. R.; Leimgruber, S.; Murray, S.; Lira, A.; Sciotti, R. J.; Hickman, M.; Hudson, T.; Leed, S.; Caridha, D.; Barrios, A. M.; Close, D.; Grögl, M.; Lazo, J. S. Auranofin Is an Apoptosis-Simulating Agent with in Vitro and in Vivo Anti-Leishmanial Activity. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9* (3), 663–672. <https://doi.org/10.1021/cb400800q>.
- (230) Massai, L.; Messori, L.; Micale, N.; Schirmeister, T.; Maes, L.; Fregona, D.; Cinellu, M. A.; Gabbiani, C. Gold Compounds as Cysteine Protease Inhibitors: Perspectives for Pharmaceutical Application as Antiparasitic Agents. *BioMetals* **2017**, *30* (2), 313–320. <https://doi.org/10.1007/s10534-017-0007-0>.

- (231) Al-Majid, A. M.; Yousuf, S.; Choudhary, M. I.; Nahra, F.; Nolan, S. P. Gold-NHC Complexes as Potent Bioactive Compounds. *ChemistrySelect* **2016**, *1* (1), 76–80. <https://doi.org/10.1002/slct.201600009>.
- (232) Loiseau, P. M.; Balaraman, K.; Barratt, G.; Pomel, S.; Durand, R.; Frézard, F.; Figadère, B. The Potential of 2-Substituted Quinolines as Antileishmanial Drug Candidates. *Molecules* **2022**, *27*, 2313. <https://doi.org/10.3390/molecules27072313>.
- (233) Moor, L. F. E.; Vasconcelos, T. R. A.; da R. Reis, R.; Pinto, L. S. S.; da Costa, T. M. Quinoline: An Attractive Scaffold in Drug Design. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2021**, *21* (16), 2209–2226. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210210155908>.
- (234) Paloque, L.; Hemmert, C.; Valentin, A.; Gornitzka, H. Synthesis, Characterization, and Antileishmanial Activities of Gold(I) Complexes Involving Quinoline Functionalized N-Heterocyclic Carbenes. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *94*, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.046>.
- (235) Zhang, C.; Bourgeade Delmas, S.; Fernández Álvarez, Á.; Valentin, A.; Hemmert, C.; Gornitzka, H. Synthesis, Characterization, and Antileishmanial Activity of Neutral N-Heterocyclic Carbenes Gold(I) Complexes. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1635–1643. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.060>.
- (236) Ftouh, S.; Bourgeade-Delmas, S.; Belkadi, M.; Deraeve, C.; Hemmert, C.; Valentin, A.; Gornitzka, H. Synthesis, Characterization, and Antileishmanial Activity of Neutral Gold(I) Complexes with N-Heterocyclic Carbene Ligands Bearing Sulfur-Containing Side Arms. *Organometallics* **2021**, *40* (10), 1466–1473. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.1c00113>.
- (237) Minori, K.; Rosa, L. B.; Bonsignore, R.; Casini, A.; Miguel, D. C. Comparing the Antileishmanial Activity of Gold(I) and Gold(III) Compounds in *L. Amazonensis* and *L. Braziliensis* in Vitro. *ChemMedChem* **2020**, *15* (22), 2146–2150. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000536>.
- (238) Koko, W. S.; Jentzsch, J.; Kalie, H.; Schobert, R.; Ersfeld, K.; Al Nasr, I. S.; Khan, T. A.; Biersack, B. Evaluation of the Antiparasitic Activities of Imidazol-2-ylidene–Gold(I) Complexes. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2020**, *353* (5), e1900363. <https://doi.org/10.1002/ardp.201900363>.
- (239) Al Nasr, I. S.; Weise, M.; Koko, W. S.; Khan, T. A.; Schobert, R.; Biersack, B. Antiparasitic Activities of Bimetallic N-Heterocyclic Carbene Gold(I) Complexes with Ferrocene Ligands: Relevance of Chlorido and Phosphino Ligands. *Appl. Organomet. Chem.* **2023**, *37* (1), e6952. <https://doi.org/10.1002/aoc.6952>.
- (240) Sheldrick, G. M. Phase Annealing in SHELX-90: Direct Methods for Larger Structures. *Acta Cryst.* **1990**, *46* (6), 467–473. <https://doi.org/10.1107/S0108767390000277>.
- (241) Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Cryst.* **2015**, *71* (1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- (242) Mosmann, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55–63. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4).
- (243) Rubbiani, R.; Kitanovic, I.; Alborzina, H.; Can, S.; Kitanovic, A.; Onambele, L. A.; Stefanopoulou, M.; Geldmacher, Y.; Sheldrick, W. S.; Wolber, G.; Prokop, A.; Wöfl, S.; Ott, I. Benzimidazol-2-ylidene Gold(I) Complexes Are Thioredoxin Reductase Inhibitors with Multiple Antitumor Properties. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (24), 8608–8618. <https://doi.org/10.1021/JM100801E>.

Titre : Complexes d'or(I) NHC à ligands fluorés pour des applications biomédicales

Mots clés : Or, chimie de coordination, cancer, maladies parasitaires, NHC, fluor

Résumé : Ce travail de thèse s'est focalisé sur la synthèse, la caractérisation et l'évaluation biologique de deux familles de complexes d'or(I) cationiques à carbènes N-hétérocycliques (NHC). Une première famille comporte sur le premier azote du NHC des groupements s alkyles ou aromatiques, tandis que la seconde contient un dérivé de la dyhydroartémisinine (DHA). Dans les deux familles, des groupements aromatiques fluorés ont été introduits sur le second azote du NHC dans le but de renforcer l'activité et la sélectivité des complexes. Les prolégands et complexes ont été synthétisés par voie chimique classique et certains prolégands et complexes de la première famille ont également été préparés par mécanochimie, une approche alternative plus verte qui permet un gain de temps réactionnel significatif.

Dans un premier temps, les complexes ont été évalués *in vitro* comme anticancéreux sur un panel de lignées cellulaires cancéreuses (poumon, du sein, de la vessie, du col de l'utérus, de la prostate et d'ostéosarcome) et non cancéreuses (fibroblastes, ostéoblastes et endothéliales)). Les complexes fluorés ont globalement des activités similaires à leurs analogues non fluorés avec des IC50 de l'ordre du submicromolaire pour la première famille et du nano molaire pour la seconde et une plus forte activité que la référence Auranofine. Seuls les complexes de la première famille ont des activités supérieures à leurs analogues non fluorés sur les lignées A549 du poumon et U2-OS d'ostéosarcome, mais également sur les cellules saines. Ces résultats de cytotoxicité sont dépendants de la lipophilie des complexes. Des études mécanistiques ont été réalisées avec les deux complexes présentant les meilleurs indices de sélectivité pour chaque famille. Celles-ci ont confirmé leur capacité à inhiber la thioredoxine réductase (TrxR), une enzyme clé dans la régulation du stress oxydatif intracellulaire, à provoquer la mort cellulaire par une voie partiellement ROS-dépendante, et à potentiellement inhiber le facteur de transcription Nrf2.

Par ailleurs, les complexes ont été testés sur la leishmaniose, une maladie parasitaire pour laquelle les complexes d'or ont également montré des effets prometteurs. Les complexes ont été testés *in vitro* sur les formes amastigotes axéniques et intramacrophagiques de *L. infantum* et leur cytotoxicité a été évaluée sur les cellules monocytaires humaines différenciées Thp1 pour déterminer leur sélectivité. Les complexes cationiques bis NHC ont montré des activités supérieures à deux analogues fluorés neutres mono NHC sur les deux modèles parasitaires. Certains complexes ont une activité et une sélectivité égales ou supérieures à l'amphotéricine B, médicament de référence, sur le modèle axénique.

Title: Gold(I) NHC complexes with fluorinated ligands for biomedical applications

Key words: Gold, coordination chemistry, cancer, parasitic diseases, NHC, fluorine

Abstract: This thesis focused on the synthesis, characterization and biological evaluation of two families of cationic gold(I) complexes with N heterocyclic carbenes (NHCs). The first family contains alkyl or aromatic groups on the first nitrogen of the NHC, while the second contains a derivative of dyhydroartemisinin (DHA). In both families, fluorinated aromatic groups were introduced on the second nitrogen of the NHC in order to enhance the activity and selectivity of the complexes. The prolégands and complexes were synthesized by the classical chemical route, and some prolégands and complexes from the first family were also prepared by mechanochemistry, an alternative, greener approach that saves a significant amount of reaction time.

Initially, the complexes were evaluated *in vitro* as anti cancer agents on a panel of cancer cell lines (lung, breast, bladder, cervix, prostate and osteosarcoma) and non cancer cell lines (fibroblasts, osteoblasts and endothelial cells). Overall, the fluorinated complexes had similar activities to their non fluorinated analogues, with IC50 in the sub micromolar range for the first family and in the nanomolar range for the second, and a higher activity than the reference Auranofine. Only the complexes in the first family had higher activity than their non fluorinated analogues on the A549 lung and U2-OS osteosarcoma lines, but also on healthy cells. These cytotoxicity results depend on the lipophilicity of the complexes. Mechanistic studies were carried out with the two complexes with the best selectivity indices for each family. These confirmed their ability to inhibit thioredoxin reductase (TrxR), a key enzyme in the regulation of intracellular oxidative stress, to induce cell death via a partially ROS dependent pathway, and to potentially inhibit the transcription factor Nrf2.

The complexes were also tested on leishmaniasis, a parasitic disease for which gold complexes have also shown promising effects. The complexes were tested *in vitro* on axenic and intramacrophagic amastigote forms of *L. infantum* and their cytotoxicity was assessed on Thp1 differentiated human monocytic cells to determine their selectivity. The cationic bis NHC complexes showed superior activities to two mono NHC neutral fluorinated analogues on both parasite models. Some complexes had equal or superior activity and selectivity to amphotericin B, the reference drug, in the axenic model.