



université de bretagne  
occidentale



**THÈSE / UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE**

*sous le sceau de l'Université européenne de Bretagne*

pour obtenir le titre de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE**

*Mention : Chimie Fine*

**École Doctorale SICMA**

présentée par

**Mélissa ROGER**

Préparée au CEMCA, UMR CNRS6521

# Nouveaux chélates [triazacyclononane-métaux de transition] : synthèse, complexation et premières applications

**Thèse soutenue le 6 Décembre 2013**

devant le jury composé de :

**Sébastien GOUIN**

Chargé de Recherche CNRS, Université de Nantes / *rapporteur*

**Clotilde POLICAR**

Professeur, Ecole Normale Supérieure de Paris / *rapporteur*

**Eric FOUQUET**

Professeur, Université de Bordeaux 1 / *examineur*

**Smaïl TRIKI**

Professeur, Université de Brest / *président du jury*

**Véronique PATINEC**

Maître de Conférence, Université de Brest / *directeur de thèse*

**Raphaël TRIPIER**

Professeur, Université de Brest / *examineur*



*La connaissance s'acquiert par l'expérience,  
tout le reste n'est que de l'information*

*Albert Einstein*



## *Remerciements*

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Clotilde POLICAR et Monsieur Sébastien GOUIN pour avoir accepté la charge de rapporteur de cette thèse, ainsi qu'à Monsieur Eric FOUQUET et Monsieur Smaïl TRIKI pour avoir accepté de participer à ce jury.

Je remercie la région Bretagne d'avoir financé ces travaux ainsi que l'école doctorale SICMA pour l'aide financière qu'elle a pu apporter.

Je tiens à manifester ma reconnaissance à Monsieur Raphaël TRIPIER pour m'avoir accueilli dans son équipe, pour ses conseils, son enthousiasme, son humour et son soutien.

Je tiens particulièrement à remercier Madame Véronique PATINEC, qui a encadré cette thèse, pour ses précieux conseils, sa patience et sa disponibilité.

Je tiens à remercier le Pr. Rita DELGADO de l'"Instituto de Tecnologia Química e Biológica" de Oeiras pour m'avoir accueilli deux mois au sein de son laboratoire. Je lui suis très reconnaissante pour ses conseils et sa disponibilité. Merci également à Luís LIMA pour m'avoir transmis une partie de son savoir concernant la potentiométrie. Merci à Pedro MATEUS et à Catarina ESTEVES pour leur gentillesse et leur disponibilité.

Je remercie le Pr. Carlos PLATAS-IGLESIAS de l'université de Corogne pour avoir effectué les calculs DFT ainsi que les mesures de fluorescence. Je remercie également le Dr. Célia BONNET pour avoir réalisé les mesures de relaxivité.

Je remercie le Pr Carlos J. Gómez-García de l'Université de Valence pour avoir réalisé les mesures magnétiques du complexe de fer (II) et le Dr. Nicolas Le Poul pour avoir réailser les mesures d'électrochimie du dernier chapitre.

Je remercie également, Michel MAGUET, Hélène BERNARD, Nathalie LE BRIS et bien sûr Maryline BEYLER qui a partagé mon expérience au Portugal, pour leur sympathie.

Je remercie toutes les personnes du laboratoire et plus généralement de l'UMR qui m'ont aidée d'une manière ou d'une autre.

Je remercie Stéphane CERANTOLA, Gaëlle SIMON et Nelly KERVAREC pour leur disponibilité et leurs conseils en RMN. Merci également à Medhi TAIYA (Spectroscopie de masse), François MICHAUD (Diffraction RX) et à Claude CALVARIN pour leur aide.

Je remercie également tous les collègues et amis que j'ai pu rencontrer au cours de ces trois années : Zineb, Ingrid, Marion, Eric, Mohamed, Chams, Mustapha, Vincent, Rana, Luis, Fatima (les trois), Sélim, Ferdinand, Solène et Christophe.

Sans oublier les moments inoubliables passés avec Karine, Stéphanie, Carine, Solène, Aurora, Aurore, Letti, Damien, Flo, Tonton Zak, Jacky, Ronan et Camille. Bonne chance à tous.

Un merci tout particulier au clan Sevrain : David, Nico et tout spécialement à ChaCha, sur qui on peut toujours compter et qui m'a redonné le moral dans les moments difficiles. Bien sûr je n'oublierai pas Will qui m'a supporté et soutenu pendant ce moment important. Au plaisir de vous revoir (sans aucun doute).

Je voudrais remercier ma famille pour leur soutien et leur patience durant ce long parcours universitaire.

## Sommaire

<b>Abréviations.....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction générale .....</b>	<b>3</b>

### Chapitre I : Nouvelle méthode de fonctionnalisation sélective de triazacyclononane

<b>Introduction .....</b>	<b>15</b>
<b>1 Rappels bibliographiques sur la fonction du tacn.....</b>	<b>16</b>
<i>1.1 Reconstitution du cycle .....</i>	<i>16</i>
<i>1.2 Fonctionnalisation statistique.....</i>	<i>17</i>
<i>1.3 Fonctionnalisation via des groupements protecteurs .....</i>	<i>18</i>
<i>1.4 Fonctionnalisation sélective par contrôle du pH .....</i>	<i>20</i>
<i>1.5 Orthoamide .....</i>	<i>21</i>
<b>2 Triazacyclononane et fonction aminorale : rappels bibliographiques .....</b>	<b>23</b>
<i>2.1 Rôle de groupement protecteur de la fonction aminorale .....</i>	<i>25</i>
<i>2.2 Rôle d'agent alkylant de la fonction aminorale .....</i>	<i>26</i>
<b>3 Nouvelle stratégie de synthèse sélective de triazacyclononane .....</b>	<b>28</b>
<i>3.1 Formation de la fonction aminorale .....</i>	<i>29</i>
<i>3.2 Réactivité des amines .....</i>	<i>34</i>
<i>3.3 Hydrolyse de la fonction aminorale .....</i>	<i>37</i>
<i>3.4 Synthèse de tacn di-N-fonctionnalisés .....</i>	<i>37</i>
<i>3.5 Synthèse de ligands ditopiques .....</i>	<i>38</i>
<b>Conclusion .....</b>	<b>41</b>

### Chapitre II : Tacn fonctionnalisés pour l'imagerie TEP

<b>Introduction.....</b>	<b>45</b>
<b>1 Rappels bibliographiques .....</b>	<b>46</b>
<i>1.1 Médecine nucléaire : généralités.....</i>	<i>46</i>
<i>1.1.1 La tomographie par émission de positons (TEP).....</i>	<i>47</i>
<i>1.1.2 La RadioImmunoThérapie (RIT).....</i>	<i>48</i>

1.2 Radiopharmaceutiques .....	49
1.2.1 Radioisotope .....	49
1.2.2 Rôle du chélate .....	51
1.2.3 Vecteur biologique.....	52
1.3 Complexes de $Cu^{2+}$ de polyazamacrocycles .....	53
1.3.1 Nature des ligands.....	53
1.3.2 Géométrie des complexes .....	55
a) À l'état solide.....	55
b) En solution .....	57
1.3.3 Propriétés physico-chimiques des complexes .....	57
a) Stabilité thermodynamique .....	57
b) Stabilité électrochimique .....	59
c) Cinétique de formation.....	61
d) Inertie des complexes.....	61
1.4 Triazacyclononane et TEP.....	63
<b>2 Résultats.....</b>	<b>66</b>
2.1 Synthèse des ligands .....	66
2.2 Synthèse et caractérisation des complexes de cuivre .....	69
2.2.1 Vitesse de formation .....	69
2.2.2 Constantes thermodynamiques .....	71
a) Protonation .....	71
b) Complexation.....	74
2.2.3 Sélectivité .....	78
2.2.4 Inertie.....	79
a) Milieu oxydo-réducteur.....	79
b) Milieu acide .....	80
2.2.5 Caractérisation de Hno1pa2py.....	82
a) Caractérisation du complexe [Zn(Hno1pa2py)].....	83
b) Caractérisation du complexe [Cu(Hno1pa2py)] .....	85
2.3 Radiomarquage au $^{64}Cu$ .....	91
<b>Conclusion .....</b>	<b>94</b>

### **Chapitre III : Tacn fonctionnalisés pour la détection de zinc en milieu biologique**

<b>Introduction</b> .....	<b>97</b>
<b>1 La détection de zinc en milieu biologique</b> .....	<b>98</b>
<i>1.1 Contexte</i> .....	98
<i>1.2 Principe</i> .....	99
1.2.1 L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) .....	100
1.2.2 Plateformes pour la détection de cation par IRM .....	104
<b>2 Ligands ditopiques pour la détection de zinc en milieu biologique : vers une nouvelle stratégie "off-on"</b> .....	<b>107</b>
<i>2.1 Synthèse de ligands ditopiques</i> .....	109
<i>2.2 Etudes des ligands ditopiques comme détecteurs de zinc</i> .....	110
2.2.1 Spectroscopie d'absorption UV-visible.....	112
2.2.2 Spectroscopie d'émission .....	114
a) Complexes d'euprium (III) .....	114
b) Complexes de gadolinium (III) .....	115
2.2.3 Etude de sélectivité du signal .....	116
2.2.4 Etat d'hydratation .....	117
a) Complexes d'euprium (III) .....	117
b) Complexes de gadolinium (III).....	120
<b>Conclusion</b> .....	<b>122</b>

### **Chapitre IV : Tacn fonctionnalisés pour la transition de spin**

<b>Introduction</b> .....	<b>127</b>
<b>1 Rappels bibliographiques</b> .....	<b>129</b>
<i>1.1 Caractérisations physiques</i> .....	129
1.1.1 Généralités .....	129
1.1.2 Nature des stimuli extérieurs .....	130
1.1.3 Différents types de transition de spin : transition et coopérativité .....	131
1.1.4 Mise en évidence des modifications optiques et structurales .....	132
<i>1.2 Polyazamacrocycles et transition de spin</i> .....	133
1.2.1 Influence de la taille du macrocycle .....	134

---

1.2.2 Influence de la nature des bras coordinants .....	136
1.3.3 Influence de la flexibilité des bras coordinants .....	136
1.3.4 Influence de la nature du contre-ion .....	137
<b>2 Nouveaux dérivés fonctionnalisés du tacn pour la complexation du Fe (II) .....</b>	<b>138</b>
2.1 Synthèse des ligands .....	139
2.2 Complexation .....	140
2.2.1 Méthodes de cristallisation .....	140
2.2.2 Complexes étudiés .....	141
a) Complexe de cuivre [Cu(L3)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O .....	141
* Etude du complexe [Cu(L3)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O à l'état solide .....	142
* Etude du complexe [Cu(L3)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O en solution .....	144
b) Complexe de fer [Fe(L4)](BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O .....	146
* Etude du complexe [Fe(L4)](BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O à l'état solide .....	147
* Etude des propriétés magnétiques du complexe [Fe(L4)](BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O .....	149
<b>Conclusion .....</b>	<b>151</b>
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>153</b>
<b>Experimental section .....</b>	<b>163</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>203</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>211</b>

---

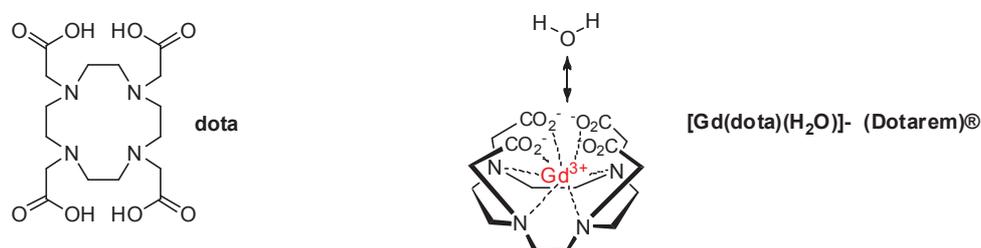
abpt :	4-amino-3,5-bis(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazole
BBN :	Bombesin
Boc :	<i>tertio</i> -butyloxycarbonyle
Boc-ON :	2-( <i>tert</i> -butoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitrile
BS :	Bas spin
CCM :	Chromatographie sur couche mince
Dca :	Dicyanamide
DFT :	Density Functional Theory
DTPA :	Acide diéthylène triamine pentaacétique
EDTA :	Acide éthylène diamine tétraacétique
eq :	Equivalent
FDG :	[ <sup>18</sup> F]-fluoro-2-désoxyglucose
GRP :	Gastrin-releasing peptide
HPLC :	Hight-Performance Liquid Chromatography
HS :	Haut spin
HSAB :	Hard and Soft Acids and Bases
IRM :	Imagerie par Résonance magnétique
L :	Ligand
LIESST :	Light-Induced-Excited-Spin-State-Trapping
M :	Métal
MOPS :	3-( <i>N</i> -morpholino)propanesulfonic acid
NADP :	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
OC :	Octréotide
Phen :	1,10-Phénantroline
quant. :	Quantitatif
rdt. :	Rendement
RIT :	RadioImmunoThérapie
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
RPE :	Résonance Paramagnétique Electronique
rt :	Room temperature
RX :	Rayon-X
Sal :	Salen
SOD :	SuperOxide Dismutase
SSTR :	Somatostatin receptor
TA :	Température ambiante

Tacn :	Triazacyclononane
TEMP :	Tomographie par Emission Monophotonique
TEP :	Tomographie par Emission de Positons
Ts :	Tosyle
TS :	Transition de spin
UV :	Ultra-Violet
ZFS :	Zero Field Splitting

# Introduction générale



Depuis plusieurs années, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique courante dans le diagnostic médical qui permet de visualiser des tumeurs présentes dans un organisme. Parmi les agents de contraste généralement introduits dans l'organisme lors de l'examen clinique, le Dotarem® est actuellement le plus utilisé (**Figure 1**). Cet agent de contraste est un des représentants les plus connus de la famille des polyazacycloalcanes. Il est constitué d'un complexe du gadolinium (III) et du dota, dérivé du cyclen (dota : 1,4,7,10- tetraazacyclododecane tetraacetic acid). Cette application dans le domaine médical a permis à la famille de ces chélatants polyazotés de susciter un très grand intérêt dans la communauté scientifique qui a conduit au développement de leur chimie et de leurs utilisations pour diverses applications.



**Figure 1 : Dotarem**

Aujourd'hui, les polyazacycloalcanes sont impliqués dans différents domaines tels que la biologie, la médecine ou les matériaux...<sup>1</sup> En biologie, des complexes métalliques de dérivés polyaminés cycliques sont impliqués dans des investigations sur le mode d'action des sites actifs de certaines métalloenzymes,<sup>2</sup> la mise au point de sondes fluorescentes pour la reconnaissance moléculaire de dérivés phosphates pertinents tels que l'ATP,<sup>3</sup> ou encore le suivi des mécanismes cellulaires en greffant un détecteur magnétique ou luminescent sur des cellules.<sup>4</sup> En médecine, les recherches en imagerie et en thérapie intègrent également ces dérivés dans leurs études. La RadioImmunoThérapie (RIT) et la Tomographie par Emission de Positons (TEP) connaissent un essor important directement lié à l'accessibilité accrue aux radionucléides à partir des cyclotrons. Lorsqu'il s'agit d'un cation métallique, ces radionucléides sont injectés dans l'organisme sous la forme d'un radiopharmaceutique (**Figure 2**) composé entre autres d'un chélatant séquestrant l'élément radioactif, ce chélatant est très souvent un polyazamacrocycle.<sup>5,6</sup>

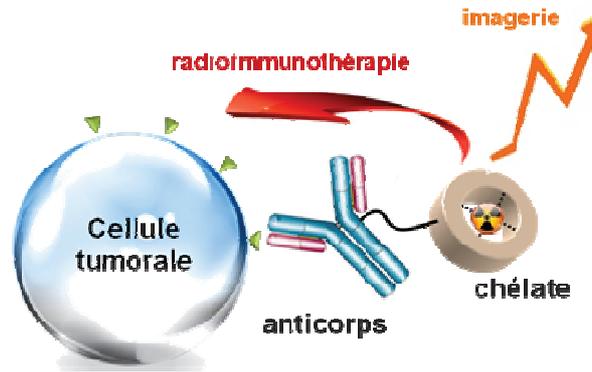


Figure 2 : Radiopharmaceutique pour la vectorisation de radioisotopes

L'IRM, initialement utilisée pour le diagnostic, fait actuellement l'objet de nombreux travaux utilisant des dérivés du dota de type do3a pour des applications en détection spécifique de cations métalliques<sup>7</sup> ou d'enzymes<sup>8</sup> basée sur l'apparition ou la disparition d'un signal IRM lors de la présence de l'espèce à détecter. Dans l'exemple ci-dessous (**Figure 3**), l'arrivée de l'entité à détecter entraîne la décooordination du lien du  $Gd^{3+}$  permettant la coordination d'une molécule d'eau sur le lanthanide, ce qui se traduit par un signal IRM.<sup>9</sup> De telles études sont également menées avec d'autres techniques d'imagerie médicale en plein développement pour le diagnostic et la détection, basées sur des chélates polyaminés de lanthanides pour l'imagerie optique.

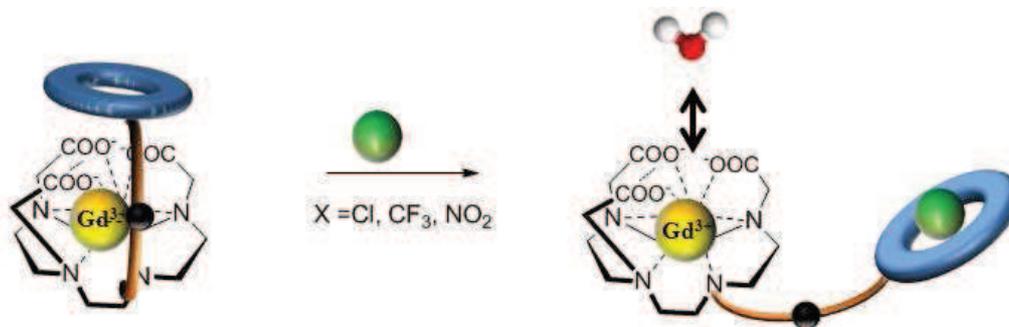
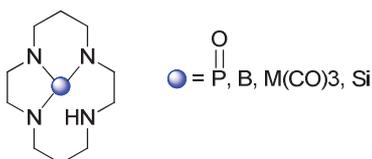


Figure 3 : Sonde pour la détection de cation

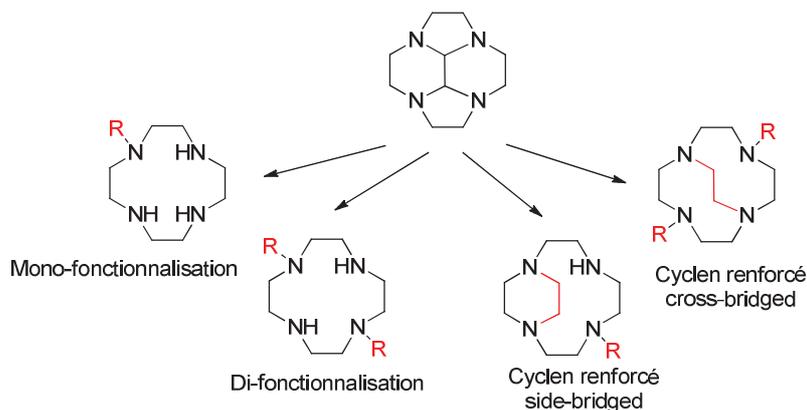
Les quelques exemples précédents mettent en avant l'implication importante des propriétés complexantes des polyamines cycliques dans les applications citées. Ces ligands sont en effet connus pour leurs bonnes propriétés de complexation vis-à-vis de certains cations des métaux de transition et des métaux lourds. Selon la théorie HSAB de Pearson, les amines possèdent une nature basique intermédiaire entre dureté et mollesse. Ces fonctions sont donc adaptées à la complexation de métaux de transitions divalents, tels que le cuivre, le fer ou le zinc, qui sont des acides de nature intermédiaire. Un autre aspect expliquant ce pouvoir complexant des ligands cycliques polyazotés est "l'effet macrocyclique", décrit par D. K. Cabbiness et D. W. Margerum, qui attribue aux complexes métalliques des polyamines cycliques une meilleure stabilité que celle des homologues linéaires.<sup>10</sup> Les stabilités thermodynamiques et cinétiques des complexes métalliques des polyazamacrocycles sont également fortement modulées par la présence sur le cycle de bras fonctionnalisant qui entrent dans la sphère de coordination du cation. Une telle fonctionnalisation du macrocycle est un atout majeur pour ces ligands car elle permet de greffer un ou plusieurs groupements coordinants qui apportent au chélatant des propriétés complémentaires. L'exemple du dotarem est parlant car les bras carboxylates, bases dures selon la théorie HSAB, liées aux fonctions amine du cyclen, permettent la complexation du lanthanide  $Gd^{3+}$ , acide dur, de façon très efficace.

Au laboratoire, l'équipe travaille depuis plusieurs années sur la fonctionnalisation des ligands cyclen et cyclam pour des applications à buts multiples. Diverses méthodes de *N*-fonctionnalisation sélective de ces deux dérivés ont été mises au point au laboratoire, basées sur le schéma général de la séquence "protection du macrocycle – fonctionnalisation – déprotection". Des groupements trivalents de type phosphoryle,<sup>11</sup> atome de bore,<sup>12</sup> métaux tricarbonyle,<sup>13</sup> ou atome de silicium<sup>14</sup> ont, dans un premier temps, permis de protéger simultanément trois fonctions amine du tétraazamacrocycle ne laissant qu'une seule fonction amine susceptible de réagir ultérieurement (**Figure 4**).



**Figure 4 : Protections trivalentes du cyclam**

Une deuxième génération de groupements protecteurs basée sur la formation de bisaminal, par réaction entre la tétramine cyclique et un dérivé dicarboxylé tel que le glyoxal, a étendu le champ des fonctionnalisations possibles. Des composés mono-*N*-fonctionnalisés,<sup>15</sup> *N,N'*-difonctionnalisés,<sup>16</sup> des dérivés renforcés "side-bridged" ou "cross-bridged",<sup>17</sup> comme représentés ci-dessous avec le cyclen-glyoxal, sont devenus rapidement accessibles avec des méthodes simples à mettre en œuvre (**Figure 5**).



**Figure 5 : Dérivés du cyclen accessibles *via* le bisaminal**

Dès lors, des axes de recherche en amont de thématiques cibles telles que l'imagerie IRM,<sup>18</sup> l'imagerie TEP,<sup>15</sup> le magnétisme,<sup>19</sup> la radioimmunothérapie,<sup>20</sup> ou la détection d'anions d'intérêt biologique<sup>21</sup> se sont développés dans l'équipe en mettant à profit le savoir-faire acquis dans la modification des tétraazamacrocycles cyclen et cyclam découlant de différentes techniques de fonctionnalisation. Dans ce contexte, la synthèse de ligands, leur complexation du ou des cations adéquats ( $\text{Ln}^{3+}$  pour l'IRM,  $\text{Cu}^{2+}$  pour la TEP,  $\text{Bi}^{3+}$  pour la RIT,...) et l'étude de la stabilité thermodynamique et de l'inertie cinétique des complexes ont été adaptés aux thématiques visées. Trois familles de ligands développées dans l'équipe ont particulièrement retenu notre attention ces dernières années : les dérivés du dota, les dérivés porteurs de bras picolyle et les dérivés ditopiques.

Felipe Reviriego a travaillé sur la synthèse de dérivés do3a, tels que les deux ligands représentés dans la **Figure 6**, afin de comparer, en collaboration avec Eva Toth, les propriétés de stabilité thermodynamique, d'inertie cinétique ou encore la vitesse d'échange des molécules d'eau coordonnées au  $\text{Gd}^{3+}$  des complexes formés à celles des complexes du dota.<sup>22,23</sup>

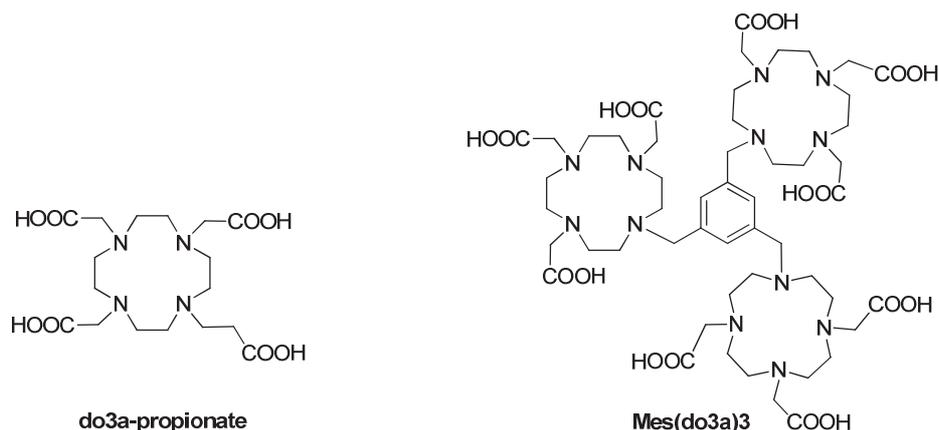
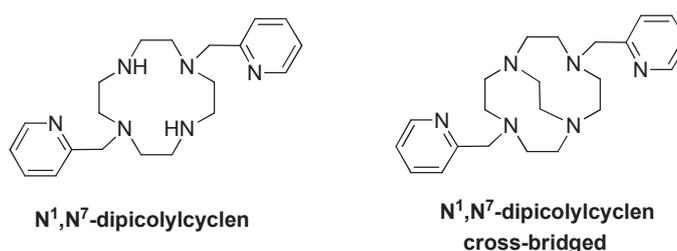
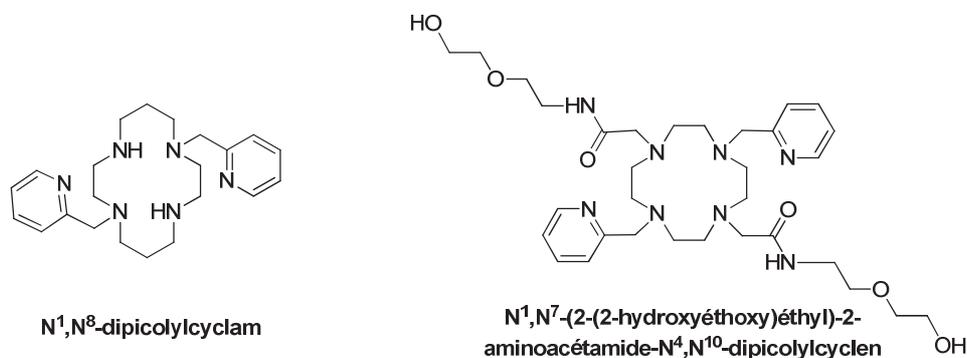


Figure 6 : Ligands dérivés du do3a

La famille des dérivés porteurs de groupements picolyle a été largement investie, ces groupements possédant de très fortes affinités pour les cations métalliques permettant ainsi d'accéder à des sphères de coordination de type  $[MN_6]^{n+}$ . Les complexes du  $Cu^{2+}$  du cyclen dipicolyle et du dipicolylcyclen cross-bridged (**Figure 7**), étudié par Nicolas Bernier durant sa thèse (2004-2007), ont montré de très bonnes constantes de stabilité.<sup>17</sup> Le pont éthylène entre deux atomes d'azote en *trans* du macrocycle dans le dérivé "cross-bridged" ralentit la cinétique de formation du complexe du fait de la contrainte stérique et des propriétés d'éponge à proton du ligand, mais apporte en revanche une plus grande inertie cinétique au chélate, cet aspect étant très important dans le cadre d'applications biomédicales telles que l'imagerie TEP.

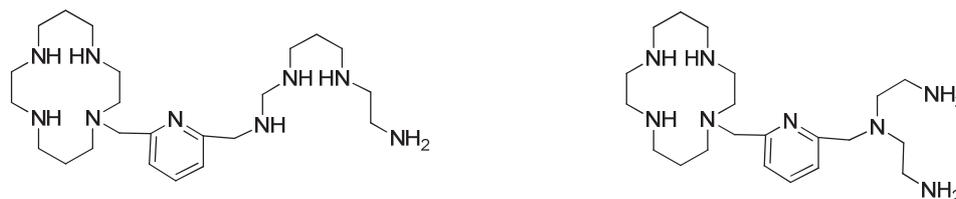
Figure 7 : Ligands dipicolyle pour la complexation du  $Cu^{2+}$

Fatima El Hajj, quant à elle, a mis en évidence la capacité du cyclam dipicolyle à former des complexes du  $\text{Fe}^{2+}$  présentant des propriétés magnétiques très intéressantes : sous l'effet d'une variation de la température, ces complexes présentent une transition de spin dépendante de la nature du contre-ion utilisé (**Figure 8**).<sup>16</sup> Des complexes du  $\text{Bi}^{3+}$  avec des dérivés picolylcyclen ont fait l'objet d'études au cours de la thèse de Jean-François Morfin dans l'optique d'évaluer l'aptitude des ligands fonctionnalisés par des bras picolyle à former des complexes stables avec ce cation pour une application potentielle à long terme en alpha-radioimmunothérapie avec l'isotope  $^{213}\text{Bi}$ . Pour ce faire, le ligand dipicolylcyclen a été modifié pour l'adapter à la complexation du bismuth (III) par introduction de deux bras polaires (2-hydroxyéthoxy)éthyl-2-aminoacétamide supplémentaires. Le ligand résultant (**Figure 8**) a conduit à une cinétique rapide de complexation et une haute stabilité du complexe obtenu.<sup>20,24</sup>



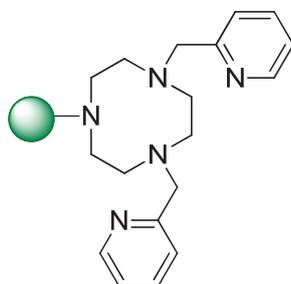
**Figure 8 : Ligands pour la complexation du  $\text{Fe}^{2+}$  et du  $\text{Bi}^{3+}$**

Les ligands polytopiques font partie du troisième volet développé dans l'équipe avec pour objectif d'évaluer leur comportement pour la reconnaissance d'anions phosphate d'intérêts biologiques tels que l'ATP, ou le glyphosate, constituant polluant du Roundup®. Anne-Sophie Delépine (2006-2009), puis Jacky Pouessel (2008-2011) ont ainsi mis en avant les atouts des ligands ditopiques cyclam – polyamine linéaire reliés par un lien pyridinique (**Figure 9**). La complexation de ces anions phosphate par de tels ligands met en jeu différents paramètres comme le degré de protonation du ligand, la structure de l'unité acyclique ou la présence d'interactions avec le noyau pyridinique du lien.<sup>25,26</sup>



**Figure 9 : Ligands ditopiques cyclam-polyamine linéaire**

Les travaux que nous décrivons dans ce manuscrit s'inscrivent à la suite de ces recherches avec une volonté d'élargir le champ d'action de l'équipe à de nouveaux macrocycles intéressants. Le nota (1,4,7-triazacyclononane triacetic acid), équivalent triazamacrocyclique du dota, s'affirme comme un étant complexant intéressant et est de plus en plus utilisé dans les recherches à but médical. Cependant, les dérivés originaux du triazacyclononane restent bien moins courants que ceux des analogues tétraazamacrocycliques en raison probablement des méthodes moins nombreuses de *N*-fonctionnalisation sélective. Notre travail a consisté à développer la chimie de ce petit macrocycle en vue de l'intégrer dans nos thématiques actuelles. Pour cela, nous avons choisi une plateforme de départ fonctionnalisée par des bras picolyle (**Figure 10**), nous permettant de nous orienter vers l'application ciblée selon l'élément ajouté.



**Figure 10 : Di(picolyl)triazaclononane : plateforme de base**

Ce travail se divise en quatre parties :

- Après une mise au point bibliographique sur les méthodes de fonctionnalisation du triazacyclononane, une nouvelle voie de mono-*N*-alkylation sélective du tacn est exposée.
- Une deuxième partie porte sur l'étude des propriétés de stabilité de complexes du cuivre (II) avec de nouveaux ligands pour des applications potentielles en imagerie TEP.
- Le troisième chapitre présente la synthèse de ligands ditopiques et leur mise en œuvre pour la détection de cations du zinc (II) en milieu biologique.
- Les premiers résultats dans la synthèse de nouveaux complexes du fer (II) pour des applications en transition de spin constituent le quatrième et dernier chapitre de ce manuscrit.



# Chapitre I

## Nouvelle méthode de fonctionnalisation sélective de triazacyclononane



## Introduction

Les propriétés complexantes des triazamacrocycles ont été mises à profit dans différents domaines de recherches, touchant par exemple la médecine,<sup>5</sup> la biologie,<sup>27</sup> ou encore les matériaux...<sup>28</sup> Le grand nombre et la diversité de ces recherches s'expliquent par les multiples possibilités de modifier le triazamacrocycle par ajout d'un ou plusieurs bras coordinants sur le cycle, apportant des affinités différentes pour les cations selon le nombre et la nature des substituants ajoutés. Le contrôle de la fonctionnalisation du triazamacrocycle s'avère donc un enjeu important pour le développement des applications potentielles.

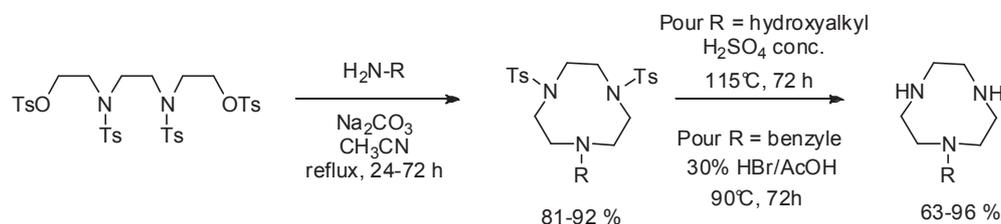
À ce jour, la *C*-fonctionnalisation du triazacyclononane, c'est-à-dire la fonctionnalisation du macrocycle *via* un atome de carbone du squelette macrocyclique, est très peu développée car elle n'est réalisable, à notre connaissance, que lors de la construction du macrocycle. La *N*-fonctionnalisation se présente donc comme le compromis idéal. Si la *N*-fonctionnalisation sélective du tacn a fait l'objet de plus de travaux que la *C*-fonctionnalisation, elle n'en demeure pas moins un objectif ambitieux parfois difficile à atteindre.

La première partie de ce chapitre expose les différentes méthodes décrites dans la littérature permettant d'accéder à des dérivés *N*-fonctionnalisés du triazacyclononane. La seconde partie du chapitre traite de la stratégie de fonctionnalisation sélective que nous avons développée au laboratoire. Cette stratégie repose sur la séquence "protection du tacn - fonctionnalisation - déprotection". Ces trois étapes ont été étudiées et les résultats obtenus sont exposés dans ce chapitre.

## 1 Rappels bibliographiques sur la fonctionnalisation du tacn

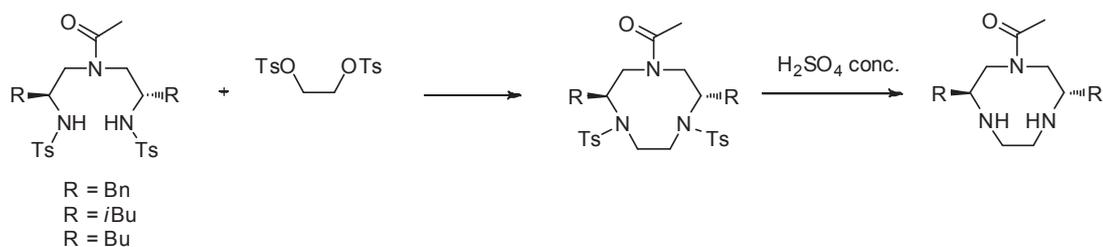
### 1.1 "Reconstitution" du cycle

Une des voies de synthèse permettant d'obtenir des dérivés mono-*N*-fonctionnalisés du tacn a été décrite en 2003 par H. Chong et M. W. Brechbiel.<sup>29</sup> Elle consiste à construire le cycle à partir d'une diamine déjà protégée par des groupements tosyloxy et fonctionnalisée par des bras éthylditosylate (**Schéma 1**). L'amine primaire RNH<sub>2</sub> substitue ensuite les fonctions tosylate portées par la diamine linéaire pour conduire à la triamine cyclique correspondante. Celle-ci porte ainsi le groupement R, fonction du triazamacrocycle introduite par l'amine primaire. Dans cette étude méthodologique, R représente un groupement hydroxyalkyle -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH..., ou benzyle. De façon surprenante, les produits de cyclisation sont obtenus avec de très bons rendements (81-92 %), dans des conditions expérimentales ne favorisant pas particulièrement l'addition [1+1] (10 mmol de diamine ditosylée dans 300 mL de solvant). L'élimination des groupements tosyloxy est obtenue en milieu acide (HBr ou H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) avec des rendements de bons à très bons.



**Schéma 1 : Triazacyclononane mono-*N*-fonctionnalisé par reconstruction du cycle**

Une seconde stratégie faisant intervenir une reconstitution du cycle a été développée (**Schéma 2**). Elle fait intervenir une substitution nucléophile entre une triamine linéaire fonctionnalisée et de l'éthan-1,2-diol ditosylate. Cette stratégie a été utilisée par M. Watkinson en 2004.<sup>30</sup> Ces travaux ont ainsi permis l'obtention de triazacyclononanes asymétriques *N*- et *C*- fonctionnalisés. De tels dérivés du tacn sont recherchés pour leur utilisation en tant que complexes biomimétiques en médecine ou en catalyse.

Schéma 2 : Triazacyclononanes *N*- et *C*- fonctionnalisés par reconstruction du cycle

Cette stratégie, ne faisant pas intervenir d'intermédiaire clé, impose d'adapter la synthèse pour chaque nouveau composé. Lorsque les fonctions à introduire peuvent être déprotégées en milieu acide, cette méthodologie permet l'obtention de dérivés du tacn avec des rendements de l'ordre de 80 %.

## 1.2 Fonctionnalisation statistique

La fonctionnalisation statistique consiste à introduire l'agent électrophile avec un ratio électrophile / tacn déterminé par le nombre de positions à fonctionnaliser. Pour des dérivés mono-*N*-fonctionnalisés, le rapport est de 1 / 1, tandis qu'il est de 2 / 1 si le dérivé souhaité porte deux bras fonctionnels identiques. Néanmoins, cette voie de synthèse conduit systématiquement à un mélange de tacn libre et de tacn mono-, di-, ou tri-*N*-fonctionnalisés (Schéma 3) et nécessite une (ou plusieurs) étape(s) de purification.

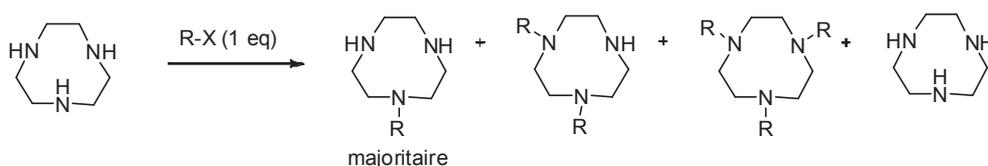


Schéma 3 : Fonctionnalisation statistique du tacn

Différents groupes ont utilisé cette méthode pour synthétiser des dérivés bifonctionnels du tacn pouvant être greffés à une biomolécule pour des applications en imagerie diagnostique ou en thérapie.<sup>31,32</sup> W. J. Kruper a montré que la fonctionnalisation statistique du tacn en présence d'un seul équivalent de 2-(4-nitrophényl)-1-bromoéthane conduit au produit de mono-*N*-fonctionnalisation avec un rendement de 21 % après purification. Le mélange réactionnel de cette étape présente un rapport 3,9 / 1 entre les produits de mono- et de di-substitution (Schéma 4).

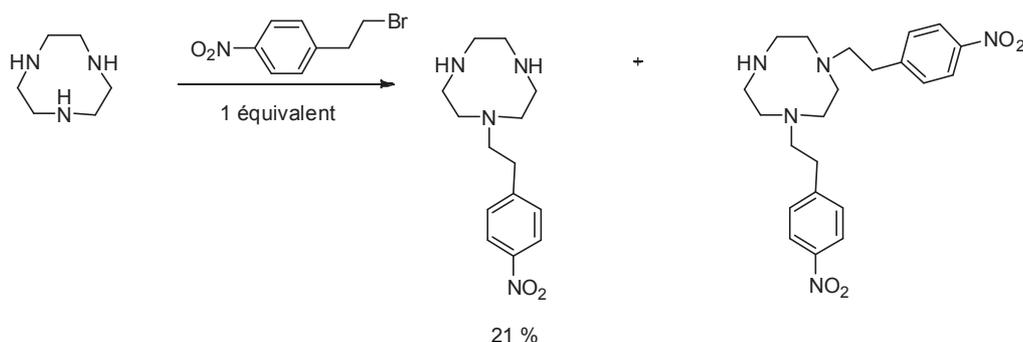


Schéma 4 : Mono-N-fonctionnalisation statistique

### 1.3 Fonctionnalisation via des groupements protecteurs

La première stratégie faisant intervenir des groupements protecteurs est une méthode de protection statistique et repose sur le même principe que la fonctionnalisation statistique. Les groupements protecteurs couramment utilisés sont de type *tertio*-butyloxycarbone (Boc).<sup>33,34</sup> La première étape consiste à protéger statistiquement deux des fonctions amines secondaires du cycle en présence de deux équivalents de Boc-ON. L'amine secondaire restante est ensuite fonctionnalisée par substitution nucléophile en présence d'un agent électrophile, ici un bromoalkylphtalimide. Après une série de fonctionnalisations réalisées sur le bras préalablement introduit, les groupements Boc sont éliminés dans l'acide trifluoroacétique (**Schéma 5**). L'influence de ces dérivés du tacn porteurs d'une fonction guanidine sur le clivage de l'ADN a été étudiée.<sup>34</sup> Ces études ont montré que la flexibilité des bras guanidinium procurait une bonne accessibilité aux groupements phosphates de l'ADN et permettait d'accélérer son clivage.

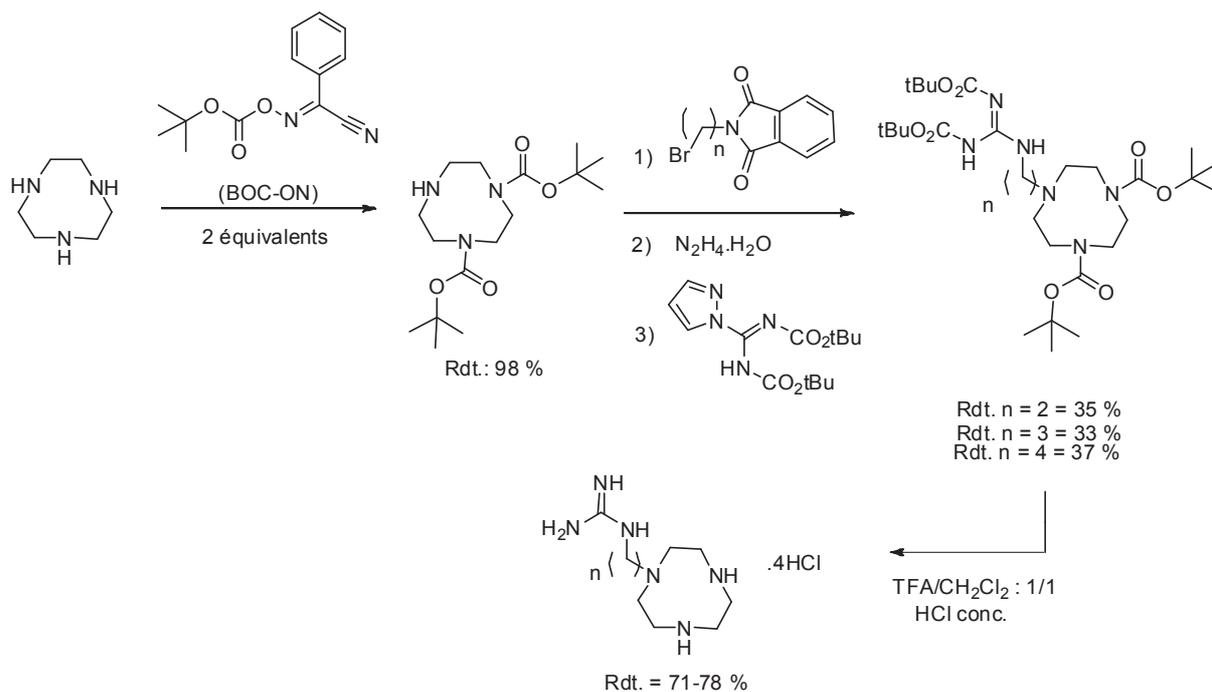


Schéma 5 : Greffage de bras porteurs d'une fonction guanidine *via* une protection statistique

Des groupements tosyloxy (Ts) ont également été utilisés par J. L. Sessler comme groupements protecteurs (Schéma 6).<sup>35</sup> La première étape fait intervenir un tacn préalablement tritosylé. Celui-ci, traité par de l'acide bromhydrique en milieu acide acétique, conduit de façon surprenante au tacn protégé par une seule fonction tosyloxy.<sup>32</sup> Une fois ce tacn monoprotégé obtenu, le produit de di-*N*-protection est accessible en présence de soude puis de chlorure de tosyloxy.

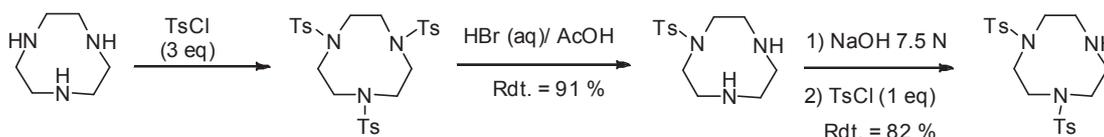
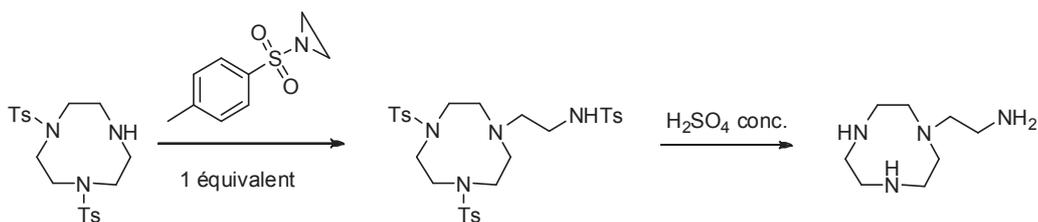


Schéma 6 : Protection par des fonctions tosyloxy

Après des étapes d'alkylation puis de déprotection, cette méthode présente l'avantage de pouvoir conduire au produit de mono- ou de di-substitution. Le produit diprotégé est obtenu après trois étapes avec de très bons rendements.

L'étape suivante consiste, comme dans le cas de la protection par un groupement Boc, à fonctionnaliser l'amine libre puis à éliminer les groupements protecteurs. Cette méthode a par exemple été utilisée par V. Lippolis et M. Schröder dans la synthèse de tacn monofonctionnalisés par des groupements aminoéthyle ou aminopropyle pour l'étude ultérieure des propriétés de leurs complexes du cuivre et du zinc.<sup>36</sup> L'exemple du 1-aminoéthyl(tacn), synthétisé à partir du précurseur ditosylé (**Schéma 7**), est décrit ci-dessous. Cet intermédiaire est engagé dans une réaction de substitution nucléophile avec la *N*-(*p*-tolylsulfonyl)-aziridine provoquant l'ouverture du cycle. Le traitement en milieu acide sulfurique concentré conduit au (1-éthylamine)tacn recherché.



**Schéma 7 : Fonctionnalisation de tacn via des groupements protecteurs tosyle**

#### 1.4 Fonctionnalisation sélective par contrôle du pH

En 1992, A. D. Sherry a rapporté une voie de fonctionnalisation du tacn basée sur la maîtrise de la réactivité des amines secondaires du macrocycle par contrôle du pH. Cette stratégie de synthèse tire profit des propriétés acido-basiques des polyazamacrocycles. Cette approche permet d'obtenir des macrocycles portant des groupements carboxylates, phosphonates ou phosphinates.<sup>37</sup> La première étape est une réaction de sulfométhylation qui est réalisée en présence de formaldéhyde bisulfite ou d'acide (diméthylamino)-méthanesulfonique (**Schéma 8**). À pH 9,5, une seule amine du tacn est protonée, laissant les deux autres réactives ; le produit de disulfométhylation (**A**) est donc obtenu. À pH 4, deux des amines du tacn sont protonées. Une seule position reste disponible et réactive pour conduire au produit de monosulfométhylation (**B**), ceci même en présence d'un excès de réactif (1,5 équivalents).

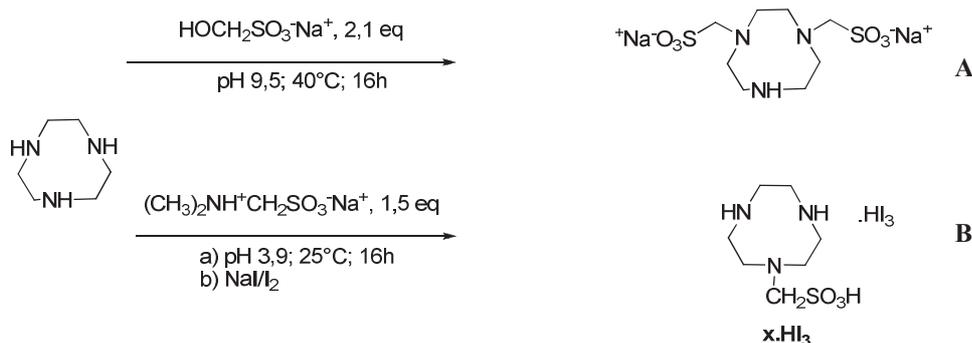


Schéma 8 : Sulfométhylation par contrôle du pH

Les intermédiaires sulfométhylés peuvent conduire aux carboxylates, phosphonates ou phosphinates désirés après un traitement approprié.<sup>37</sup>

### 1.5 Orthoamide

Une dernière voie de synthèse permettant la fonctionnalisation sélective du tacn a été décrite par T. J. Atkins.<sup>38</sup> Cette stratégie repose sur la formation d'un intermédiaire orthoamide, le 1,4,7-triazatricyclo[5.2.1.0]décane, préalablement décrite par G. R. Weisman.<sup>39</sup> La fonction orthoamide est obtenue par réaction entre le tacn et la diméthoxyméthyl-*N,N*-diméthylamine. Les groupements méthoxy et diméthylamine portés par le réactif sont de bons groupements partants. Leur substitution nucléophile par les atomes d'azote du tacn conduit au macrocycle triprotégé par un carbone pontant les trois amines du cycle (Schéma 9). L'addition d'un halogénure d'alkyle sur la triamine cyclique protégée conduit au sel d'ammonium correspondant. La précipitation du sel formé en milieu apolaire défavorise la formation de produit de difonctionnalisation et permet d'isoler le monosel d'ammonium formé.

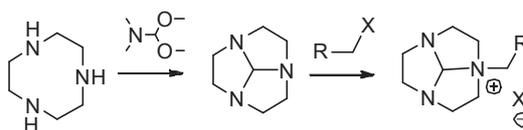
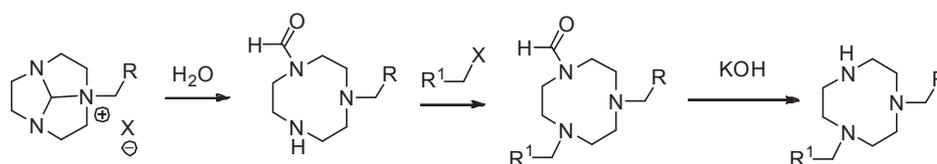


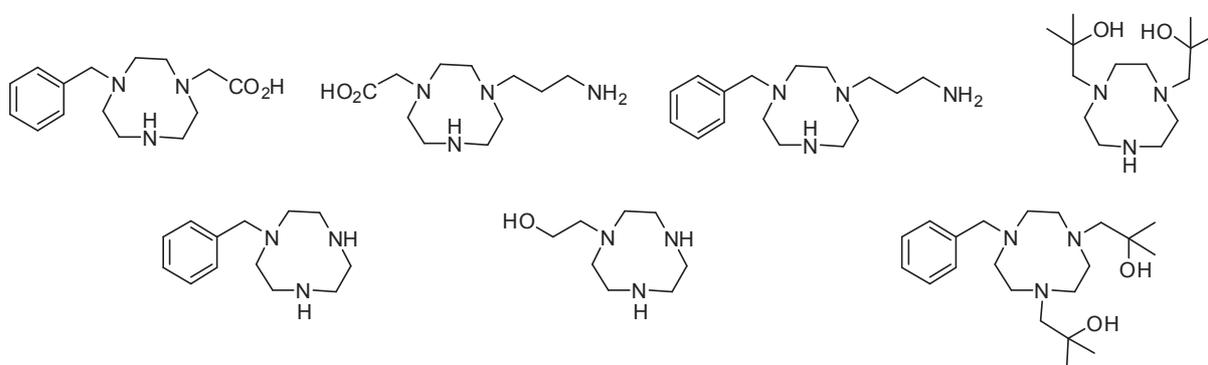
Schéma 9 : Formation de l'intermédiaire orthoamide puis du monosel correspondant

L'hydrolyse à chaud et à pH neutre de la fonction orthoamide conduit au dérivé portant le groupement alkyle introduit et une fonction formamide. La fonction amine secondaire restée libre peut alors être engagée dans une réaction avec un second agent électrophile pour conduire au produit de di-*N*-fonctionnalisation portant la fonction formamide. Après hydrolyse basique, le dérivé du tacn di-*N,N'*-fonctionnalisé de façon sélective est obtenu (**Schéma 10**).



**Schéma 10 : Fonctionnalisation via un intermédiaire orthoamide**

Cette méthode a été reprise et développée par différents groupes pour synthétiser de nouveaux dérivés du tacn (**Figure 11**).<sup>40,41</sup> Ces composés ont été synthétisés pour l'étude de leurs propriétés de complexation en présence de métaux de transition (Cu, Ni, Pd) pour des applications médicales (modèles de biosites) ou pour l'étude de l'influence de la fonctionnalisation du tacn sur ses propriétés de coordination.



**Figure 11 : Tacn fonctionnalisés via le passage par un orthoamide**

Cette méthode de fonctionnalisation développée par G. R. Weisman a permis la synthèse de tacn monofonctionnalisés, difonctionnalisés avec des groupements identiques ou différents ou des dérivés trifonctionnalisés portant deux types de groupements.

Toutefois, deux obstacles majeurs se présentent dans cette voie de synthèse. Le premier est imposé par le passage par l'orthoamide. En effet, la formation d'un sel d'ammonium lors de la première fonctionnalisation limite la nature des réactifs susceptibles d'être utilisés. Le second obstacle est constitué par l'étape d'hydrolyse de la fonction formamide, qui est réalisée en milieu KOH concentré au reflux de l'éthanol. Ces conditions opératoires excluent donc tout groupement portant des fonctions sensibles en milieu basique.

## 2 Triazacyclononane et fonction aminal : rappels bibliographiques

D. Parker a décrit en 1992 un dérivé du triazacyclononane comprenant une fonction aminal : le *O*-éthyl,méthyl(1,4,7-triazabicyclo[5.2.1]déc-4-ylméthyl)phosphinate (**Schéma 11, D**).<sup>42</sup> Ce composé s'avère être un produit secondaire formé lors de la réaction de condensation entre le tacn et une dialkoxyphosphine en présence de paraformaldéhyde anhydre conduisant à des dérivés d'ester de polyméthylènephosphinate. Lors de l'hydrolyse acide visant à récupérer les fonctions acides phosphoniques correspondantes, le groupement aminal porté par le produit secondaire **D** est éliminé, conduisant au tacn **E** portant un bras acide phosphonique. Ce résultat suggère un potentiel de groupement protecteur de la fonction aminal pour deux des amines secondaires du tacn, laissant la troisième accessible pour une éventuelle fonctionnalisation.

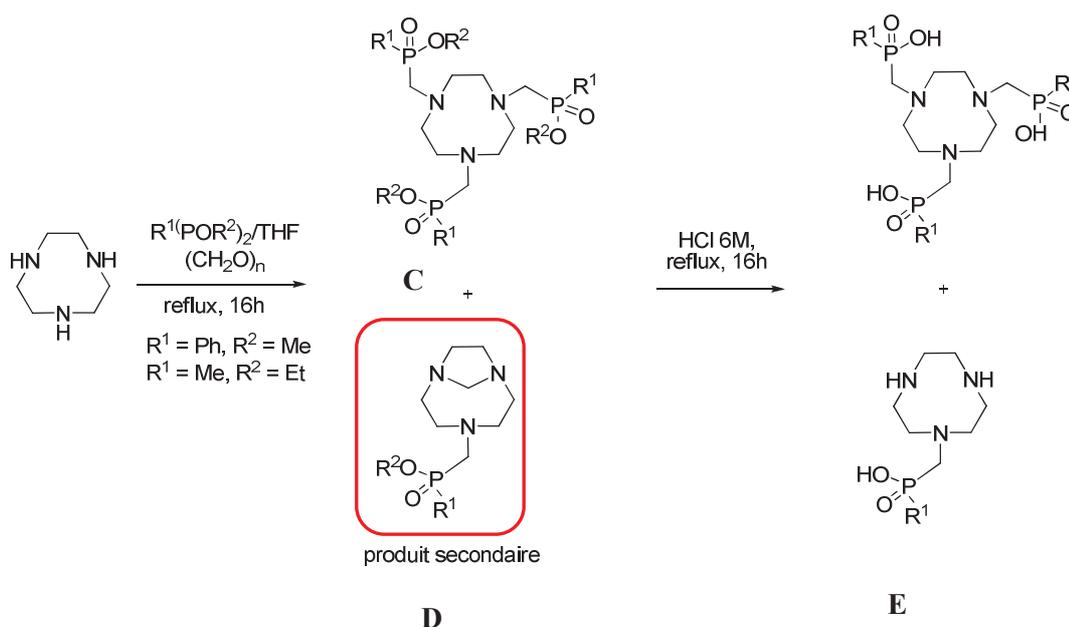
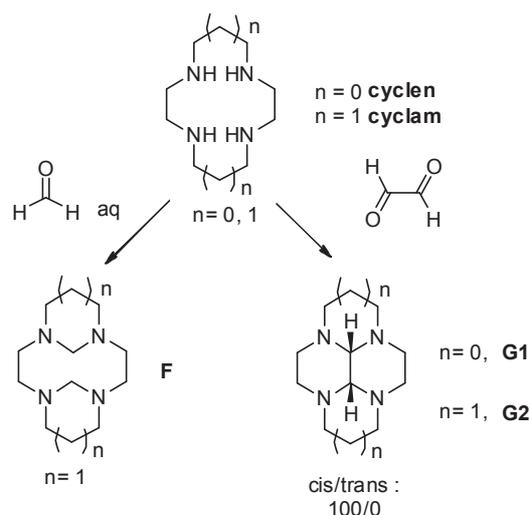


Schéma 11 : Synthèse d'un aminal par formation d'un produit secondaire

L'outil aminoré donnant accès à des tétraazamacrocycles *N*-fonctionnalisés sélectivement a été largement développé dans l'équipe depuis plusieurs années. Un aminoré est formé par condensation entre un dérivé carbonyle et deux fonctions amines. Ainsi, la condensation du formaldéhyde sur le cyclam conduit à un composé comprenant deux fonctions aminoré faisant chacune partie d'un cycle interne à six chaînons (**Schéma 13, F**).<sup>43</sup> La condensation de composés  $\alpha$ -dicarbonylés tels que le glyoxal conduit quant à elle à la formation de deux groupements aminoré inclus dans quatre cycles à six chaînons accolés (**Schéma 12, G**).<sup>44</sup>



**Schéma 12 : Formation de groupements aminoré du cyclen et du cyclam**

Les études menées entre autres au laboratoire ont permis de mettre en avant la double fonctionnalité de la fonction aminoré. En effet, ce groupement peut être utilisé en tant que groupement protecteur ou en tant qu'agent d'alkylation sélective.

## 2.1 Rôle de groupement protecteur de la fonction aminal

L'addition d'un équivalent d'agent électrophile R–X sur le cyclam glyoxal conduit à un mono-sel d'ammonium quaternaire (**Schéma 13**).<sup>45</sup> Celui-ci est généralement synthétisé dans un solvant peu polaire comme le THF afin de favoriser la précipitation du composé formé et ainsi d'éviter une éventuelle dialkylation. La déprotection réalisée dans l'hydrate d'hydrazine conduit au produit de mono-*N*-fonctionnalisation sélective. Lorsque deux équivalents d'agent électrophile sont additionnés, la di-*N*-fonctionnalisation peut s'effectuer en milieu polaire comme dans l'acétonitrile ou le DMF. Elle conduit alors sélectivement, après déprotection dans l'hydrate d'hydrazine, au composé dialkylé en *trans*.<sup>46,47</sup> Cependant, si les rendements de di-*N*-fonctionnalisation de l'intermédiaire **G** sont très bons dans le cas du cyclen, ils sont généralement plus faibles pour le cyclam.

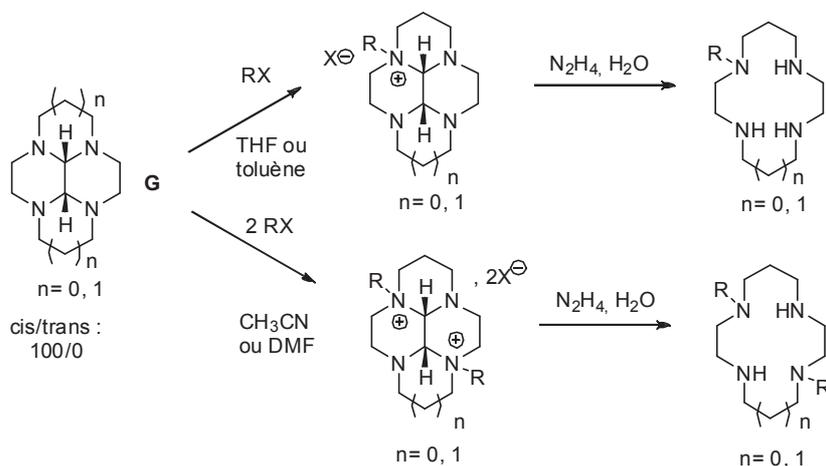


Schéma 13 : Fonctionnalisation sélective à partir de l'outil bisaminal issu du glyoxal

L'intermédiaire **F**, le cyclam-bisformyl, se présente comme une bonne alternative au composé **G2** pour la dialkylation du cyclam. En effet, la di-*N*-fonctionnalisation en *trans*, réalisée à partir de cet intermédiaire est obtenue, après déprotection en milieu basique, avec de bons rendements (**Schéma 14**).

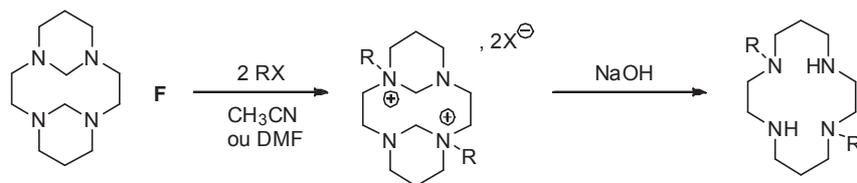


Schéma 14 : Fonctionnalisation du cyclam à partir de l'outil bisformyl

La synthèse de tels composés a été réalisée au laboratoire pour étudier leurs propriétés de complexation vis-à-vis de différents cations en vue d'applications à visées diagnostique ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$ ), thérapeutique ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) ou magnétique ( $\text{Fe}^{2+}$ ) :

- synthèse de biscyclens fonctionnalisés pour la complexation de  $\text{Cu}^{2+}$ , de  $\text{Zn}^{2+}$ ,<sup>48,15</sup> ou de  $\text{Gd}^{3+}$ <sup>49</sup>
- synthèse de cyclens ou cyclams fonctionnalisés pour la complexation de lanthanides,<sup>50,17</sup> de bismuth (III),<sup>24</sup> de fer (II)<sup>16</sup>

## 2.2 Rôle d'agent alkylant de la fonction aminal

Le premier cyclam renforcé de type "side-bridged" a été obtenu par condensation du 1,2-dibromoéthane sur deux atomes d'azote adjacents.<sup>51</sup> La voie bisaminal permet également d'accéder à des tétraazacycloalcanes renforcés (**Schéma 15**). L'ouverture de la fonction bisaminal sous l'action de  $\text{NaBH}_4$  conduit, selon le nombre de substituants portés par le cyclam-glyoxal, à l'obtention de cyclam "side-bridged" ou "cross-bridged".<sup>52</sup> L'obtention du cyclam "side-bridged" **H** issu de la voie bisaminal, a été décrite par R. A. Koliński en 1995.<sup>53</sup> Cette synthèse est réalisée par réaction entre l'hydrure porté par  $\text{NaBH}_4$  et le monosel d'ammonium du cyclam-glyoxal monofonctionnalisé. G. R. Weisman a décrit en 1990 la formation de cyclam "cross-bridged" **I**, obtenu après réduction du pont bisaminal par  $\text{NaBH}_4$  des sels de di-ammonium du cyclam-glyoxal difonctionnalisé en *trans*.<sup>54</sup>

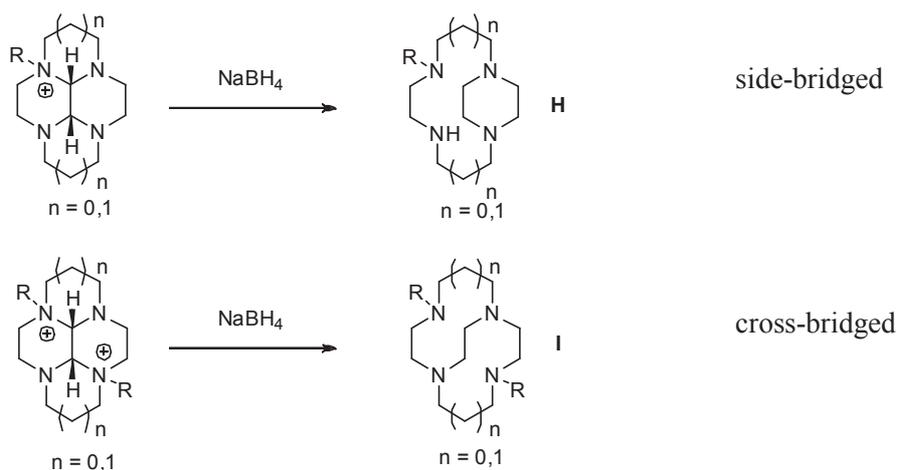
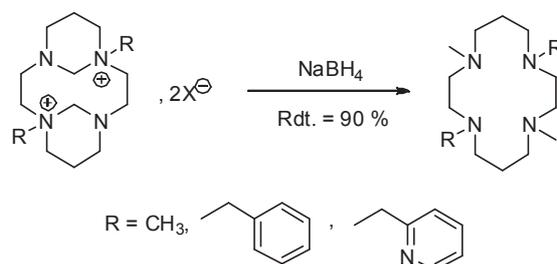


Schéma 15 : Synthèse de cyclams renforcés

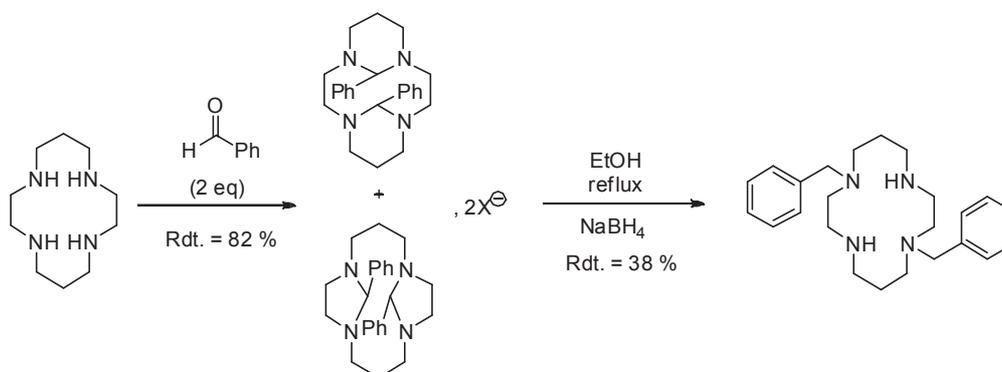
La synthèse de ces composés renforcés a également été développée au laboratoire en vue de diverses applications : synthèse de cyclens ou cyclams, cross-bridged ou side-bridged, pour la complexation de  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  ou  $\text{Co}^{2+}$ ,<sup>17,52a</sup> pour la complexation d'anions tels que des phosphates,<sup>25</sup> ou en tant qu'éponge à protons.<sup>55</sup>

La réduction du pont bisaminal par  $\text{NaBH}_4$  a été appliquée au diel d'ammonium du cyclam bisformyl difonctionnalisé par R. Guillard.<sup>47</sup> La réduction des groupements aminal conduit au cyclam *trans*-diméthyl-*trans*-difonctionnalisé avec de bons rendements (**Schéma 16**).



**Schéma 16** : Réaction du cyclam bisformyl en présence de  $\text{NaBH}_4$

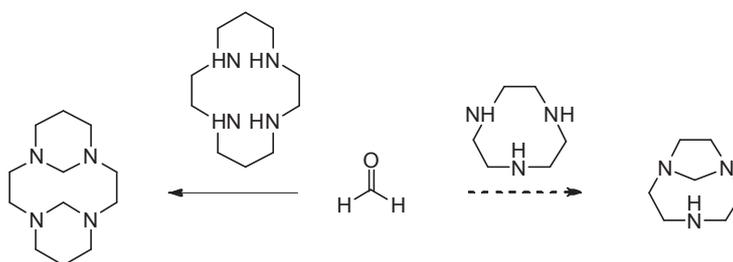
Une stratégie similaire a été adoptée pour la *trans*-di-*N*-fonctionnalisation du cyclam (**Schéma 17**).<sup>43</sup> La condensation de deux équivalents de benzaldéhyde conduit à la formation d'un mélange de deux produits. L'un des produits obtenus est un macrotricycle composé de deux cycles à six chaînons alors que l'autre composé est un macrotricycle comprenant deux cycles à cinq chaînons. Le traitement du brut réactionnel par réduction des fonctions aminal en présence de  $\text{NaBH}_4$  conduit au *trans*-dibenzyl cyclam avec un rendement de 38 %.



**Schéma 17** : *Trans*-difonctionnalisation du cyclam par réduction d'un aminal en présence de  $\text{NaBH}_4$

Ces différents exemples montrent l'intérêt de la fonction aminal. Cette fonction peut être précurseur de l'introduction d'un groupement alkyle après traitement par  $\text{NaBH}_4$ , ou être introduite comme groupement protecteur. Ces différentes méthodes sont complémentaires pour la maîtrise de la fonctionnalisation sélective du cyclam.

Face à ces résultats positifs en série tétraazamacrocyclique, nous avons envisagé d'appliquer cet outil à la série triazamacrocyclique. La protection du cyclam par le formaldéhyde pourrait être transposée au tacn afin d'obtenir un triazamacrocycle diprotégé par une fonction aminal et laissant ainsi libre une seule amine secondaire réactive pour une mono-*N*-fonctionnalisation sélective (**Schéma 18**).



**Schéma 18 : Paraformaldéhyde comme groupement protecteur**

Nous avons donc mis au point une stratégie de synthèse faisant intervenir cet outil dans l'optique de caractériser les différents dérivés aminals du tacn formés et d'accroître les possibilités de fonctionnaliser spécifiquement ce dernier.

### 3 Nouvelle stratégie de synthèse sélective de triazacyclononane

La stratégie de synthèse adoptée (**Schéma 19**) reposerait sur la protection de deux des amines du cycle *via* une fonction aminal portant un groupement R, formée après condensation d'un aldéhyde sur ces dernières. L'amine secondaire restante pourrait ensuite être fonctionnalisée en présence d'un agent électrophile  $\text{R}^1\text{-X}$  et conduire à l'intermédiaire clé **J**. L'hydrolyse de la fonction aminal pourrait donner sélectivement le produit mono-*N*-fonctionnalisé, alors que la réduction de l'aminal de l'intermédiaire **J** serait susceptible d'aboutir sélectivement au produit de dialkylation, ce dernier ouvrant la voie à une éventuelle trialkylation.

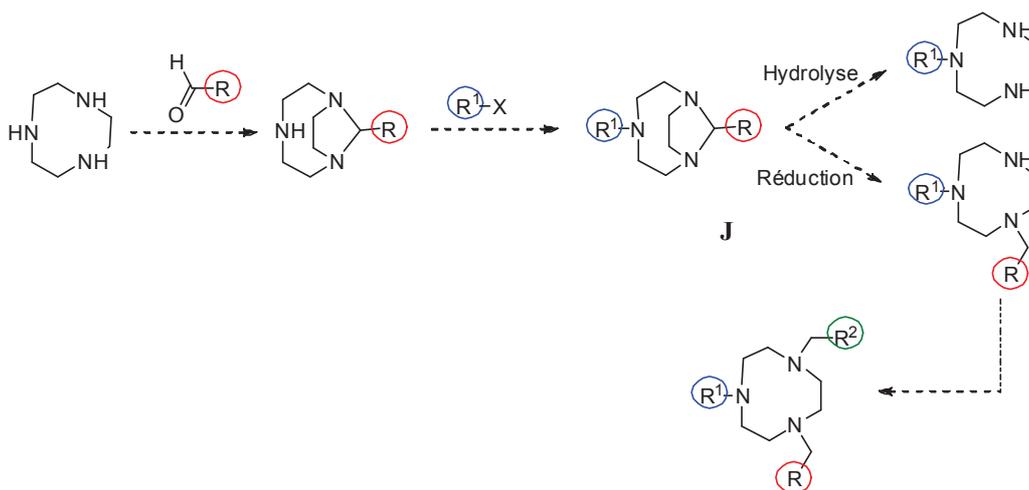


Schéma 19 : Stratégie de synthèse envisagée

### 3.1 Formation de la fonction aminorale

Nous avons initialement repris les conditions décrites par D. Parker,<sup>42</sup> utilisant le paraformaldéhyde. La réaction a lieu dans l'éthanol absolu à température ambiante en présence de tamis moléculaire pour piéger l'eau libérée (**Schéma 20**).

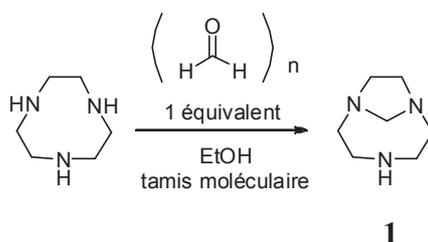
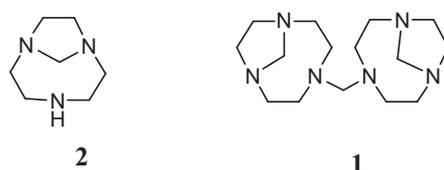


Schéma 20 : Aminorale 1 attendu après condensation du paraformaldéhyde sur le tacn

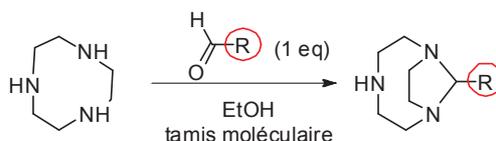
La condensation du paraformaldéhyde sur le tacn donne lieu à la formation d'un mélange constitué de l'aminale 2 attendu et d'une autre espèce minoritaire 1 (**Figure 12**), mis en évidence par RMN. Pour l'aminale 1, la RMN <sup>1</sup>H montre un signal possédant un couplage AB correspondant aux protons portés par le pont. La multiplicité du signal est engendrée par la non-équivalence de ces deux protons. Cette multiplicité est caractérisée par deux doublets, situés à 4,04 et 4,22 ppm. Cette non-équivalence est induite par la formation du cycle à cinq chaînons qui rend ces deux protons diastéréotopiques.

Dans le cas du produit secondaire **2**, deux fonctions amina distinctes ont été identifiées. La première est caractérisée par un signal possédant un couplage AB pour les protons amina du cycle possédant des déplacements chimiques de 4,02 ppm et 4,11 ppm. Un singulet met en évidence des protons amina équivalents à un déplacement de 3,24 ppm. Ces signaux intègrent respectivement dans un ratio 2:1. Le sous-produit a été identifié comme étant le dimère **1**, composé de deux unités **2** liées par un pont CH<sub>2</sub> amina (**Figure 12**), issu de la réaction d'un deuxième équivalent de paraformaldéhyde. Les différentes tentatives consistant à modifier les conditions opératoires (concentration, solvant) n'ont pas permis d'empêcher la formation de ce sous-produit. De plus, la formation du dimère **2** devient prédominante lorsque la réaction est effectuée en présence de 1,5 équivalents de paraformaldéhyde.



**Figure 12: Produits formés lors de la condensation du paraformaldéhyde**

L'obtention d'un mélange d'aminaux pose problème pour la suite de l'étude qui vise à alkyler sélectivement le tacn. La gêne stérique provoquée par la présence d'un substituant sur l'aldéhyde pourrait être une réponse au problème. Dans l'objectif d'empêcher la dimérisation, la réaction entre le tacn et différents aldéhydes RCHO a été étudiée dans les conditions expérimentales précédemment décrites (1 équivalent d'aldéhyde dans l'éthanol, en présence de tamis moléculaire) (**Schéma 21**).



**Schéma 21 : Protection du tacn sous forme amina**

Plusieurs aldéhydes aromatiques tels que le benzaldéhyde, le 4-fluorobenzaldéhyde et les 2-, 3- et 4-pyridinecarboxaldéhyde ont donné lieu à la formation des dérivés aminaux monomériques attendus (**3-7**), avec de bons rendements (75-90 %) (**Tableau 1**). Une étape de purification par chromatographie sur gel de silice peut être nécessaire afin d'éliminer d'éventuelles traces d'aldéhyde en excès. Notons que dans le cas d'un aldéhyde encombré comme l'anthracène-carboxaldéhyde, la formation totale de l'amina, quelles que soient les conditions expérimentales, n'a pas abouti.

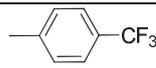
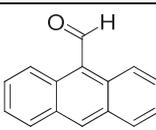
R	 <b>3</b>	 <b>4</b>	 <b>5</b>	 <b>6</b>	 <b>7</b>	
Rendements après purification	90 %	80 %	88 %	77 %	84 %	conversion incomplète (~ 66 %)

Tableau 1 : Synthèse de dérivés aminaux

Du point de vue stéréochimie, la formation de l'aminal portant un substituant R, avec R différent de H, peut conduire à deux diastéréoisomères (**Figure 13**). Le diastéréoisomère *exo* correspond à la présence du groupement R du côté du cycle à cinq chaînons alors que le diastéréoisomère *endo* correspond à la présence du groupement R du côté du cycle à huit chaînons.

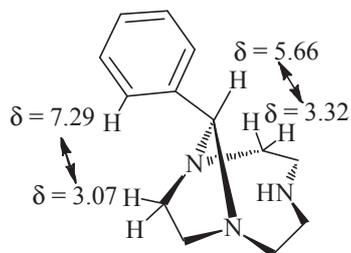
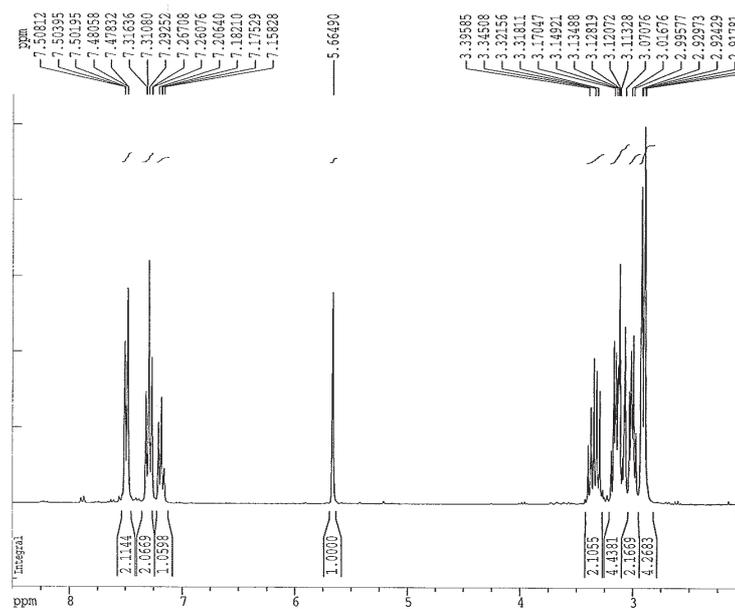


Figure 13 : Diastéréoisomères du tacn-aminal

Les études RMN du proton ont montré la présence d'un unique pic pour l'hydrogène aminal, indiquant la présence d'un seul des deux stéréoisomères. Une séquence NOESY réalisée sur les composés **3** et **7** a permis d'identifier la configuration *exo*. En effet, différentes corrélations ont été observées. Les spectres relatifs au composé **7** sont reportés en annexe (**Annexe 1**).

Pour le composé **3**, les corrélations suivantes ont été mises en évidence (**Figure 14**) :

- une corrélation entre l'hydrogène aminal  $\delta = 5,66$  ppm et le proton diastéréotopique du grand cycle  $\delta = 3,32$  ppm
- une corrélation entre un atome d'hydrogène aromatique  $\delta = 7,29$  ppm et un des atomes d'hydrogène diastéréotopiques du petit cycle  $\delta = 3,07$  ppm



3

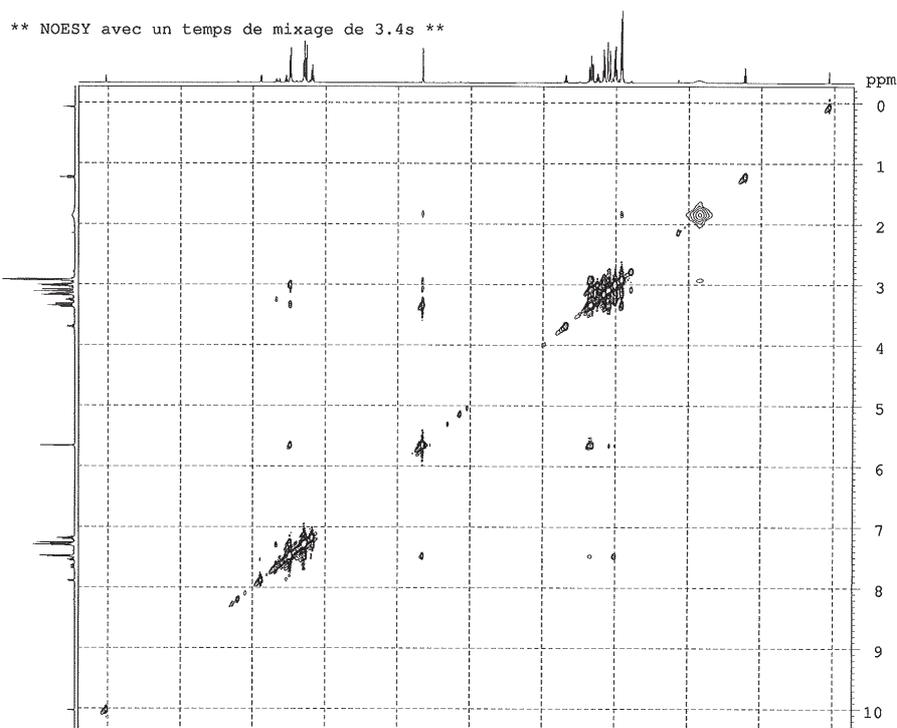


Figure 14 : Détermination de la stéréoisométrie *exo* du composé 3

Des cristaux du composé **4**, issu de la condensation du trifluorotolualdéhyde sur le tacn, ont été obtenus par évaporation lente de chloroforme. La structure déterminée par diffraction des Rayons X a mis en évidence la formation du stéréoisomère *exo* de l'aminal grâce à l'atome d'hydrogène qui pointe vers le grand cycle (**Figure 15**).

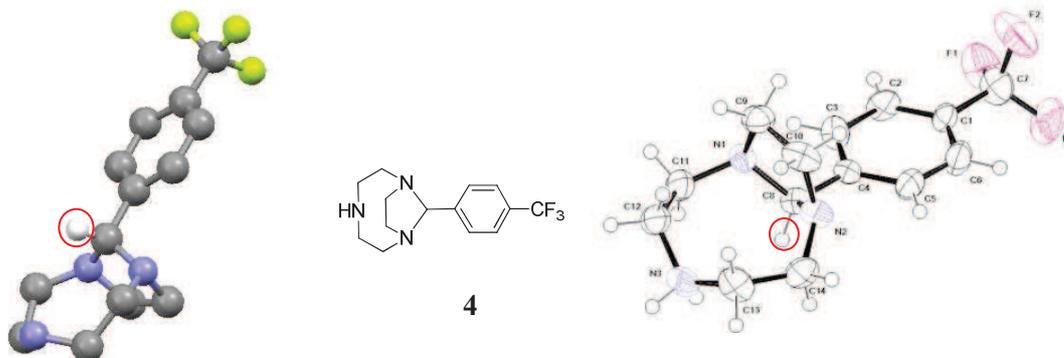


Figure 15 : Structure RX du composé **4**

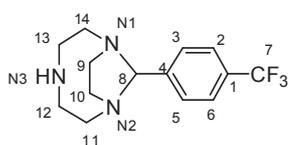
La structure de l'aminal **4** fait partie d'un groupe d'espace triclinic  $P2_1/n$  avec les paramètres de maille suivant (**Tableau 2**) :

Formule $C_{14}H_{18}F_3N_3$			
Masse molaire ( $g \cdot mol^{-1}$ )	285,15	$\rho_{calc}$ ( $g \cdot cm^{-3}$ )	1,411
Système cristallin	Triclinic	$\mu$ ( $cm^{-1}$ )	1,17
Groupe d'espace	$P 2_1/n$	$F(000)$	1288
a (Å)	10,9823 (8)	Nombre de réflexions	16477
b (Å)	9,9609 (7)	$2\theta$ range ( $^\circ$ )	5,58-46,5
c (Å)	27,003 (2)	Reflections unique / $R_{int}$	4147 / 0,0682
$\alpha$ ( $^\circ$ )	90,00	Reflections avec $I > 2\sigma(I)$	1943
$\beta$ ( $^\circ$ )	101,588 (8)	$RI / wR2$	0,1197 / 0,1020
$\gamma$ ( $^\circ$ )	90,00	GooF	0,804
V ( $\text{Å}^3$ )	2893,75	$\Delta\rho_{max, min}$ ( $e\text{Å}^{-3}$ )	+0,239,-0,217
Z	4		

$$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0470P)^2+0.0000P] \text{ where } P=(F_o^2+2F_c^2)/3'$$

Tableau 2 : Données cristallographiques obtenues par diffraction des rayons X du composé **4**

Les longueurs des liaisons carbone-carbone C12-C11 et C9-C10, appartenant respectivement au grand cycle et au petit cycle, sont égales à 1,52 Å. Les longueurs de liaisons carbone-azote quant à elles varient légèrement. Les liaisons entre les carbones et l'amine secondaire (N3-C12) sont de l'ordre de 1,48 Å, les liaisons carbone-amine tertiaire (N1-C9 et N1-C11) possèdent une distance de 1,45 Å et les liaisons carbone-azote de l'aminal (N1-C8) mesurent 1,46 Å (**Figure 16**). La fonction aminal contraint donc légèrement le cycle et induit une diminution de la longueur des liaisons associées aux amines tertiaires.



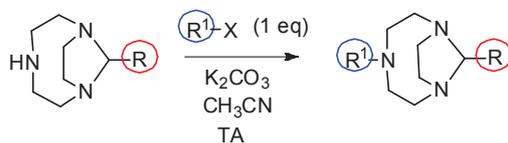
Liaisons	Distances (Å)
N3-C12	1,48
C12-C11	1,52
N1-C11	1,45
N1-C9	1,45
C9-C10	1,52
N1-C8	1,46

Figure 16 : Sélection de longueurs de liaison de l'aminal 4

### 3.2 Réactivité des aminals

La réactivité des différents aminals obtenus a été testée vis-à-vis d'agents électrophiles et a conduit à la synthèse des ligands **16** à **22**. La sélectivité de cette étape est régie par la réactivité supérieure de l'amine secondaire vis-à-vis d'une substitution nucléophile par rapport à celle des deux atomes d'azote impliqués dans la fonction aminal. Différents types de réactifs ont été utilisés afin d'étudier la réactivité de la fonction aminal : des agents électrophiles activés (bromures de benzyle et d'allyle), non-activés avec des chaînes hydrophobes (iodures d'éthyle et de décyle) et des agents électrophiles avec des groupements coordinants (chlorure de picolyle).

Les halogénoalcanes sont ajoutés à une solution du dérivé aminoré dans l'acétonitrile (25°C à 50°C) (**Schéma 22**). La réaction est réalisée sur une durée allant de quatre heures, dans le cas d'agents électrophiles activés, à une semaine pour des agents électrophiles non activés.



**Schéma 22 : Fonctionnalisation des dérivés aminés**

Les rendements de ces réactions sont variables et ils diffèrent selon l'agent électrophile engagé, mais également selon la fonction aminoré présente (**Tableau 3**). La réactivité des composés **3** (aminé issu de la condensation du benzaldéhyde) et **4** (aminé issu de la condensation du trifluorotolualdéhyde) a été comparée afin de déterminer l'influence de l'effet électroattracteur du groupement CF<sub>3</sub> sur la réactivité de l'amine secondaire ainsi que sur la capacité de la fonction aminoré à jouer le rôle de groupement protecteur.

L'addition d'agents électrophiles activés comme le bromure de benzyle sur le composé **3** conduit au produit de mono-*N*-fonctionnalisation **8** avec un très bon rendement. Cependant, si l'agent alkylant utilisé est du bromure d'allyle, un mélange de produits **9** + **9'** est observé. Le produit secondaire **9'** a été identifié comme étant le produit de di-*N*-allylation du tacn. Ceci implique que l'un des atomes d'azote de la fonction aminoré est engagé dans la réaction et que, dans ce cas, le groupement protecteur utilisé ne joue pas complètement son rôle. L'ajout d'agents électrophiles moins réactifs comme le chlorure de 4-picolyle ou l'iododécyle conduit de façon univoque aux composés **13** et **14** avec un rendement moyen, particulièrement dans le cas du composé **14** portant une chaîne aliphatique à dix atomes de carbone.

Dans le cas de l'aminé **4**, la fonctionnalisation en présence de bromure de benzyle conduit au composé **10** avec un rendement inférieur à celui obtenu lors de la fonctionnalisation du composé **3**. Nous avons également observé que la fonctionnalisation par du bromure d'allyle conduisait uniquement au composé mono-allylé **11** avec un très bon rendement, sans présence de produit de di-*N*-fonctionnalisation.

Ces deux observations nous permettent de conclure que la présence du groupement électroattracteur  $\text{CF}_3$  sur la fonction aminal diminue la réactivité des atomes d'azote du cycle engagés dans des réactions de substitution nucléophile. Cette influence donne lieu à une diminution du rendement, mais permet d'augmenter le pouvoir protecteur de l'aminal, empêchant ainsi la formation de produit de di-*N*-substitution.

La réaction du composé **4** avec des agents électrophiles non activés comme le chlorure de 2-picolyle ou le bromure de bipyridinile conduit à l'obtention des composés **15** et **22** avec des rendements plus faibles. La fonction aminal de ce dernier composé a été hydrolysée directement lors de la purification par chromatographie sur gel de silice donnant le mono-*N*-bipyridinyl-tacn **22** avec un rendement de 32 % sur deux étapes. Les composés **8** à **15** sont obtenus après purification sur gel de silice en présence de triéthylamine pour s'affranchir de l'acidité de la silice.

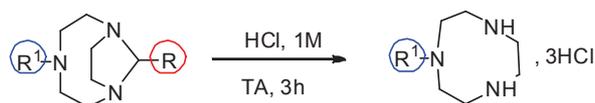
Dérivé aminal	R <sup>1</sup> -X	Produit	Rendement (%)	Produit	Rendement (%)
<b>3</b>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	<b>8</b>	99	<b>16</b>	100
<b>3</b>	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$	<b>9 + 9'</b>	99 <sup>(a)</sup>	<b>17</b>	-
<b>4</b>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	<b>10</b>	72	<b>16</b>	100
<b>4</b>	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$	<b>11</b>	99	<b>17</b>	100
<b>4</b>	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$	<b>12</b>	95	<b>18</b>	100
<b>3</b>		<b>13</b>	75	<b>19</b>	100
<b>3</b>	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{I}$	<b>14</b>	47	<b>20</b>	100
<b>4</b>		<b>15</b>	38	<b>21</b>	100
<b>4</b>		-	-	<b>22</b>	32 <sup>(b)</sup>

<sup>(a)</sup> Mélange de produits de mono- et di-*N*-allylation <sup>(b)</sup> Après hydrolyse acide sur gel de silice  
**3** = benzyle; **4** = trifluorotoluène

Tableau 3 : Fonctionnalisation du dérivé aminal

### 3.3 Hydrolyse de la fonction aminorale

La fonction aminorale s'hydrolyse facilement en milieu acide pour donner le produit de monofonctionnalisation sélective du tacn. Cette étape est réalisée dans une solution d'acide chlorhydrique 1 M à température ambiante pendant 3 heures (**Schéma 23**).

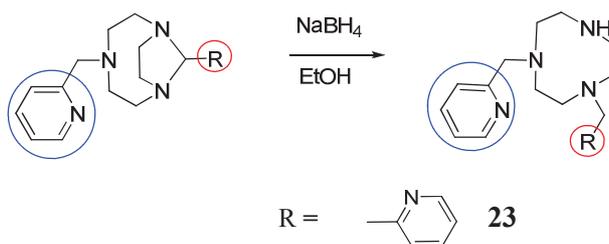


**Schéma 23 : Déprotection en conditions acides douces**

Les composés finaux mono-*N*-substitués sont obtenus sous leur forme chlorhydrate avec un rendement quantitatif, après évaporation puis lavage du chlorhydrate avec un solvant organique. L'obtention sous leur forme de base libre est obtenue par passage sur une résine échangeuse d'anions.

### 3.4 Synthèse de tacn di-*N*-fonctionnalisés

Le produit de dialkylation sélective repose sur l'ouverture potentielle de l'aminale par un donneur d'hydrure. Ce procédé décrit dans la partie bibliographique, a déjà montré sa capacité à produire sélectivement du cyclam *N*-fonctionnalisé. Cette étape a été réalisée dans l'éthanol distillé en présence de NaBH<sub>4</sub> comme agent réducteur (**Schéma 24**) sur les tacn fonctionnalisés portant un groupement 2-picolyle et protégés respectivement, soit par du benzaldéhyde, soit par de la 2-pyridine carboxaldéhyde. L'ouverture partielle de l'aminale issu de la condensation de la 2-pyridine carboxaldéhyde a conduit au composé **23**. L'étude RMN montre que la réduction de la fonction aminorale par NaBH<sub>4</sub> a lieu, cependant des problèmes de purification persistent. Les rendements restant inférieurs à 25 %, cette étape reste à optimiser



**Schéma 24 : Réduction de l'aminale par un donneur d'hydrure**

### 3.5 Synthèse de ligands ditopiques

Plusieurs ligands polyaminés ditopiques ont été décrits dans la littérature, en particulier des bismacrocycles polyaminés symétriques ou dissymétriques. Ces bismacrocycles sont constitués de motifs cyclam-cyclam,<sup>45,56</sup> cyclen-cyclam<sup>45,56</sup> ou encore de motifs tacn-tacn.<sup>Erreur ! Signet non défini.,57</sup> Cependant, des bismacrocycles dissymétriques contenant deux tailles de cycles différentes sont plus rares, d'autant plus lorsqu'un des macrocycles est un tacn (tacn-cyclam ou tacn-cyclen).

L'une des synthèses donnant accès à des ligands ditopiques a récemment été décrite dans le laboratoire et a permis la synthèse de récepteurs anioniques ditopiques constitués d'un cyclam et d'une polyamine linéaire.<sup>26</sup> Cette stratégie repose sur l'utilisation du cyclam sous sa forme phosphoryle laissant une seule fonction amine libre. Cette méthode de protection a été développée au laboratoire par A. Filali au cours de sa thèse.<sup>58</sup> Elle repose sur une réaction de transamination entre la tris(diméthylamino)phosphine et les amines du cycle. Le groupement phosphoryle ainsi inséré subit une oxydation par le tétrachlorure de carbone suivie d'une hydrolyse en milieu basique (**Schéma 25**).

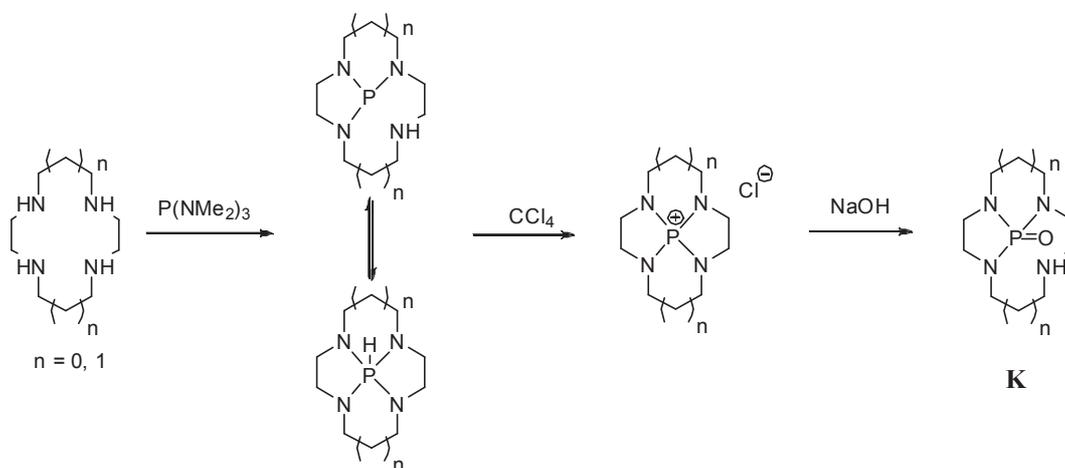
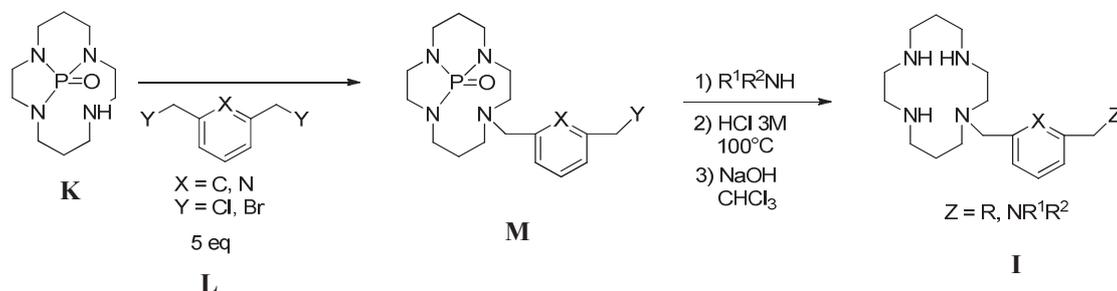


Schéma 25 : Triprotection par un groupement phosphoryle

Une fois le composé triprotégé **K** obtenu, celui-ci ne porte plus qu'une seule fonction amine réactive, qui peut donc être engagée dans une réaction de fonctionnalisation sélective. Cette stratégie a notamment permis d'obtenir des bismacrocycles symétriques<sup>58,11</sup> ou dissymétriques<sup>26</sup> (**Schéma 26**). La fonction amine secondaire du phosphoryle cyclam (cyclam-PO) réagit sur un dérivé bisélectrophile **L** en présence de carbonate de sodium. Le produit de monoalkylation **M** est obtenu dans le cas où l'agent bisélectrophile est introduit en excès (5 équivalents) par rapport au phosphoryle cyclam,<sup>26</sup> laissant ainsi disponible un centre électrophile. Ce dernier est ensuite engagé dans une étape de substitution nucléophile en présence d'une amine secondaire conduisant au produit **I**.  $R^1R^2NH$  peut aussi bien être une amine linéaire symétrique ( $R^1 = R^2$ ), une amine linéaire dissymétrique ( $R^1 \neq R^2$ ) ou un macrocycle.



**Schéma 26** : Mono-N-fonctionnalisation sélective du cyclam *via* un dérivé phosphoryle

La synthèse de ces bismacrocycles cyclam-tacn a lieu dans les mêmes conditions que celles décrites pour la mono-N-alkylation du tacn. La réaction est réalisée dans l'acétonitrile à 50°C pendant 4 jours en présence de carbonate de sodium. Le premier synthon **26** a été obtenu par substitution nucléophile du phosphoryle cyclam (**25**) sur le 2,6-bis-(chlorométhyl)-pyridine (**24**) et est constitué d'un cyclam protégé et fonctionnalisé par un lien portant une fonction électrophile réactive. Le second synthon est un triazacyclononane protégé par une fonction aminal, le 10-phényl-1,4,7-triazabicyclo[5.2.1]décane **3**. Une chromatographie sur colonne de gel de silice avec un éluant  $CHCl_3 / MeOH : 98 / 2$  a donné le bismacrocycle dissymétrique diprotégé **27** avec un rendement de 97 % (**Schéma 27**).

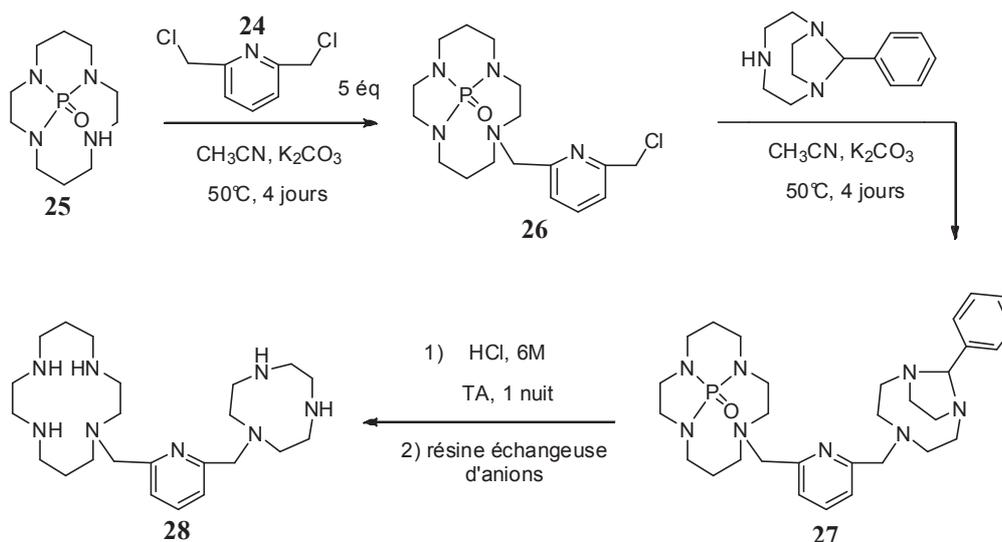


Schéma 27 : Synthèse d'un nouveau ligand ditopique de type cyclam-tacn

La caractérisation par RMN  $^{13}\text{C}$  de l'intermédiaire **27** montre une double multiplicité des pics. Ce phénomène a été attribué à la présence de diastéréoisomères. Ceux-ci sont induits par la stéréoisomérie *exo* imposée par la présence de la fonction aminal sur le tacn ainsi que par l'atome de phosphore dans le groupe stéréogène pyridinylcyclamphosphoryle. Les groupements protecteurs phosphoryle et aminal sont éliminés au cours d'une même étape en milieu  $\text{HCl}$  6M à température ambiante pendant une nuit. Le produit de déprotection **28** a été obtenu sous forme de chlorhydrate puis a été traité par une résine échangeuse d'anions afin d'obtenir le ligand ditopique sous sa forme de base libre. Cette résine permet dans un même temps d'éliminer les ions phosphates générés lors de la déprotection du cyclam-PO.

## Conclusion

Une nouvelle voie de fonctionnalisation du triazacyclononane, basée sur l'utilisation d'un groupement aminoré a été mise au point. Les dérivés du tacn issus de la formation de différents groupements aminorés ont été caractérisés. La réactivité de deux de ces dérivés face à différents agents électrophiles a été étudiée et a permis de déterminer l'influence de la présence d'un atome électroattracteur sur le groupement protecteur.

Dans une première étude, la fonction aminoré a joué un rôle de groupement protecteur permettant le contrôle de la mono-*N*-fonctionnalisation sélective du tacn. Cette mono-*N*-fonctionnalisation est obtenue dans des conditions d'hydrolyse douces de l'intermédiaire "aminoré alkylé". En complément des méthodes existantes, celle-ci permet d'accroître la diversité de tacn fonctionnalisés accessibles. Cette stratégie a permis de greffer des groupements fonctionnels variés sur la plateforme macrocyclique et également d'accéder à un ligand bismacrocyclique hétérogène comportant un motif tacn.

Dans un second temps, la fonction aminoré a été étudiée en tant qu'agent alkylant. Le produit de di-*N*-fonctionnalisation sélective par réduction de l'aminoré par réaction avec le NaBH<sub>4</sub> a été obtenu. Cependant, cette étape reste à optimiser afin de généraliser cette stratégie de synthèse et de la rendre efficace.

Après avoir dressé un bilan des différentes voies de fonctionnalisation du tacn, ce premier chapitre nous a permis d'évaluer le potentiel de l'outil aminoré pour la *N*-fonctionnalisation sélective du tacn. Nous allons à présent exploiter ce travail pour synthétiser de nouveaux dérivés du tacn en vue d'applications ciblées. Dans le prochain chapitre, nous allons synthétiser de nouveaux ligands triazamacrocycliques et discuter des propriétés physicochimiques de leurs complexes de Cu<sup>2+</sup>, afin d'en évaluer la stabilité dans l'optique d'une application en imagerie TEP.



## Chapitre II

# Tacn fonctionnalisés pour l'imagerie TEP



## Introduction

Les radiopharmaceutiques métalliques représentent une thématique de recherche en plein essor, en raison du développement croissant des techniques d'imagerie et de thérapie utilisant des radionucléides. Ce secteur de recherche fait appel à de bonnes connaissances en conception de ligand (le ligand encapsule le noyau radioactif dans un complexe) ainsi qu'en chimie de coordination pour étudier les propriétés des complexes métalliques (non radioactifs) et évaluer les potentialités du couple ligand/cation. Le cuivre (II) est particulièrement étudié car il possède des isotopes radioactifs à temps de demi-vie biologiquement intéressants tant pour l'imagerie ( $^{64}\text{Cu}$  pour la TEP) que pour la thérapie ( $^{67}\text{Cu}$  pour la  $\beta$ -RIT). En termes de ligands, les polyazacycloalcanes offrent une grande variété de fonctionnalisations possibles et sont susceptibles de réunir les conditions idéales à la constitution de bons chélates grâce à leurs propriétés thermodynamique, cinétique et d'inertie, ce qui explique qu'ils fassent l'objet de nombreuses études dans le domaine. Le défi réside cependant dans la mise en œuvre du design de la structure chélatante pour associer tant que possible le maximum de ces propriétés. Le savoir-faire que nous avons acquis en matière de fonctionnalisation sélective du triazacyclononane nous a permis d'envisager la synthèse de nouveaux ligands susceptibles de complexer le  $\text{Cu}^{2+}$  et de former des complexes possédant des caractéristiques intéressantes pour des applications biomédicales en imagerie et/ou en thérapie.

Ce deuxième chapitre rappelle dans un premier temps le principe des techniques d'imagerie et de thérapie ciblées et les caractéristiques générales des radiopharmaceutiques. La seconde partie met l'accent sur les propriétés essentielles (stabilité, inertie, sélectivité...) que les complexes doivent présenter pour intégrer un radiopharmaceutique potentiel. De plus, cette partie met en avant les points forts des propriétés des complexes à base de dérivés cyclen et cyclam, qui sont actuellement les composés de référence de cette thématique. Les résultats obtenus constituent la dernière partie de ce chapitre. Tout d'abord, la synthèse des ligands choisis et de leurs complexes de cuivre (II) est exposée, puis les études physicochimiques, pour certaines effectuées dans l'équipe du Professeur Rita Delgado lors d'un séjour à Lisbonne au Portugal, sont présentées et analysées. Les premiers essais de radiomarquage au  $^{64}\text{Cu}$  du ligand le plus approprié sont finalement discutés.

## 1 Rappels bibliographiques

### 1.1 Médecine nucléaire : généralités

La médecine a aujourd'hui régulièrement recours à des techniques de médecine nucléaire non-invasives, que ce soit pour l'imagerie ou la thérapie. L'imagerie médicale est utilisée à des fins cliniques telles le diagnostic, la préparation d'actes chirurgicaux ou le contrôle de l'effet d'un traitement. La thérapie est utilisée pour le traitement de zones malignes. Ces techniques sont également de plus en plus sollicitées afin d'approfondir les connaissances scientifiques au niveau de l'anatomie et de la physiologie de l'être humain.

Différentes techniques d'imagerie médicale comme l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), la Tomographie par Emission MonoPhotonique (TEMP), la luminescence et la TEP (Tomographie par Emission de Positons) sont utilisées en médecine. Ces techniques sont complémentaires, notamment par leurs différences de résolution spatiale et de sensibilité (**Tableau 4**). La TEMP et la TEP possèdent une résolution spatiale supérieure au millimètre, moindre que celles de l'IRM et de la luminescence qui sont de l'ordre du micromètre. Elles possèdent en contrepartie une bien meilleure sensibilité ( $10^{-9}$ - $10^{-12}$  M).

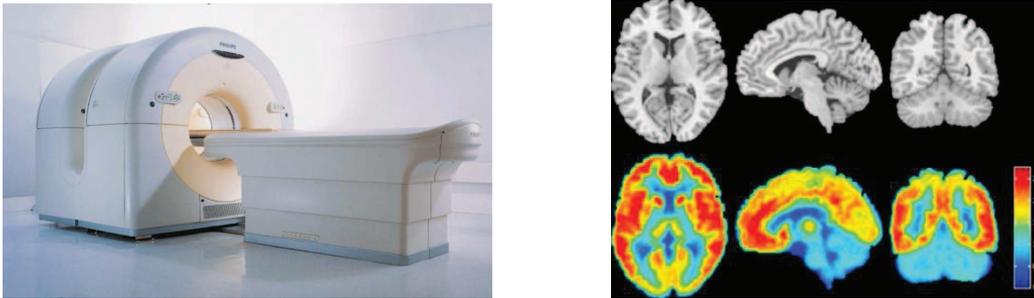
Technique d'imagerie	Résolution spatiale	Sensibilité
IRM	100 $\mu$ m	$10^{-5}$ M
Luminescence	1-3 $\mu$ m	$10^{-8}$ M
TEMP et TEP	> 1mm	$10^{-9}$ - $10^{-12}$ M

**Tableau 4 : Résolution spatiale et sensibilité des principales techniques d'imagerie médicale**

La TEP est la technique d'imagerie actuellement la plus étudiée en raison de sa forte sensibilité.

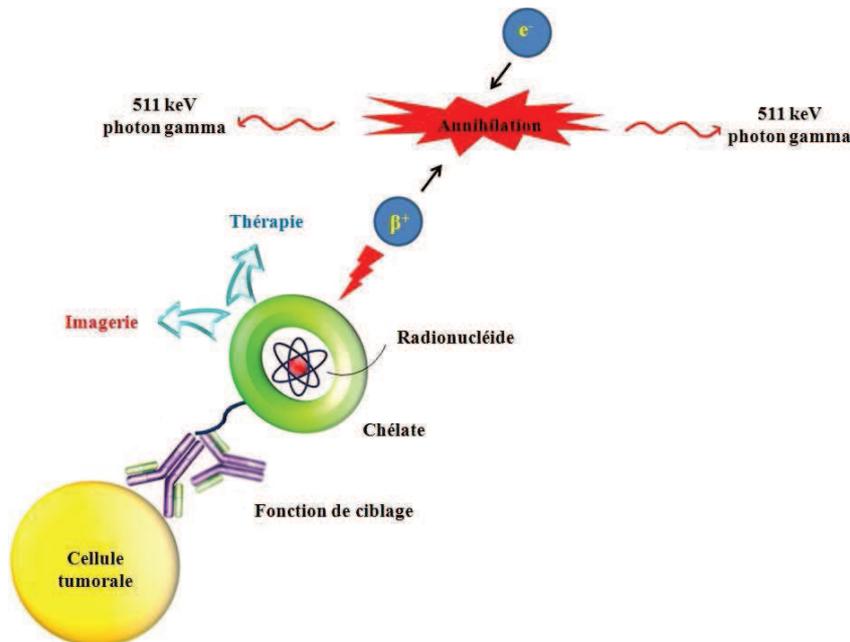
### 1.1.1 La tomographie par émission de positons (TEP)

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie médicale qui permet de mesurer la répartition tridimensionnelle d'une molécule marquée par un radionucléide, émetteur de positons, dans un organe. Des coupes dites tomographiques, à partir desquelles l'ordinateur reconstruit une représentation en trois dimensions (**Figure 17**, à **droite**), sont effectuées grâce à un détecteur spécifique couplé à un ordinateur (**Figure 17**, à **gauche**).



**Figure 17** : A gauche : appareil TEP ; A droite : image IRM (en haut), image TEP (en bas)

Cette technique d'imagerie repose sur l'émission de particules  $\beta^+$  par le radionucléide (**Figure 18**). L'annihilation de ce positon par collision avec un électron génère l'émission de deux photons d'énergie 511 keV qui sont émis dans des directions opposées. Ces photons sont à l'origine du signal détecté et permettent la localisation du lieu d'annihilation.



**Figure 18** : Annihilation d'un positon

L'information mesurée correspond au lieu d'annihilation et non à celui de l'émission du rayonnement  $\beta^+$ . La distance entre ces deux lieux est déterminée par l'énergie d'émission des positons, et constitue une limite en termes de résolution spatiale. Cette distance est appelée libre distance du parcours moyen. Chaque radioisotope possède une distance de parcours moyen et un temps de demi-vie propre. Plus la distance de parcours moyen est petite, meilleure est la résolution.

### 1.1.2 La RadioImmunoThérapie (RIT)

La radioimmunothérapie est une méthode thérapeutique visant à détruire des métastases cancéreuses par fixation d'un radionucléide émetteur de particules  $\beta^-$  ou  $\alpha$  sur celles-ci. L'utilisation de l'un ou l'autre de ces radionucléides dépend de l'impact désiré. Les radionucléides émetteurs  $\beta^-$  ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{253}\text{Sm}$ ) sont utilisés pour la désintégration de tumeurs solides de petite taille ou dans le cas d'infections hématologiques malignes (lymphomes, leucémies). L'iode 131 est le radionucléide le plus utilisé pour la RIT à rayonnement  $\beta$ , mais il possède des limites en terme de caractéristiques radiophysiques. Le  $^{131}\text{I}$  génère la production de particules gamma, qui irradient les tissus sains aux alentours de la tumeur à traiter. Chaque rayonnement possède en effet une profondeur d'irradiation différente, le rayonnement gamma étant le plus pénétrant (**Figure 19**).



**Figure 19: Différence de pénétration dans les tissus des différents rayonnements radioactifs**

L'enjeu est de pouvoir traiter spécifiquement une tumeur sans endommager les tissus sains environnants. L'étude de l'utilisation de radioisotopes de rayonnement  $\alpha$  ( $^{211}\text{At}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ), possédant une profondeur de pénétration dans les tissus moins élevée, est en plein développement. Des radioisotopes possédant un rayonnement de ce type permettraient le traitement de petites tumeurs isolées.

## 1.2 Radiopharmaceutiques

Un radiopharmaceutique est constitué d'un radionucléide, d'un ligand et d'une fonction de ciblage (**Figure 20**). Le radionucléide est un isotope instable d'un cation métallique qui permet l'émission de rayonnements. Celui-ci est stabilisé par complexation *via* un ligand, formant ainsi un chélate. Le choix du ligand utilisé influe sur les propriétés pharmacocinétiques (solubilité, stabilité, inertie...) du radiopharmaceutique final. Une fonction de ciblage, aussi appelée vecteur biologique, est greffée au chélate *via* un site d'ancrage.

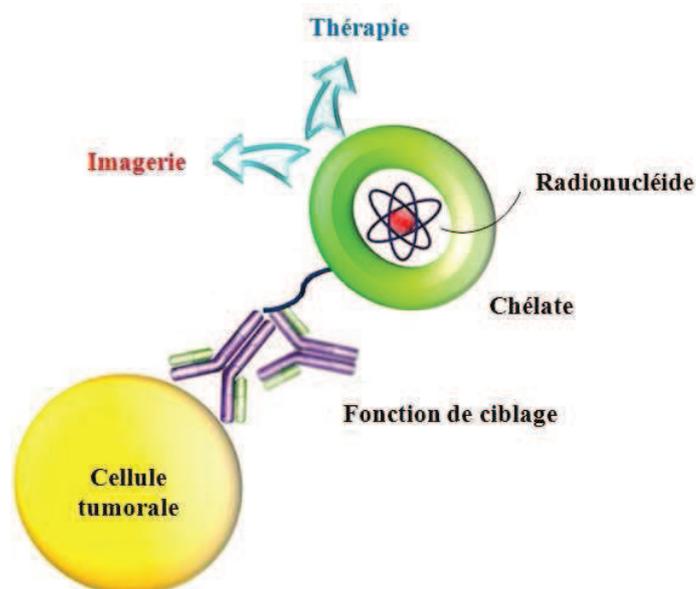


Figure 20 : Composition d'un radiopharmaceutique

### 1.2.1 Radioisotope

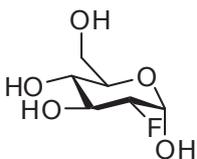
L'utilisation de radionucléide en médecine impose que celui-ci soit facilement accessible, qu'il puisse être rapidement incorporé au radiopharmaceutique et qu'il possède un temps de demi-vie suffisamment long pour permettre de suivre le processus physiologique d'intérêt, mais suffisamment court pour limiter l'irradiation interne du patient.

Le temps de demi-vie dans le cas du  $^{11}\text{C}$ , du  $^{13}\text{N}$ , du  $^{15}\text{O}$  ou du  $^{18}\text{F}$  ( $t_{1/2} \approx 2$  à 110 minutes) est plus court que dans le cas des métaux radioactifs comme le  $^{64}\text{Cu}$ , le  $^{66}\text{Ga}$ , le  $^{68}\text{Ga}$ , le  $^{86}\text{Y}$  ou le  $^{89}\text{Zr}$  ( $t_{1/2} \approx 1$  à 78 heures) (**Tableau 5**).

isotopes	$^{11}\text{C}$	$^{13}\text{N}$	$^{15}\text{O}$	$^{18}\text{F}$	$^{68}\text{Ga}$	$^{64}\text{Cu}$	$^{66}\text{Ga}$	$^{86}\text{Y}$	$^{89}\text{Zr}$
$t_{1/2}$	20,4 min	10,0 min	2,1 min	109,8 min	68,2 min	12,7 h	9,5 h	14,7 h	78,5 h

Tableau 5 : Temps de demi-vie de différents radioisotopes

Afin de limiter leur toxicité, les radionucléides ne sont jamais introduits libres dans l'organisme. Les isotopes comme le  $^{18}\text{F}$ , le  $^{15}\text{O}$ , le  $^{13}\text{N}$  et le  $^{11}\text{C}$  ont généralement été étudiés par incorporation dans de petites molécules. Un des radiopharmaceutiques couramment utilisé, le [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-2-désoxyglucose (FDG), repose sur l'utilisation de  $^{18}\text{F}$  (**Figure 21**).

Figure 21 : [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-2-désoxyglucose

L'incorporation du  $^{18}\text{F}$  ( $t_{1/2} = 109,8$  minutes) est effectuée par liaison covalente sur le dérivé glucose. Le temps nécessaire à la radiosynthèse de cette molécule marquée est long en comparaison du temps de demi-vie relativement court du radioisotope considéré. Ce paramètre limite l'étude à des processus biologiques rapides, laissant les processus de longue durée, de l'ordre de l'heure ou du jour, difficiles à explorer.

Avec le développement récent de la production de radionucléides, l'enjeu porte actuellement sur l'utilisation de radioéléments de demi-vie plus longue afin d'explorer de nouveaux phénomènes biologiques. Des radioisotopes comme le zirconium ( $^{89}\text{Zr}$ ), l'yttrium ( $^{86}\text{Y}$ ), le gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{66}\text{Ga}$ ) et le cuivre ( $^{64}\text{Cu}$ ) sont de bons candidats pour de telles applications. De plus, la complexation de métaux de façon non covalente permet de diminuer le temps de radiosynthèse et d'optimiser l'exploitation du radionucléide.

Le  $\text{Cu}^{2+}$  est connu pour former des complexes stables avec les polyazacycloalcanes. L'étude de systèmes basés sur la complexation de ce cation métallique pourrait à moyen terme permettre d'envisager des applications en théranostique, c'est-à-dire le couplage de la thérapie et du diagnostic. En effet, le  $^{64}\text{Cu}$  est étudié pour des applications en imagerie TEP et le  $^{67}\text{Cu}$  pour la RIT. Ces radionucléides possèdent respectivement des temps de demi-vie de 12,7 et 62 heures compatibles avec des applications médicales. L'accessibilité des radioisotopes s'est accrue avec l'apparition des cyclotrons. La présence du cyclotron Arronax à Nantes, nous donnant un accès privilégié au  $^{64}\text{Cu}$ , a conforté notre choix pour nos études sur ce radionucléide.

La voie de production d'un radionucléide est notée  ${}^A_Z\text{E}(x,y){}^{A'}_{Z'}\text{E}'$ , avec  ${}^A_Z\text{E}$ ,  $x$ ,  $y$  et  ${}^{A'}_{Z'}\text{E}'$  représentant respectivement l'élément cible, la particule incidente, la particule émise et l'élément produit par la réaction. Le  ${}^{64}\text{Cu}$  est produit par un cyclotron *via* la réaction  ${}^{64}\text{Ni}(p,n){}^{64}\text{Cu}$ , avec  $p$  représentant un proton et  $n$  un neutron. Le radioélément obtenu est purifié par chromatographie échangeuse d'anions. Le  ${}^{67}\text{Cu}$  peut être produit dans un cyclotron ou dans un accélérateur de haute énergie *via* diverses réactions nucléaires, dont l'élément cible est le  ${}^{65}\text{Zn}$  ou le  ${}^{68}\text{Zn}$ . Cependant, l'obtention de  ${}^{67}\text{Cu}$  pur reste délicate en raison de la pollution par le cuivre et le zinc présents dans l'environnement naturel. La présence de zinc impose que le chélate mis en jeu soit sélectif du cuivre par rapport au zinc.

### 1.2.2 Rôle du chélate

Un chélate doit posséder les caractéristiques suivantes :

- \* un site d'ancrage pour le greffage d'une biomolécule, cette fonction ne participe pas à la coordination du radionucléide mais est réservée au couplage avec un vecteur
- \* une bonne stabilité thermodynamique, c'est-à-dire une interaction forte entre le métal et le ligand pour assurer une complexation totale du radioélément
- \* une forte inertie cinétique du complexe ligand-radioisotope pour empêcher la dissociation du complexe et donc le relargage du radionucléide dans le milieu biologique

Cette dissociation peut être provoquée par différents phénomènes :

- par transchélation en présence de chélatants compétiteurs
- par transmétallation en présence de cations métalliques compétiteurs
- par démétallation lors d'une variation de pH
- par dissociation du complexe en milieu oxydant ou réducteur

Ces paramètres de stabilité et d'inertie sont spécifiques de chaque système métal-ligand étudié.

### 1.2.3 Vecteur biologique

La présence d'un vecteur biologique a pour but de cibler une zone tumorale afin de limiter l'irradiation des tissus sains. Ce vecteur biologique peut être un anticorps, un peptide, un sucre, une vitamine, une protéine, une nanoparticule, une enzyme... Ce ciblage est réalisé par l'intermédiaire d'une reconnaissance entre la biomolécule greffée et la surface de la zone maligne.

Deux exemples de radiopharmaceutiques développés par M. W. Brechbiel pour l'imagerie TEP sont représentés **Figure 22**. Le premier (**en haut**) est composé d'un chélate macrocyclique do3a, permettant la complexation du  $^{64}\text{Cu}$ , et d'un peptide octréotide (OC) comme site de reconnaissance.<sup>59</sup> L'octréotide est une biomolécule analogue de la somatostatine, intervenant dans l'inhibition de l'hormone de croissance SSTR (Somatostatin Receptor). Le second radiopharmaceutique (**en bas**) est constitué d'un chélate linéaire, le dtpa, qui permet la chélation du radioisotope  $^{111}\text{In}$ , et d'un peptide BBN(7-14) $\text{NH}_2$ .<sup>60</sup> Le BBN(7-14) $\text{NH}_2$  intervient dans la libération gastrine, qui est impliquée dans certains cancers.

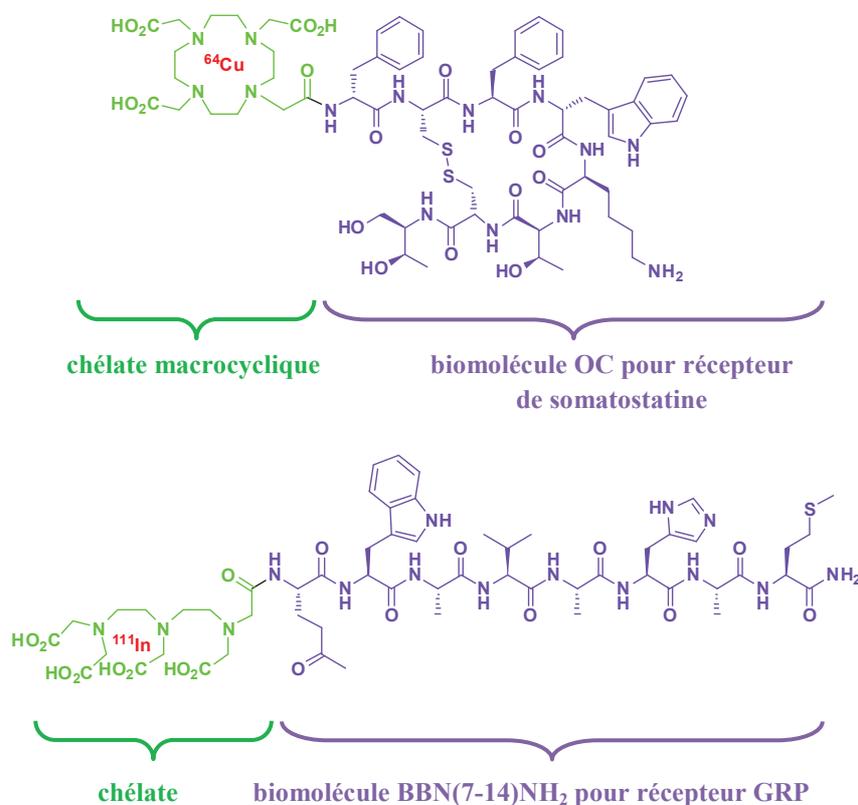


Figure 22 : Exemples de radiopharmaceutiques

Ici, le greffage du peptide sur le chélate est réalisé par l'intermédiaire d'une fonction amide, issue du couplage peptidique entre l'acide carboxylique porté par le ligand et l'amine primaire portée par le peptide.

### 1.3 Complexes de $\text{Cu}^{2+}$ de polyazamacrocycles

#### 1.3.1 Nature des ligands

En accord avec la théorie HSAB, le cuivre (II) est considéré comme un acide de Lewis intermédiaire. Sa complexation est donc favorisée par des ligands mixtes qui possèdent des bases intermédiaires comme des amines, et des bases dures comme des carboxylates, favorisant ainsi des interactions ioniques métal-ligand fortes.

Des polyamines linéaires telles que la dtpa, portant cinq bras acétate, (**Figure 23**) présentent l'avantage de posséder une cinétique de complexation rapide des cations métalliques. Cependant, les propriétés d'inertie cinétique des complexes de  $\text{Cu}^{2+}$  de cette famille de chélatants se sont révélées trop faibles pour les applications visées. Afin d'améliorer ce point, des ligands plus rigides de type bispidine substitués par des groupements pyridine<sup>61</sup> ou de type cyclohexane trifonctionnalisés par des groupements amino(méthylpyridine) comme le tacphpyr<sup>62</sup> ont été développés. Les tétraamines cycliques dota et teta (**Figure 23**), connues pour la plus grande stabilité de leurs complexes métalliques par rapport à celle des complexes de leurs homologues linéaires ont ensuite largement été étudiées. Ces deux macrocycles conduisent effectivement à des complexes de  $\text{Cu}^{2+}$  possédant de meilleures propriétés de stabilité thermodynamique que leurs homologues linéaires.<sup>63</sup> Cependant, les cinétiques de complexation observées sont plus lentes.

Cette première génération de chélates a mis en avant les potentialités de ces ligands mais aussi leurs limites, notamment au niveau des phénomènes de démétallation des complexes par transmétallation et/ou transchélation. Ce phénomène a par exemple été observé dans une étude réalisée par M. K. Moi<sup>64</sup> avec des complexes du  $\text{Cu}^{2+}$  de dérivés du dtpa et du teta en présence d'albumine du sérum humain.

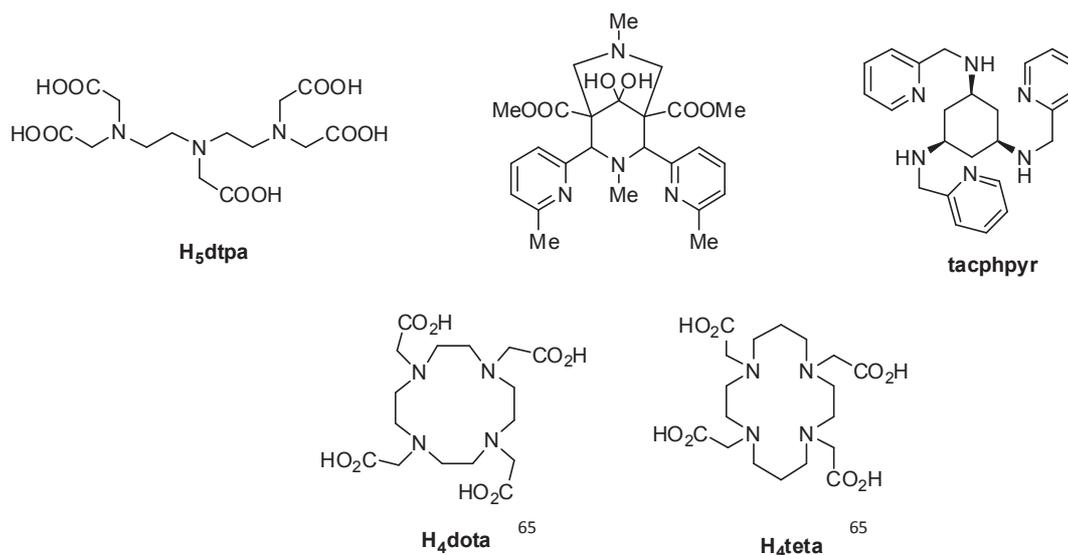


Figure 23 : Ligands pour la complexation de cuivre (II)

Des ligands à moindre degré de liberté ont ensuite été élaborés par différents groupes dans l'optique d'améliorer les différentes propriétés de stabilité et d'inertie des complexes. Une première orientation a été de limiter le degré de liberté en réduisant la taille du macrocycle, par exemple en utilisant le nota. Une seconde voie a consisté à rigidifier la cavité des macrocycles. G. R. Weisman d'une part,<sup>54,66</sup> et le laboratoire d'autre part,<sup>52a</sup> ont ainsi apporté une rigidité à de nombreux macrocycles comme le dota et le teta en introduisant un groupement éthylène entre deux atomes d'azote opposés. Les composés "cross-bridged" du cyclen, le CB-do2a, et du cyclam, le CB-te2a, (**Figure 24**) ont ainsi été obtenus. L'ajout de ce renforcement a permis d'augmenter les facteurs de stabilité thermodynamique et d'inertie des complexes de Cu<sup>2+</sup>,<sup>51,66,67</sup> particulièrement dans le cas du ligand CB-te2a. Ce pont leur apporte cependant un caractère d'éponge à proton prononcé.<sup>68</sup> Une compétition s'établit lors de la formation du complexe entre le proton présent dans la cavité et le cation métallique, ce qui conduit à une cinétique de complexation trop lente pour des applications utilisant des radionucléides.<sup>69</sup> L'étude des complexes renforcés est tout de même réalisable sous l'effet d'une augmentation de la température lors de l'étape de métallation, condition non transposable pour des applications biologiques.

Des polyamines hexaaminées comme le DIAMSAR, synthétisé par A. M. Sargerson,<sup>70</sup> rappelant les dérivés "cross-bridged", ont également montré de très bonnes capacités à former des complexes de  $\text{Cu}^{2+}$  possédant des propriétés thermodynamiques et cinétiques très intéressantes. La démétallation des complexes reste le point faible de ce type de ligand, qui présente un comportement électrochimique irréversible face à la réduction et donc une instabilité du complexe face à des phénomènes d'oxydoréduction.<sup>65,71,72</sup>

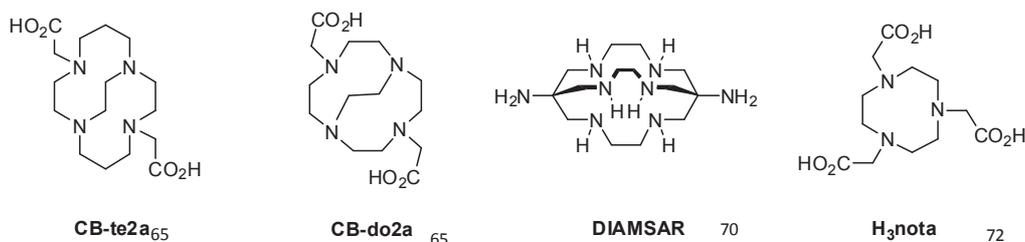


Figure 24 : Macrocycles possédant un degré de liberté limité

Afin de mieux apprécier les propriétés thermodynamiques, cinétiques et électrochimiques des complexes du  $\text{Cu}^{2+}$ , nous allons à présent approfondir leurs caractéristiques physicochimiques. Beaucoup d'études ont été réalisées à partir de ligands porteurs de fonctions variées telles que des amines primaires, acide phosphonique, phénol, thiol, amide...<sup>73,74,6</sup> Afin de pouvoir évaluer l'efficacité de nos propres ligands, et parce que les complexes issus des ligands nota, dota, teta, CB-do2a et CB-teta demeurent des composés actuels de référence, seuls ces derniers seront discutés.

### 1.3.2 Géométrie des complexes

#### a) À l'état solide

Les structures cristallographiques des complexes de cuivre (II) de différents ligands polyazacycloalcanes sont décrites dans la littérature (**Figure 25**). Le complexe  $[\text{Cu}(\text{nota})]$  présente une sphère de coordination  $\text{N}_3\text{O}_3$  de géométrie prisme trigonal distordu.<sup>75</sup> Les complexes de cuivre des tétraamines cycliques dota et teta présentent des géométries d'octaèdre distordu. Dans le cas du dota, le pseudo-octaèdre est formé par les quatre atomes d'azote du cyclen et par les fonctions acide carboxylique de deux des bras fonctionnels. Ces groupements, qui participent à la sphère de coordination du métal, sont portés par deux atomes d'azote non adjacents et situés du même côté du plan. *À contrario*, son homologue en série cyclam, le teta, présente une sphère de coordination dont les bras fonctionnels participant à la coordination du centre métallique sont en *trans* par rapport au plan formé par le macrocycle.

Les complexes de cuivre du CB-do2a et du CB-te2a présentent chacun une géométrie d'octaèdre déformé, dont les groupements carboxylates sont positionnés en *cis* par rapport au plan. Cette déformation est plus marquée dans le cas du complexe [Cu(CB-do2a)]. La distance entre le centre métallique et le centre de la cavité est supérieure dans ce complexe que celle observée dans le complexe [Cu(CB-te2a)], ce qui témoigne d'une moins grande stabilité du complexe issu du CB-do2a. En effet, plus la géométrie du complexe obtenu s'approche d'une géométrie parfaite, meilleure est la stabilité.

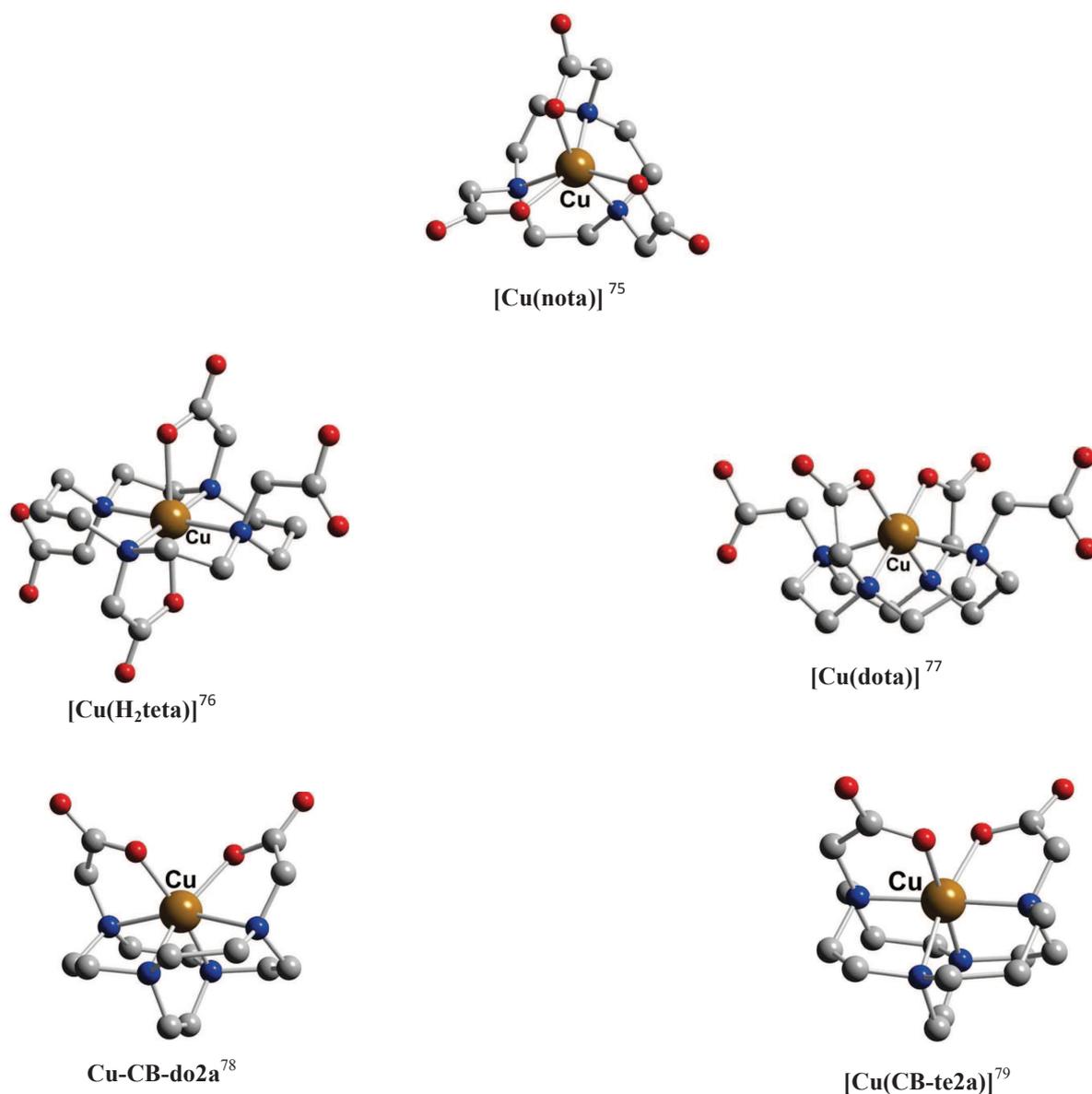


Figure 25: Complexes de Cu (II) de polyamines cycliques

b) En solution

Les complexes de cuivre de polyazacycloalcanes présentent une bande d'absorption caractéristique d'une transition d-d. Cette bande large est localisée dans la région 600-750 nm pour des complexes de géométrie octaédrique distordue (**Tableau 6**).

Cu(nota) <sup>75</sup>	Cu(dota) <sup>80</sup>	Cu(teta) <sup>80</sup>	Cu(CB-do2a) <sup>81</sup>	Cu(CB-te2a) <sup>80</sup>
750	734	646	645	628

**Tableau 6 : Longueurs d'ondes d'absorption UV-visible des complexes de Cu (II) de géométrie octaédrique**

### 1.3.3 Propriétés physico-chimiques des complexes

a) Stabilité thermodynamique

L'étude de la complexation de cations métalliques par des polyamines en milieu aqueux impose de connaître le domaine d'existence des différentes espèces en fonction du pH. Pour cela, il est nécessaire de déterminer les propriétés acido-basiques du ligand et du complexe en solution. L'une des méthodes de choix pour caractériser les propriétés acido-basiques est la potentiométrie. Cette technique permet de déterminer très précisément les constantes de formation des espèces protonées ou métallées dans un domaine de pH allant de 2 à 11.

L'équilibre acido-basique faisant intervenir des complexes métalliques est noté  $K_{mlh}$ ; où m, l et h correspondent respectivement aux coefficients stoechiométriques du métal, du ligand entièrement déprotoné et du proton. L'équilibre entre deux espèces qui échangent un ou plusieurs protons est défini par des constantes successives  $K_{0lh}$  (1). La basicité globale est traduite par la constante de basicité globale  $\beta_{0lh}$  (2) (**Figure 26**).

$$K_{0lh} = \frac{[L_l H_h]}{[L_l H_{h-1}] [H]} \quad (1)$$

$$\beta_{0lh} = \prod_{i=1}^h K_{0li} \quad (2)$$

**Figure 26 : Définition des constantes partielle et globale de protonation**

Lors de la formation du complexe, plusieurs équilibres peuvent coexister en fonction du pH. La complexation d'un métal par un ligand en présence d'un proton est représentée par l'équilibre (3) (Figure 27). La stabilité thermodynamique d'un complexe est généralement caractérisée par sa constante globale de formation  $\log\beta_{mlh}$ . En présence d'un sel de fond imposant une force ionique constante au cours du titrage, cette constante s'exprime sous la forme de l'équation (4). Cette constante rend compte de la force d'interaction entre un métal et un ligand. Plus cette constante est grande, meilleure est l'affinité entre les deux partenaires.

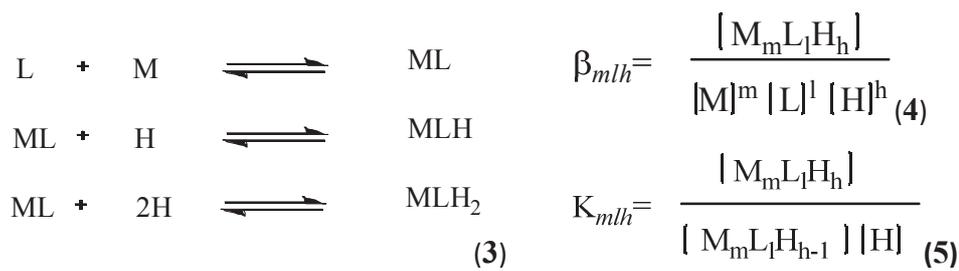


Figure 27 : Equilibres de formation de complexes métalliques

Les caractéristiques thermodynamiques des macrocycles cités auparavant sont répertoriées ci-dessous (Tableau 7).

	Log $K_{[CuL]}$	$\Sigma \log K_{[CuL]}$	pCu
<b>nota</b> <sup>82</sup>	21,63	22,02 <sup>a</sup>	17,61
<b>dota</b> <sup>76</sup>	22,21	32,71 <sup>b</sup>	15,19
<b>teta</b> <sup>76</sup>	21,60	28,20 <sup>b</sup>	15,19
<b>CB-te2a</b>	~ 27,1	non déterminé	non déterminé
<b>CB-do2a</b>	non déterminé	non déterminé	non déterminé

a : 0.10 M KNO<sub>3</sub> à 298.2 ± 0.1 Kb : 0.10 M 0.1; (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>NNO<sub>3</sub>/Cl à 298.1 ± 0.1 K

Tableau 7 : Constantes thermodynamiques des complexes de cuivre (II)

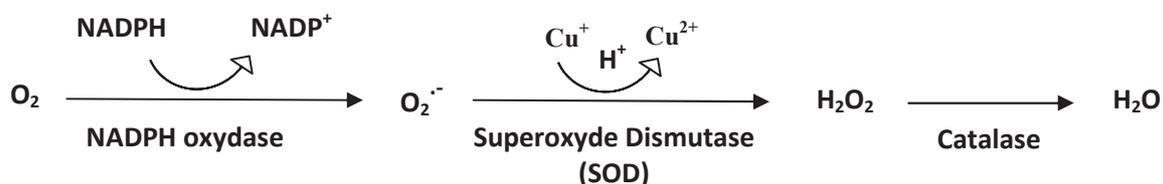
Les constantes de métallation du nota, du dota et du teta sont élevées (de l'ordre de 22). La détermination de la constante de métallation des composés renforcés CB-te2a et CB-do2a est difficile à réaliser en raison de la nature d'éponge à proton que possèdent ces ligands. A pH acide, la complexation du cuivre (II) est donc limitée. Cependant, la valeur de la constante du complexe [Cu(cyclam)] (27,2) étant relativement proche de celle du complexe [Cu(CB-cyclam)] (27,1), la constante de métallation du complexe [Cu(CB-te2a)] a été estimée comme étant du même ordre de grandeur par C. J. Anderson.<sup>83</sup>

La seule comparaison des constantes de formation des complexes ne reflète pas la différence d'affinité entre le cuivre et chacun de ces ligands. En effet, la stabilité thermodynamique habituellement traduite par la constante de métallation est en lien avec les propriétés acido-basiques propres au ligand mais ne rend pas compte de la basicité de celui-ci et donc de la compétition entre le métal et les protons. Pour cela, il faut connaître les constantes globales de protonation du ligand, qui traduisent la basicité totale du ligand (**Tableau 7**). La constante globale de protonation du nota (22,02) est inférieure à celles des dérivés dota (32,71) et teta (28,20). Ceci est notamment dû au nombre inférieur de sites protonables ainsi qu'à la petite taille du cycle du tacn. Une constante globale basse indique un déplacement de proton plus aisé lors de la métallation, ce qui induit une constante de métallation plus grande.

Une valeur plus précise de l'affinité du ligand pour le cation métallique peut être déterminée à partir des constantes de protonation et du pK<sub>w</sub> (constante de dissociation de l'eau) déterminées par potentiométrie (**Tableau 9**). Cette valeur appelée pM est égale à  $-\log[M]_{\text{libre}}$  et traduit l'efficacité de la métallation en prenant en compte la basicité des protons à déplacer. Cette valeur est pCu = 17,61 dans le cas du nota et pCu = 15,19 pour le dota et le teta. Le nota complexe donc le cuivre de façon plus efficace que le dota et le teta.

### b) Stabilité électrochimique

Différentes enzymes, appelées oxydoréductases, peuvent provoquer la réduction du cuivre (II) en cuivre (I) en milieu biologique. Parmi elles, les catalases, les peroxydases, dont fait partie la NADPH, et les SuperOxydes Dismutases (SOD) (**Figure 28**).



**Figure 28 : Enzymes pouvant provoquer la réduction du cuivre (II)**

La SuperOxyde Dismutase (SOD), métalloenzyme synthétisée dans les cellules, catalyse la dismutation du superoxyde  $O_2^{\cdot-}$  en oxygène et en peroxyde d'hydrogène.



La stabilité du complexe en conditions oxydantes ou réductrices, qui peuvent être rencontrées en milieu biologique, doit donc être considérée. Il est nécessaire de posséder un système Cu (I)/Cu (II) réversible afin d'éviter la dissociation du complexe et le relargage du radionucléide dans l'organisme lors d'une oxydation ou d'une réduction. Le potentiel de réduction du système donne également une indication sur la stabilité du complexe. En effet, plus le potentiel de réduction du complexe est négatif et éloigné du potentiel de réduction mis en jeu dans les réactions enzymatiques, moins la réduction du  $Cu^{2+}$  est probable.

Les complexes discutés possèdent tous un potentiel de réduction bas, inférieur à -0,7 V (**Tableau 8**). A l'exception du complexe du CB-te2a qui adopte un comportement *quasi*-réversible avec un potentiel de réduction de -0,88 V, les complexes des autres macrocycles possèdent un comportement irréversible. De telles propriétés électrochimiques traduisent une instabilité des complexes en milieu oxydoréducteur, susceptible de conduire à la démétallation en milieu biologique.

	Réversibilité Cu (II)/Cu(I)	Potentiel de réduction (V)
<b>nota</b> <sup>84</sup>	Irréversible	-0,70
<b>dota</b> <sup>83</sup>	Irréversible	-0,74
<b>teta</b> <sup>65</sup>	Irréversible	-0,98
<b>CB-te2a</b> <sup>65</sup>	<i>Quasi</i> -réversible	-0,88
<b>CB-do2a</b> <sup>65</sup>	Irréversible	-0,72

**Tableau 8 : Comportement électrochimique des complexes de cuivre**

### c) Cinétique de formation

La cinétique de complexation du cuivre radioactif doit être rapide afin de limiter le temps nécessaire à la radiosynthèse du radiopharmaceutique et ainsi optimiser l'utilisation du temps de demi-vie du radionucléide. Les études de cinétique de formation des complexes de cuivre des polyazacycloalcanes sont difficiles à mettre en œuvre. En effet, la vitesse de formation est soit très lente, soit trop rapide pour pouvoir être mesurée avec pertinence. Cette vitesse de formation dépend du macrocycle utilisé et des bras coordinants qu'il porte.

En série cyclam, qui est la plus étudiée pour la complexation du cuivre, la présence de bras coordinants appropriés procure au ligand une cinétique de complexation rapide. F. McLaren a montré que la présence de bras bipyridyle accélère la vitesse de formation du complexe par assistance lors du mécanisme d'approche.<sup>85</sup> Ce phénomène a également été observé dans le cas du Hte1pa, cyclam fonctionnalisé par un groupement picolinate.<sup>15</sup>

### d) Inertie des complexes

Les milieux acides favorisent la dissociation des complexes métalliques. Même si les conditions acides rencontrées en milieu physiologique ne sont pas très fortes, les études d'inertie cinétique sont réalisées en milieu acide fort en faisant varier la température. Si le complexe métallique est stable dans ces conditions, il sera *a fortiori* stable en milieu physiologique. De plus, ceci permet de pouvoir comparer la stabilité des ligands entre eux. L'acide chlorhydrique est généralement l'acide utilisé (**Tableau 9**), celui-ci ayant un effet plus dissociant que l'acide perchlorique pour des concentrations similaires. Cependant, l'utilisation de l'acide perchlorique permet d'étudier la différence de stabilité de complexes qui ne sont pas stables dans l'acide chlorhydrique.

En milieu acide chlorhydrique 5 M, la dissociation des complexes du cuivre du nota et du dota est instantanée, respectivement à 30°C et 90°C. Le complexe du teta possède un temps de demi-vie de 3,5 jours à 30°C et de 4,5 minutes à 90°C, en accord avec une plus grande stabilité des complexes de cuivre (II) du cyclam.

	acide	Concentration	température	temps de demi-vie
<b>nota</b>	HCl	5M	30°C	< 3min <sup>75</sup>
<b>dota</b>	HCl	5M	90°C	< 1 min <sup>65</sup>
<b>teta</b>	HCl	5M	30°C	3,5 j <sup>83</sup>
	HCl	5M	90°C	4,5 min <sup>83</sup>
<b>CB-do2a</b>	HCl	5M	30°C	< 2 min <sup>83</sup>
	HCl	5M	90°C	< 3 min <sup>81</sup>
<b>CB-te2a</b>	HCl	5M	90°C	154 h <sup>85</sup>
	HCl	12M	90°C	1,6 h <sup>82</sup>

Tableau 9 : Inertie cinétique en milieu acide

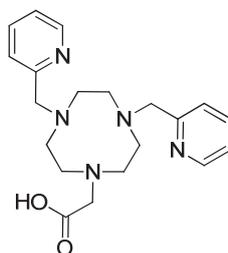
Le renforcement du macrocycle do2a n'améliore pas l'inertie du complexe. En effet, le complexe du CB-do2a n'est pas stable en milieu acide chlorhydrique 5 M, avec un temps de demi-vie inférieur à deux minutes à 30°C. Ce renforcement apporte une grande inertie des complexes en série cyclam. En effet, le composé possédant l'inertie cinétique de dissociation la plus élevée à ce jour est le complexe du CB-te2a. Il possède un temps de demi-vie de 154 heures en milieu acide chlorhydrique 5 M à 90°C et ce temps de demi-vie reste de 1,6 heures lorsque la concentration de l'acide est de 12 M.

Le complexe de cuivre (II) du nota possède des propriétés thermodynamiques intéressantes (**Tableau 9**). Il possède un  $\log K_{CuL}$  (21,63) comparable à celui du teta (21,60) et une très bonne capacité à complexer le cuivre ( $pCu(nota) = 17,61 > pCu(teta) = 15,9$ ). Les triazacyclononanes conservent la nature macrocyclique qui permet une complexation rapide et la petite taille de leur cavité impose une rigidification du système, ce qui est un critère favorable à la stabilité thermodynamique et à l'inertie. L'étude de ces petits macrocycles est donc une approche intéressante dans l'optique d'améliorer les propriétés physico-chimiques des complexes obtenus.

### 1.4 Triazacyclononane et TEP

Des radiopharmaceutiques, basés sur un motif nota greffé à une biomolécule, le NODAGA-c(RGDfK) et le NODAGA-LM3, ont montré une bonne inertie cinétique de leur complexe de  $^{64}\text{Cu}$  dans des études *in vivo* réalisées par H. R. Maecke pour des applications en imagerie TEP.<sup>86,87</sup> Le complexe du cuivre du NODAGA-LM3 présente une meilleure stabilité *in vivo* que son homologue CB-te2a-LM3.<sup>87</sup> Dans le même registre, le  $^{64}\text{Cu}$ -nota conjugué à la bombésine a montré une meilleure stabilité *in vivo* que son homologue  $^{64}\text{Cu}$ -dota.<sup>88</sup>

Ces résultats mettent en avant que l'utilisation de triazacyclononane comme macrocycle de base demeure une voie intéressante à explorer. D'autres dérivés du triazacyclononane trisubstitués ont fait l'objet d'études pour la complexation du cuivre (II) (**Figure 29**), en particulier le no1a2py fonctionnalisé par deux groupements picolyle et un bras acide acétique.<sup>89</sup> L'étude du ligand Hno1a2py, développée par L. Spiccia, a montré de bonnes propriétés de complexation du  $^{64}\text{Cu}$  : stabilité du complexe en présence de chélate compétitif (cyclam) ou d'enzyme SOD et une absence de dissociation *in vivo*.<sup>89</sup>



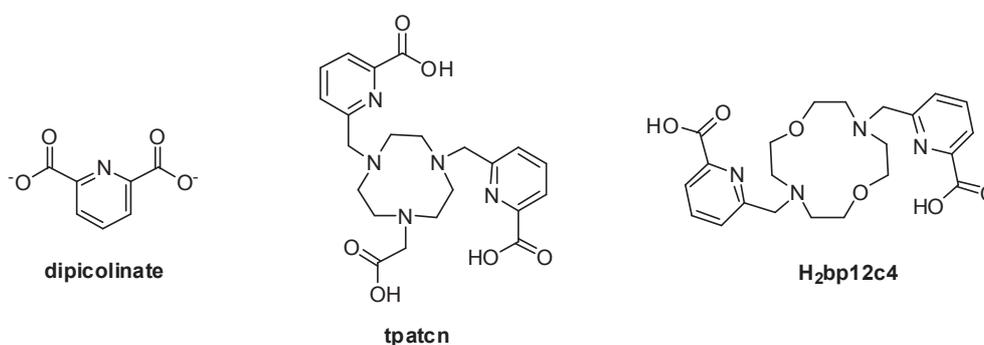
Hno1a2py

Figure 29 : Représentation du ligand Hno1a2py

Ces travaux montrent que la présence de groupements méthylpyridine sur le tacn apporte au complexe du ligand Hno1a2py des propriétés adéquates pour des applications en milieu biologique. Des études effectuées par d'autres équipes ont également mis en avant des propriétés intéressantes de ce groupement d'un point de vue biologique. H. Tsukube a par exemple montré que la présence de groupements méthylpyridine améliorerait le transport membranaire des complexes métalliques des polyamines cycliques *N*-substituées par ce groupement.<sup>90</sup> M. W. Brechbiel a, quant à lui, mis en avant une augmentation de la sélectivité du  $\text{Cu}^{2+}$  par rapport au  $\text{Zn}^{2+}$  du ligand tacphpyr, qui porte trois groupements méthylpyridine, en comparaison avec celles d'homologues cycliques fonctionnalisés par des fonctions acide carboxylique (**Figure 23**).<sup>62</sup>

Ces différentes données nous ont amenés à nous interroger sur la faisabilité de synthétiser des dérivés du tacn trisubstitués par des groupements méthylpyridine, susceptibles de répondre positivement aux caractéristiques essentielles d'un chélate constituant un radiopharmaceutique (présence d'un site d'ancrage, bonne stabilité thermodynamique et forte inertie cinétique du complexe de  $\text{Cu}^{2+}$ ). Nous nous sommes alors intéressés au groupement bifonctionnel picolinate, constitué d'un groupement méthylpyridine portant une fonction acide carboxylique sur le noyau pyridinique, dans l'optique d'utiliser cette fonction acide carboxylique comme site d'ancrage.

Les fonctions picolinate ont été initialement étudiées pour la complexation de lanthanides. J.-C. Buenzli a décrit en 2004 des complexes de terbium et d'euporium à partir de trois unités dipicolinate.<sup>91</sup> M. Mazzanti a greffé en 2003 des fonctions picolinate sur des motifs tacn pour des études de luminescence sur des complexes du gadolinium (**Figure 30**).<sup>92</sup>



**Figure 30** : Ligands fonctionnalisés par des groupements picolinate pour la complexation de lanthanides

En 2008, C. Platas-Iglésias a rapporté des complexes de lanthanide du H<sub>2</sub>bp12c4, éther couronne fonctionnalisé par deux fonctions picolinate, pour des applications en imagerie par fluorescence (**Figure 30**).<sup>93</sup> Le même ligand a conduit à des complexes stables de zinc (II),<sup>94</sup> ouvrant la voie à la complexation de cations de métaux de transition par l'intermédiaire de tels groupements. En 2012, C. Orvig a étudié une diamine fonctionnalisée par deux groupements picolinate, la dedpa, et sa bioconjugaison au peptide RGD pour la vectorisation de <sup>64</sup>Cu (**Figure 31**).<sup>95</sup> La même année, le laboratoire a synthétisé de nouveaux dérivés du cyclam et du cyclen fonctionnalisés par un bras picolinate (**Figure 31**).<sup>15</sup>

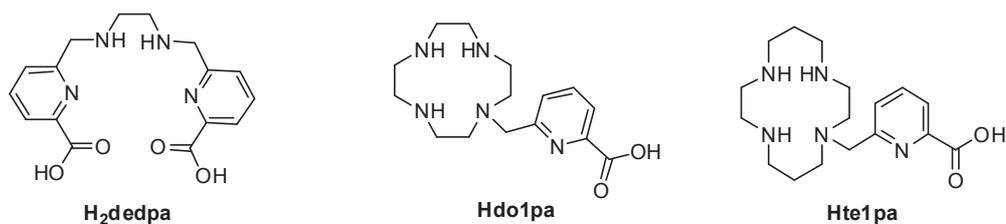


Figure 31 : te1pa et do1pa

Le Hdo1pa et le Hte1pa possèdent de bonnes propriétés de complexation vis-à-vis du cuivre. Les complexes obtenus sont stables thermodynamiquement et possèdent des constantes de métallation élevées, respectivement de 24,0 et 25,5, qui sont supérieures à celles de leurs homologues dota (22,2) et teta (21,6). Contrairement au complexe de cuivre du do1pa, celui du te1pa présente une bonne inertie cinétique avec un temps de demi-vie de 32 minutes en milieu acide chlorhydrique 1 M et de 144 minutes en milieu acide perchlorique 5 M (**Tableau 10**). De plus, l'introduction de groupements picolinate confère aux complexes un comportement électrochimique *quasi-réversible* avec des potentiels de réduction plus bas que ceux des dérivés décrits auparavant.

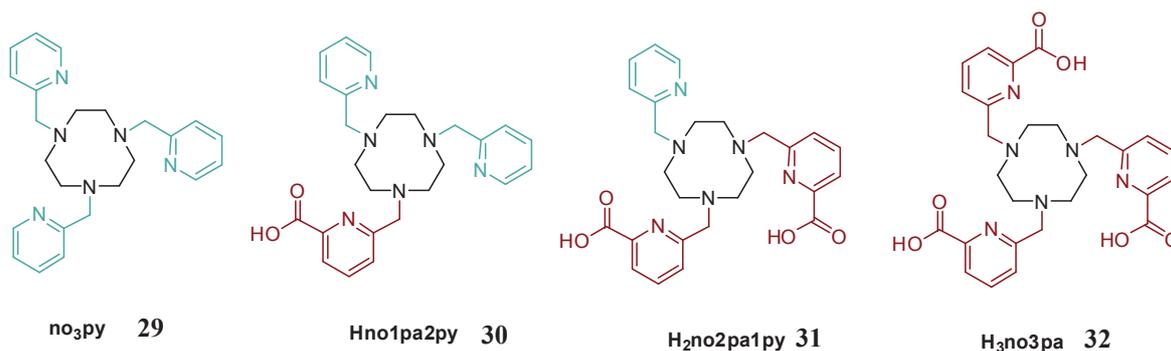
	<b>do1pa</b>	<b>te1pa</b>
<b>logK<sub>CuL</sub></b>	24,0	25,5
<b>Inertie cinétique</b>	HCl, 2 M, 25°C : 1,4 min	HCl, 1 M, 25°C : 32 min
	HClO <sub>4</sub> , 5 M, 25°C : 1,8 min	HClO <sub>4</sub> , 5 M, 25°C : 144 min
<b>Comportement électrochimique</b>	<i>quasi-réversible</i> , E <sub>red</sub> = -0,93 V	<i>quasi-réversible</i> , E <sub>red</sub> = -1,05 V

Tableau 10 : Propriétés de complexation du do1pa et du te1pa vis à vis du cuivre

Les caractéristiques physicochimiques et électrochimiques observées pour les complexes des ligands do1pa et te1pa nous ont motivés à introduire des groupements picolinate sur le tacn pour évaluer leur apport en termes de stabilités thermodynamique, électrochimique et d'inertie cinétique.

## 2 Résultats

La stratégie adoptée a été d'exploiter les propriétés apportées par les groupements méthylpyridine et celles apportées par les groupements picolinate. Afin de déterminer l'influence de ces groupements coordinants, nous avons synthétisé quatre dérivés du tacn (**Figure 32**), en variant le nombre de groupements méthylpyridine et de groupements picolinate.



**Figure 32 : Dérivés du triazacyclononane étudiés**

### 2.1 Synthèse des ligands

Les ligands Hno1pa2py (**30**) et H<sub>2</sub>no2pa1py (**31**), ont été synthétisés à partir des précurseurs (2-pyridinyl)tacn (**36**) et le bis(2-pyridinyl)tacn (**38**). Ces intermédiaires ont été obtenus par fonctionnalisation *via* une protection par une fonction orthoamide (**Schéma 29**) décrite par G. R. Weisman,<sup>39</sup> puis par L. Spiccia.<sup>41</sup>

La formation d'un orthoamide intermédiaire **33** est obtenu par réaction du tacn avec la *N*-diméthoxyméthyl-*N,N*-diméthylamine au reflux du toluène pendant deux heures. L'addition de chlorure de 2-méthylpyridine, préalablement déchlorhydraté par action d'une solution de soude, donne lieu à la formation du sel d'ammonium **34** correspondant, après agitation dans l'acétonitrile à température ambiante pendant une semaine. L'hydrolyse en milieu neutre, au reflux de l'eau pendant trois heures, conduit à l'intermédiaire **35** portant une fonction amine secondaire libre, un groupement 2-picolyle et une fonction formamide. L'hydrolyse en milieu acide chlorhydrique 6 M dans le méthanol au reflux pendant trois heures de cet intermédiaire conduit au composé **36**, le 2-pyridinyl-tacn, avec un rendement de global de 87 %.

Le composé **37**, tacn fonctionnalisé par deux groupements 2-picolyl et une fonction formamide, est obtenu par réaction de l'intermédiaire **35** avec un second équivalent de chlorure de 2-méthylpyridine dans l'acétonitrile à température ambiante en présence de carbonate de potassium pendant quatre jours. Celui-ci est ensuite hydrolysé en présence de HCl 6 M dans le méthanol au reflux pendant trois heures, pour donner le composé **38**, le bis-(2-pyridinyl)tacn, avec un rendement global de 60 % sur six étapes et après purification sur alumine neutre (**Schéma 28**).

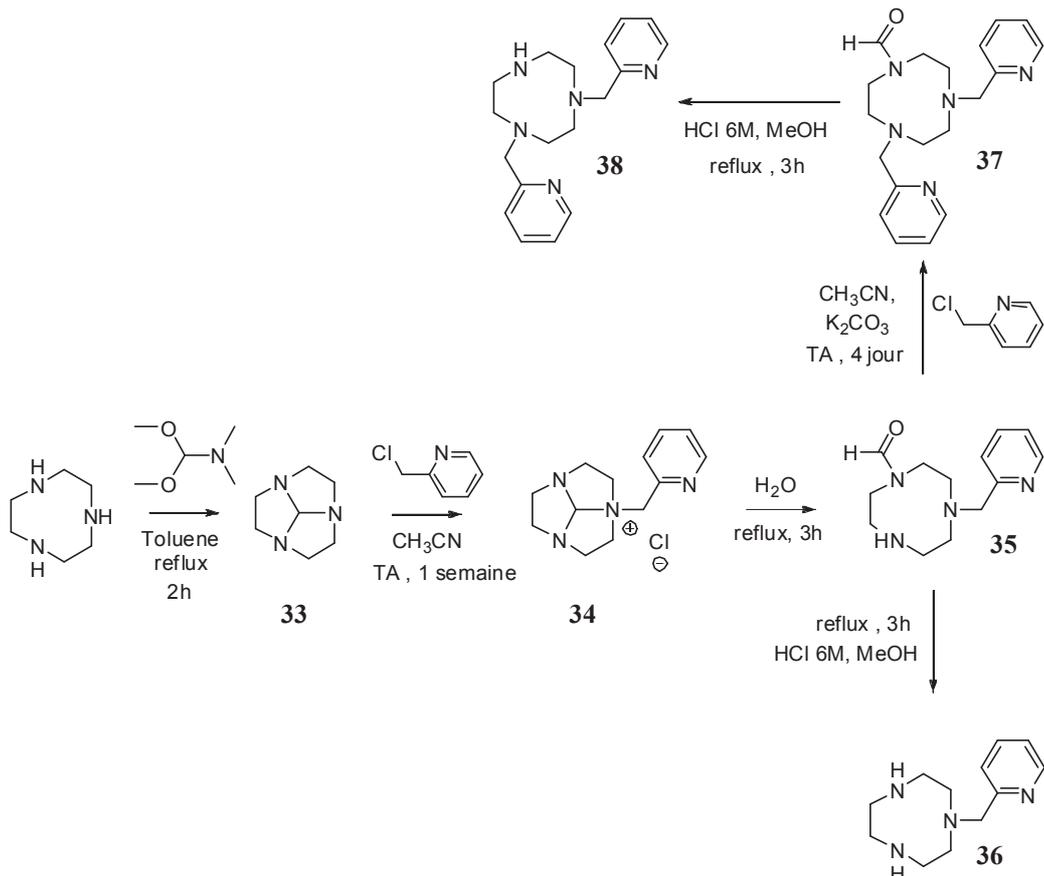


Schéma 28 : Synthèse des intermédiaires 36 et 38

Les intermédiaires **36** et **38** ont été fonctionnalisés par des groupements méthylpicolinate par réaction de substitution nucléophile dans l'acétonitrile en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 50°C pendant trois à quatre jours. Les ligands obtenus ont été purifiés par chromatographie sur alumine neutre (**Schéma 29**).

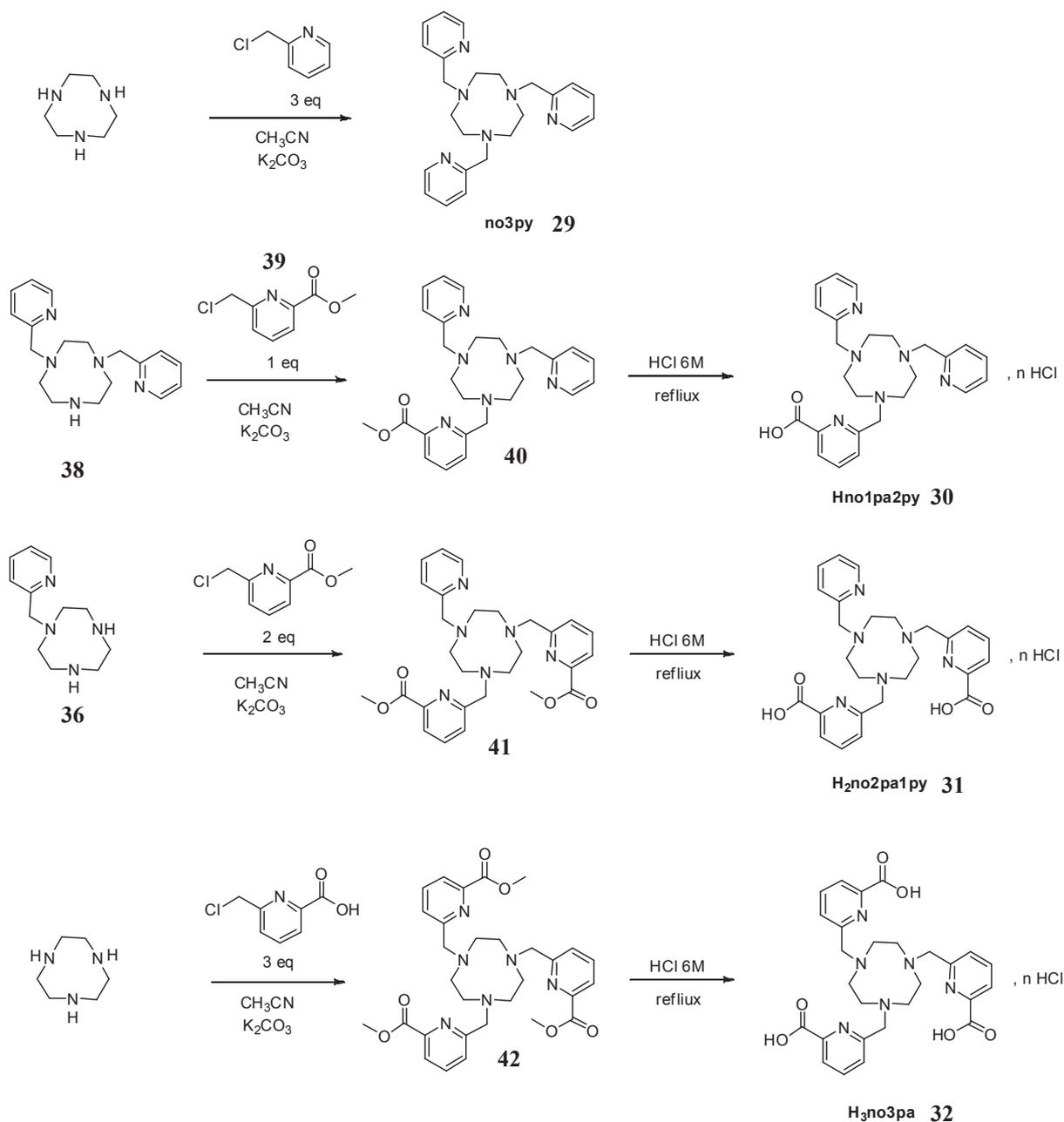


Schéma 29 : Synthèse des ligands étudiés

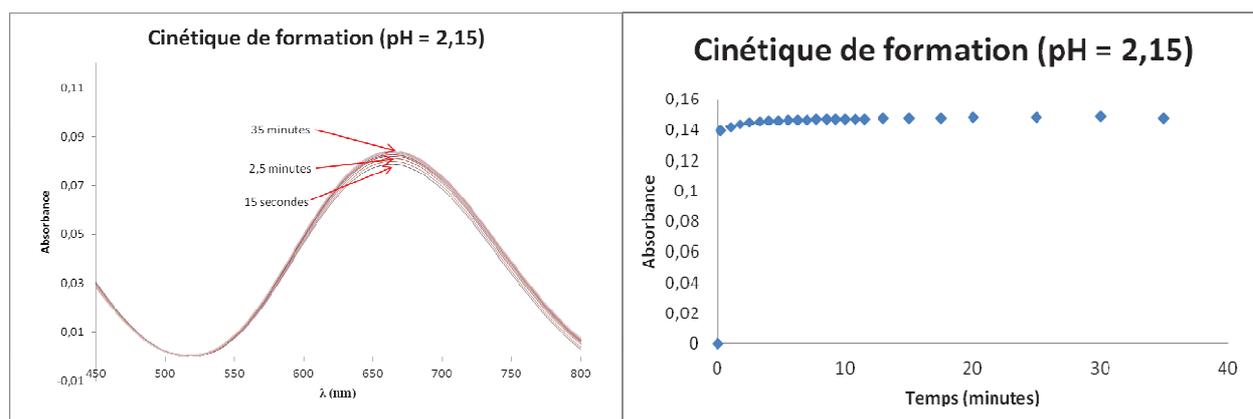
Les ligands no3py (**29**) et H<sub>3</sub>no3pa (**32**) ont été synthétisés par fonctionnalisation directe du tacn en présence de trois équivalents d'agent électrophile, le 2-chlorure de picolyle pour la fonctionnalisation du no3py et le chlorure de méthylpicolinate pour la fonctionnalisation du H<sub>3</sub>no3pa. Les fonctions ester méthylique des précurseurs du Hno1pa2py, du Hno2pa1py et du H<sub>3</sub>no3pa, respectivement **40**, **41** et **42**, ont été hydrolysées en milieu HCl 6 M au reflux pendant 48 heures pour conduire aux chlorures **30**, **31** et **32**. Les différents composés ont été caractérisés par RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et spectroscopie de masse.

## 2.2 Synthèse et caractérisation des complexes de cuivre

L'étude des complexes a en partie été réalisée dans l'équipe du Professeur Rita Delgado à Lisbonne au Portugal, dans laquelle j'ai eu l'opportunité de travailler pendant deux mois durant mon doctorat.

### 2.2.1 Vitesse de formation

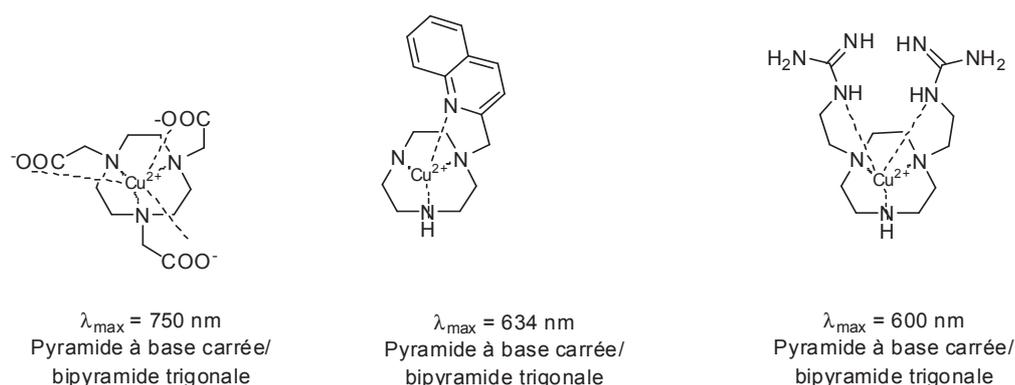
La vitesse de formation du complexe doit être rapide afin d'optimiser le temps de demi-vie du métal radioactif. Ceci est le cas de nos complexes, dont la complexation instantanée a été observée par UV-visible, comme le montre le suivi d'absorbance du composé Hno1pa2py (**Figure 33**).



**Figure 33 : Cinétique de formation du complexe à pH 2,15 ; [Hno1pa2py] = [Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] = 2.10<sup>-3</sup> M**

Les différents complexes ont été caractérisés par UV-visible. Cette méthode spectroscopique permet d'observer les transitions électroniques d-d. Les complexes de cuivre présentent une bande large de faible intensité entre 500 et 1100 nm. Le paramètre  $\lambda_{\max}$  est caractéristique de la géométrie du complexe et est directement corrélé au champ de ligand autour du métal.

En 1982, K. Weighardt a décrit une géométrie bipyramide trigonale distordue pour le complexe de cuivre du nota, qui possède un  $\lambda_{\max}$  de 750 nm.<sup>75</sup> En 2011, A. Bencini a décrit un complexe de cuivre du tacn fonctionnalisé par un groupement 2-quinoléine dont le maximum d'absorption est de 634 nm.<sup>96</sup> Le centre métallique tétracoordiné de coordinance N4, possède une géométrie intermédiaire entre une pyramide à base carrée et une bipyramide trigonale. La même année, L. Tjioé a rapporté un complexe de géométrie similaire où le tacn est fonctionnalisé par deux groupements guanidine et le cuivre pentacoordiné de coordinance N5 présente un  $\lambda_{\max}$  de 600 nm (**Figure 34**).<sup>97</sup>



**Figure 34** :  $\lambda_{\max}$  et géométrie de différents complexes du cuivre dérivés du tacn

Les complexes de cuivre du tacn d'environnement N4 ou N5 possèdent une géométrie intermédiaire entre une pyramide à base carrée et une bipyramide trigonale et présentent un maximum d'absorption entre 600 et 650 nm. Dans le cas du nota, la coordinance N6 et la force du champ de ligand imposée par la participation de fonctions carboxylate dans la coordination favorisent une géométrie bipyramide trigonale et provoquent un déplacement bathochrome (vers les plus grandes longueurs d'onde).

Les spectres UV-visible des différents complexes de cuivre ont été enregistrés à pH neutre et à pH acide (**Tableau 11**).

pH	no3py	Hno1pa2py	H <sub>2</sub> no2pa1py	H <sub>3</sub> no3pa
neutre	683	652	670	678
acide	615	615	650	665

**Tableau 11** : Valeurs des absorbances en nm des différents complexes à pH neutre et acide pour des solutions de ligands de concentration de l'ordre de 4 mM

Les différents complexes présentent une bande large dans la région visible caractéristique des transitions d-d du cuivre (II). Les longueurs d'ondes observées sont en accord avec la géométrie des complexes du cuivre des dérivés du tacn décrits dans la littérature. La valeur élevée du maximum d'absorption, de 652 à 683 nm à pH neutre, montre que cette géométrie se rapproche d'une bipyramide trigonale. Lors de l'abaissement du pH par l'intermédiaire d'acide chlorhydrique, le maximum est légèrement déplacé vers le bleu. Ce déplacement hypsochrome est provoqué par un abaissement du champ de ligand. Celui-ci peut être induit par la décooordination d'un des bras fonctionnalisant ou par le remplacement de ce bras coordinant par un ion chlorure provenant de HCl, dont le champ de ligand est plus faible.

### 2.2.2 Constantes thermodynamiques

#### a) Protonation

Les propriétés acido-basiques des quatre composés **29**, **30**, **31** et **32** ont été étudiées en solution aqueuse et les constantes de protonation ont été déterminées par potentiométrie. Ces composés possèdent six à neuf sites protonables. Ces centres basiques correspondent aux trois fonctions amines tertiaires de l'unité tacn, aux atomes d'azote des noyaux aromatiques et aux atomes d'oxygène des fonctions carboxylate.

Seules quatre à six constantes de protonation ont été déterminées avec précision et sont répertoriées **tableau 12**. Les dérivés du tacn possèdent une faible basicité globale, allant de  $\sum \log K = 21,16$  pour le Hno1pa2py à  $\sum \log K = 27,05$  pour le H<sub>3</sub>no3pa. En effet, ils ne disposent que d'une seule forte constante de protonation, qui correspond à la protonation d'une des amines du macrocycle. La première constante de protonation est plus élevée dans le cas du H<sub>3</sub>nota porteur de trois fonctions acide carboxylique ( $\log K = 11,41$ ), que dans le cas du no3py, fonctionnalisé par trois groupements méthylpyridine ( $\log K = 11,07$ ). Dans le cas des dérivés portant des fonctions picolinate, cette constante est inférieure ( $10,51 < \log K < 11,10$ ). Pour ces quatre composés, la seconde constante de protonation est relativement faible, de l'ordre de 5, en raison de la répulsion électrostatique que génère la protonation de deux amines du tacn, qui est un macrocycle possédant une petite cavité. Les autres constantes correspondent à la protonation des atomes d'azote des bras fonctionnalisants.

Equilibres de réactions	tacn <sup>a,98</sup>	H <sub>3</sub> nota <sup>a</sup>	no3py <sup>b</sup>	Hno1pa2py	H <sub>2</sub> no2pa1py <sup>b</sup>	H <sub>3</sub> no3pa <sup>b</sup>	logβ						
L + H <sup>+</sup> ⇌ HL	10,42	11,41; <sup>99</sup> 11,73 <sup>d,72</sup>	11,07(2)	10,61(2)	11,10(1)	10,72(0,7)							
L + 2 H <sup>+</sup> ⇌ H <sub>2</sub> L	17,30	17,15; <sup>99</sup> 17,47 <sup>72</sup>	16,14(3)	15,86(5)	16,63(3)	16,34(1)							
L + 3 H <sup>+</sup> ⇌ H <sub>3</sub> L	< 18,3	20,31; <sup>99</sup> 20,63 <sup>72</sup>	19,69(3)	19,55(5)	20,85(3)	20,08(1)							
L + 4 H <sup>+</sup> ⇌ H <sub>4</sub> L	-	22,02; <sup>99</sup> 22,59 <sup>72</sup>	21,47(4)	21,16(9)	23,63(3)	23,10(1)							
L + 5 H <sup>+</sup> ⇌ H <sub>5</sub> L	-	-	-	-	25,42(5)	25,19(3)							
L + 6 H <sup>+</sup> ⇌ H <sub>6</sub> L	-	-	-	-	-	27,05(6)							
logK													
L + H <sup>+</sup> ⇌ HL	10.42	11,41; <sup>99</sup> 11,73 <sup>72</sup>	11,07	10,61	11,10	10,72							
HL + H <sup>+</sup> ⇌ H <sub>2</sub> L	6.88	5,74 <sup>99,72</sup>	5,07	5,25	5,53	5,62							
H <sub>2</sub> L + H <sup>+</sup> ⇌ H <sub>3</sub> L	< 1	3,16 <sup>99,72</sup>	3,55	3,69	4,22	3,85							
H <sub>3</sub> L + H <sup>+</sup> ⇌ H <sub>4</sub> L	-	1,71; <sup>99</sup> 1,96 <sup>72</sup>	1,78	1,61	2,78	2,81							
H <sub>4</sub> L + H <sup>+</sup> ⇌ H <sub>5</sub> L	-	-	-	-	1,79	2,51							
H <sub>5</sub> L + H <sup>+</sup> ⇌ H <sub>6</sub> L	-	-	-	-	-	1,86							

Les valeurs entre parenthèses correspondent à la déviation standard sur le dernier chiffre significatif, <sup>a</sup> I = 0.1 M NaNO<sub>3</sub>; <sup>b</sup> I = 0.1 M KNO<sub>3</sub>

**Tableau 12 : Constantes de protonation et Ka**

Les diagrammes de spéciation (**Figure 35**), montrent que différentes espèces multiprotonées, coexistent sur la gamme de pH étudiée. Cependant, seules les espèces monoprotées sont présentes en solution à pH physiologique. La répartition des espèces en solution montre que le ligand no3py existe sous forme LH sur une gamme de pH plus étendue que celles des trois autres composés.

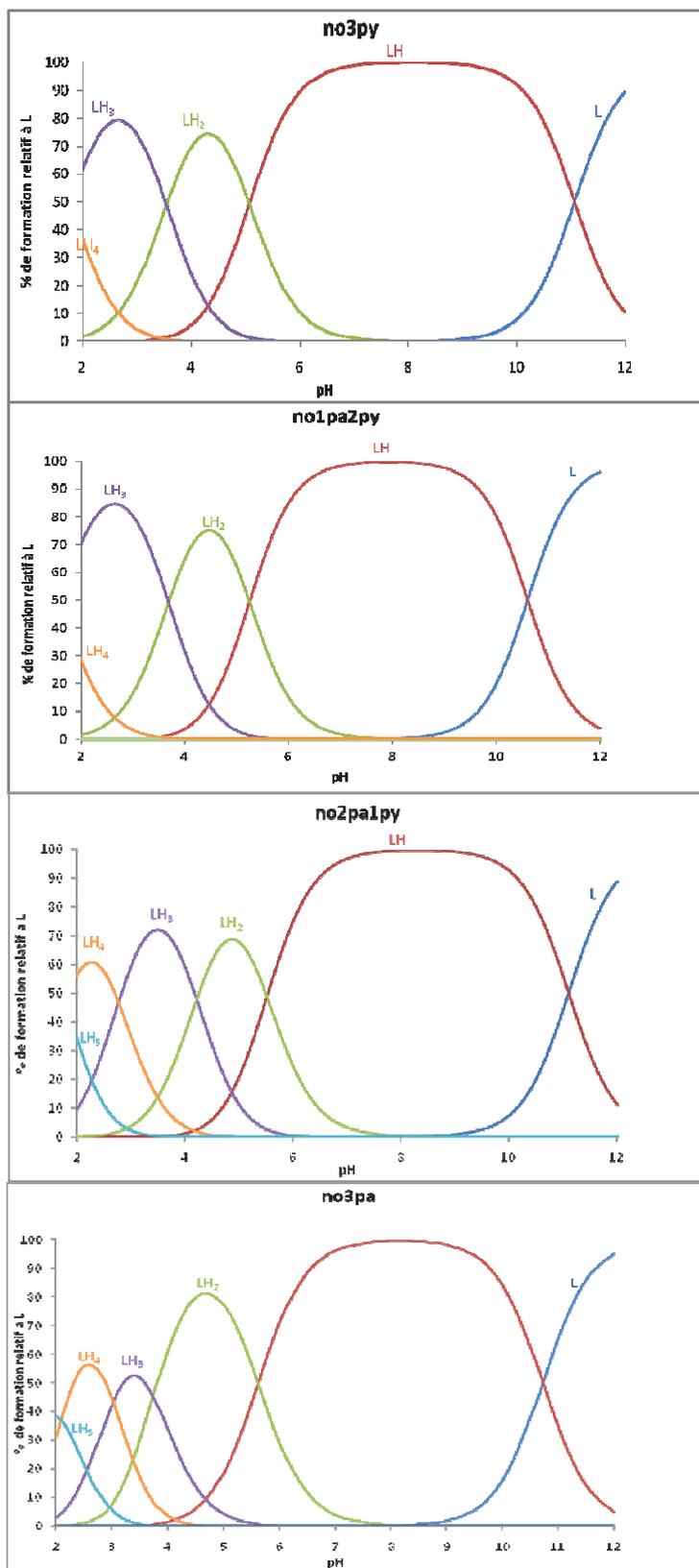


Figure 35 : Diagrammes de spéciation des espèces protonées pour une concentration initiale de ligand égale à 2 mM

b) Complexation

Les constantes de stabilité des complexes formés par les ligands no3py, Hno1pa2py, H<sub>2</sub>no2pa1py et H<sub>3</sub>no3pa avec les cations Cu<sup>2+</sup> et Zn<sup>2+</sup> ont été déterminées par titrages potentiométriques à T = 298,2 K et en solution aqueuse de KNO<sub>3</sub> à 0,10 M (**Tableaux 13**). La totalité des équilibres déterminés faisant apparaître les hydroxydes et les espèces polynucléaires est répertoriée en annexe (**Annexe 2**). D'une façon générale, la décroissance significative de la quantité de métal libre en solution permet une mesure directe de la constante de métallation. Ceci n'est cependant pas le cas des complexes de Cu<sup>2+</sup> du Hno1pa2py et du no3py, dont la formation est totale à faible pH. Pour parer ce problème, ces constantes ont été déterminées par compétition pour le Hno1pa2py et le no3py, respectivement en présence de H<sub>4</sub>edta et de cyclam pour lesquels des valeurs de constantes ont été déterminées dans les mêmes conditions expérimentales.<sup>82</sup>

La constante de métallation du cuivre (II) met en avant un gain de stabilité lorsque le tacn est fonctionnalisé, et plus particulièrement avec des groupements 2-picolyle. La constante correspondant au no3py, logK<sub>CuL</sub> = 25,60, est bien supérieure à celle du H<sub>3</sub>nota (21,63), elle-même supérieure à la constante de métallation du tacn (15,52). Le Hno1pa2py, qui porte un seul groupement picolinate, possède une constante de métallation de 20,96 qui reste élevée, mais qui est bien inférieure à la constante du no3py (25,60). L'introduction de groupements picolinate supplémentaires engendre une chute de la stabilité avec des constantes de 17,43 pour le H<sub>2</sub>no2pa1py et de 16,35 pour le H<sub>3</sub>no3pa. Sur la série étudiée, la présence de groupements picolinate diminue la stabilité thermodynamique du complexe obtenu, en effet pK(no3py) > pK(Hno1pa2py) > pK(H<sub>2</sub>no2pa1py) > pK(H<sub>3</sub>no3pa).

Les constantes de métallation en présence de zinc mettent en évidence la formation de complexes stables (**Tableau 13**). Les constantes de métallation des composés no3py et du Hno1pa2py avec le zinc, respectivement 17,25 et 16,49, sont inférieures à celles des complexes de cuivre, respectivement 25,60 et 20,96. Pour les composés H<sub>2</sub>no2pa1py et H<sub>3</sub>no3pa, ces constantes sont du même ordre de grandeur dans le cas du zinc, respectivement 17,78 et 16,24, que dans le cas du cuivre, respectivement 17,43 et 16,57. Les composés H<sub>2</sub>no2pa1py et H<sub>3</sub>no3pa sont donc moins sélectifs du cuivre en présence de zinc que ne le sont le no3py et le Hno1pa2py.

La constante de formation du complexe CuLH est de l'ordre de 2,13 et 2,71 pour le no3py et le Hno1pa2py et de 4,03 et 3,92 pour le H<sub>2</sub>no2pa1py et le H<sub>3</sub>no3pa (**Tableau 13**). Cette tendance est identique pour les complexes de zinc. La présence de fonctions picolinate favorise donc la protonation du complexe. La totalité des équilibres déterminés faisant apparaître les hydroxydes et les espèces polynucléaires est répertoriée en annexe (**Annexe 3**).

Equilibres de réactions	Tacn c,98,100	H <sub>3</sub> nota b,72,100	no3py b,c	Hno1pa2py a,c	H <sub>2</sub> no2pa1py c	H <sub>3</sub> no3pa <sup>c</sup>
<b>log β<sub>ML<sub>2</sub>H<sub>h</sub></sub></b>						
Cu <sup>2+</sup> + L ⇌ CuL	15,52, <sup>98</sup> 15,4 <sup>100</sup>	21,63 <sup>72</sup>	25,60(1)	20,96(5)	17,43(5)	16,57(2)
Cu <sup>2+</sup> + L + H <sup>+</sup> ⇌ CuLH	-	24,37 <sup>72</sup>	27,73(1)	23,67(3)	21,46(4)	20,49(1)
Zn <sup>2+</sup> + L ⇌ ZnL	11,62, <sup>98</sup> 11,3 <sup>100</sup>	18,30 <sup>100</sup>	17,25(4)	16,49(6)	17,78(6)	16,24(2)
Zn <sup>2+</sup> + L + H <sup>+</sup> ⇌ ZnLH	-	-	19,16(9)	19,00(1)	21,53(5)	20,00(0,6)
<b>log K<sub>ML/Hh</sub></b>						
CuL + H <sup>+</sup> ⇌ CuLH	-	2,74 <sup>72</sup>	2,13	2,71	4,03	3,92
ZnL + H <sup>+</sup> ⇌ ZnLH	-	-	1,94	2,51	4,35	3,76

Les valeurs entre parenthèses correspondent à la déviation standard sur le dernier chiffre significatif ; <sup>a</sup> Les valeurs de  $K_{ML}$  ont été déterminées par compétition avec H<sub>4</sub>edta par titration en milieu Hno1pa2py:Cu<sup>2+</sup>:H 1:1:1 ; <sup>b</sup> Les valeurs de  $K_{ML}$  ont été déterminées par compétition avec H<sub>4</sub>cyclam par titration en milieu no3py:Cu<sup>2+</sup>:H 1:1:1 ; <sup>c</sup> I = 0.1 M NaNO<sub>3</sub>

**Tableau 13 : Constantes thermodynamiques globales et partielles en présence de cuivre (II) et de zinc (II)**

Les diagrammes de spéciation des différents complexes du cuivre (II) montrent une forte prédominance de l'espèce CuL sur une large gamme de pH (**Figure 36**). La gamme de pH correspondant à l'espèce CuL est respectivement de 2,2 < pH < 11,5 et 4,0 < pH < 11,0 pour les complexes [Cu(no3py)] et [Cu(no3pa)]. Dans le cas du H<sub>2</sub>no2pa1py et du no3pa, des espèces Cu<sub>3</sub>L<sub>2</sub> sont observées en faible quantité pour des pH inférieurs à 5. Pour chacun de ces ligands, le complexe CuL reste l'espèce majoritaire à pH physiologique pour un ratio Cu:L / 1:1. Ces diagrammes montrent également qu'aucun cation Cu<sup>2+</sup> n'est libre en solution dans le cas du no3py et du Hno1pa2py. Lorsque le nombre de groupements picolinate augmente, comme dans le cas du H<sub>2</sub>no2pa1py et du H<sub>3</sub>no3pa, la quantité de cuivre libre reste inférieure à 25 % même à pH inférieur à 3. Les complexes de zinc sont présents sous forme ZnL de façon majoritaire à pH physiologique et sur une large gamme de pH (**Figure 37**). De plus, le cation métallique Zn<sup>2+</sup> n'est observé qu'en faible quantité et seulement pour un pH inférieur à 4.

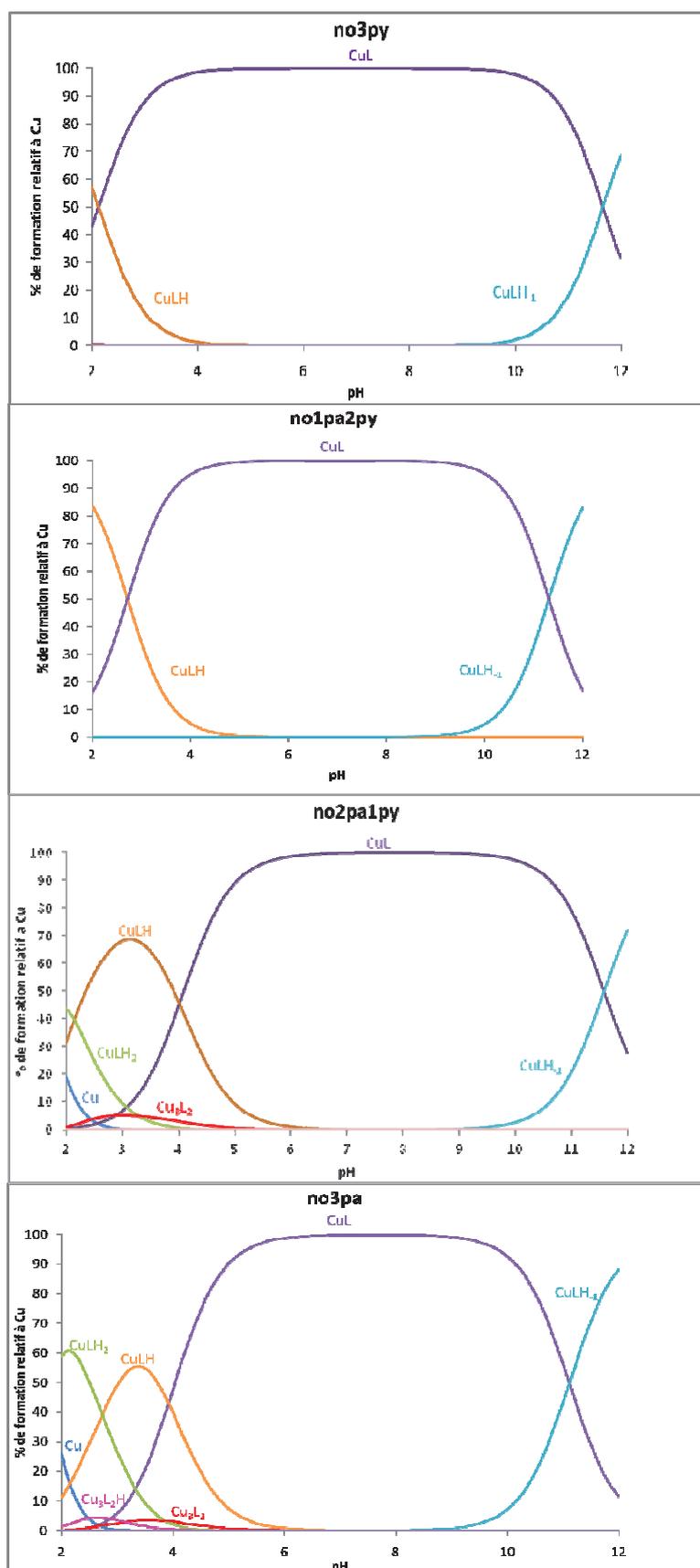


Figure 36 : Diagrammes de spéciation des complexes du cuivre (II) pour des concentrations initiales en ligand et en métal de 2 mM

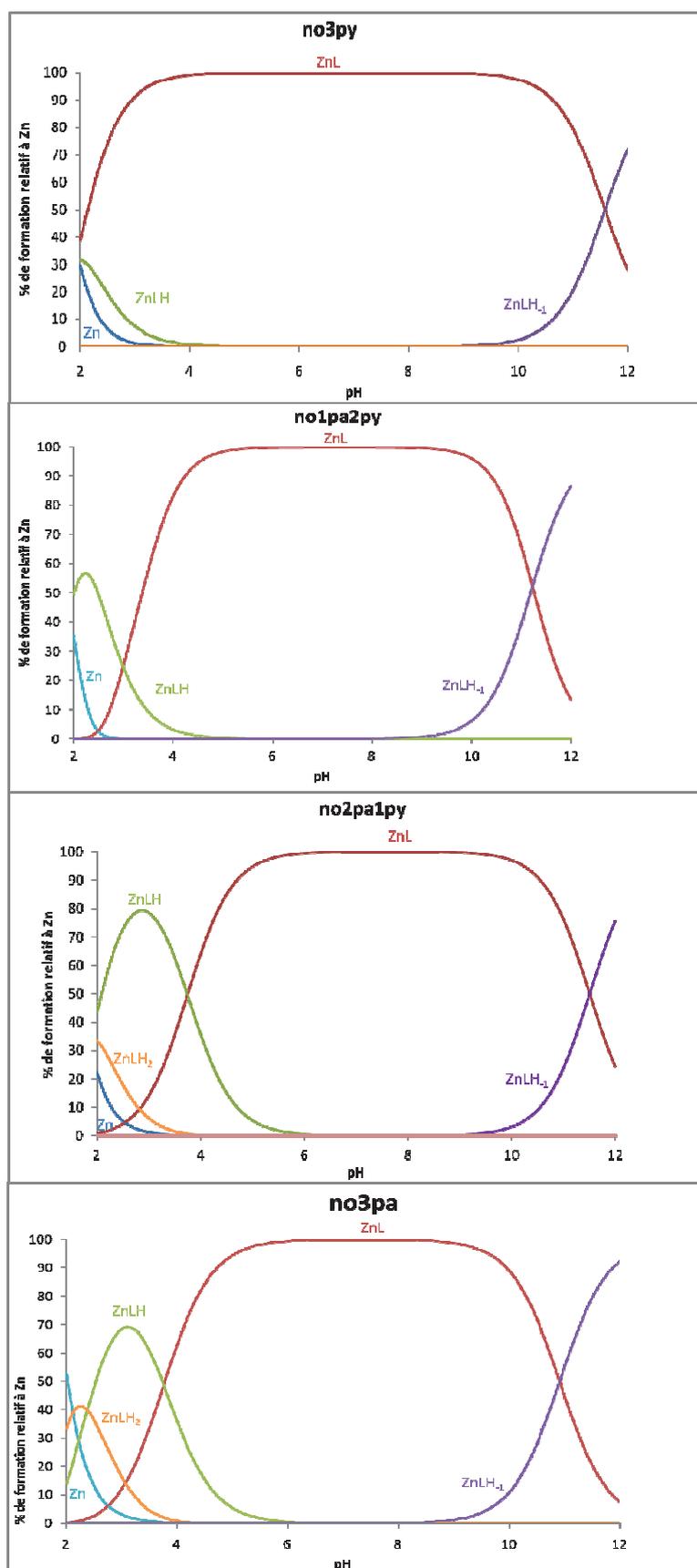


Figure 37 : Diagrammes de spéciation des complexes de zinc (II) pour des concentrations initiales en ligand et en métal de 2 mM

Les diagrammes de spéciation des complexes de cuivre et de zinc montrent donc la présence majoritaire de l'espèce ML à pH physiologique et sur une large gamme de pH. La gamme se réduit cependant à mesure que le nombre de groupements picolinate augmente.

### 2.2.3 Sélectivité

Le peu de différence entre les constantes de stabilité des complexes ZnL et CuL des ligands H<sub>2</sub>no2pa1py et H<sub>3</sub>no3pa ont montré que ces deux composés étaient peu sélectifs du cuivre par rapport au zinc. Afin de déterminer le pouvoir complexant d'un ligand vis-à-vis d'un cation donné et de comparer la sélectivité de différents ligands, il est possible de calculer la valeur du pM. Le pM correspondant à la capacité d'un ligand à complexer un métal donné, la sélectivité d'un ligand peut donc être déterminée par différence entre les pM de chacun des cations métalliques pour le ligand en question. Le pM est calculé avec le programme HYSS, à partir de la quantité de cuivre libre à pH 7,4 en présence d'un excès de ligand, [L] = 2.10<sup>-5</sup> M, et avec [M<sup>2+</sup>]<sub>tot</sub> = 1.10<sup>-5</sup> M. Une plus grande différence entre deux pM traduit une meilleure sélectivité.

Le ligand Hno1pa2py possède une bonne sélectivité pour le cuivre, avec une différence de 4,47 entre les pM des deux complexes CuL et ZnL. Cette valeur est bien supérieure à celle du nota, dont la différence entre les deux pM est de 3,33. Il apparaît cependant que le no3py possède la meilleure sélectivité avec une valeur de 6,75. Les composés H<sub>2</sub>no2pa1py et H<sub>3</sub>no3pa ne montrent quant à eux aucune sélectivité (**Tableau 14**).

	tacn	H <sub>3</sub> nota	no3py	Hno1pa2py	H <sub>2</sub> no2pa1py	H <sub>3</sub> no3pa
pCu	14,24	17,61	20,33	17,75	13,73	13,24
pZn	8,17	14,28	13,58	13,28	14,07	12,91
pCu – pZn	6,07	3,33	6,75	4,47	-0,34	0,33

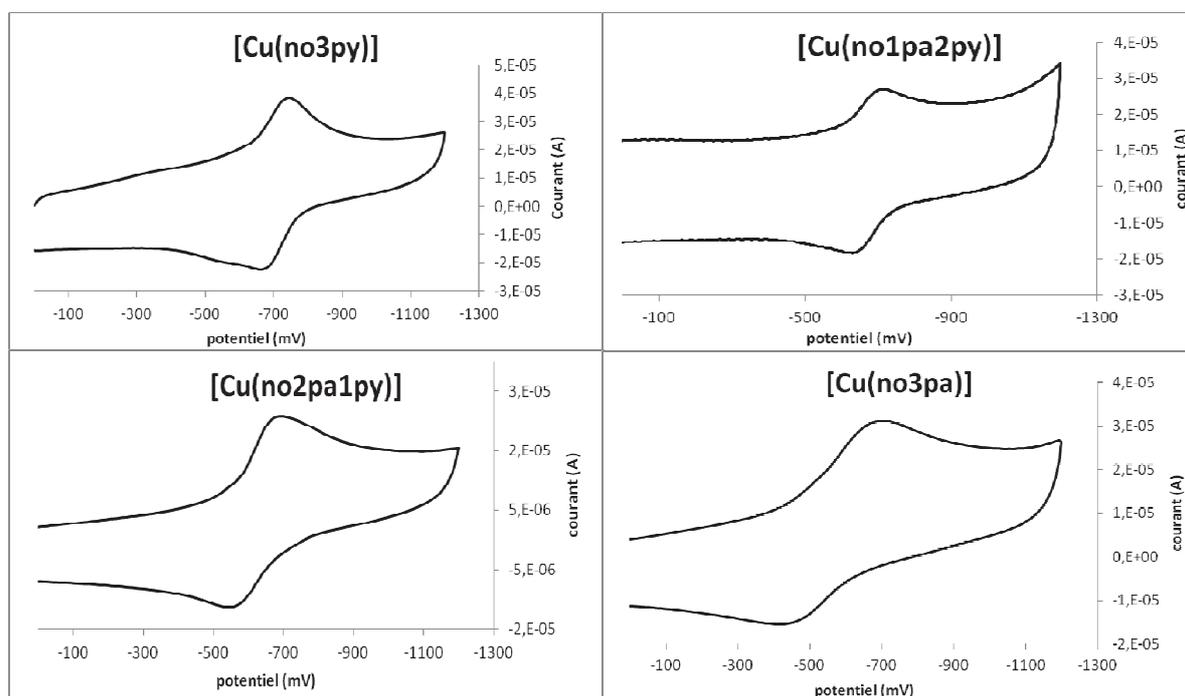
**Tableau 14 : pM et sélectivité des différents ligands déterminés à pH 7,4 par le programme Hyss ([M] = 1.10<sup>-5</sup> M, [L] = 2.10<sup>-5</sup> M)**

Il ressort de ces calculs que l'augmentation du nombre de groupements picolinate améliore l'affinité du ligand pour le zinc et diminue la sélectivité en faveur du cuivre :  $\Delta pM(\text{no3py}) > \Delta pM(\text{Hno1pa2py}) > \Delta pM(\text{H}_2\text{no2pa1py}) > \Delta pM(\text{H}_3\text{no3pa})$ .

## 2.2.4 Inertie

### a) Milieu oxydo-réducteur

La dissociation du complexe de cuivre peut être provoquée par réduction du  $\text{Cu}^{2+}$  en  $\text{Cu}^+$  par diverses métalloenzymes, présentées en partie bibliographique. Le comportement électrochimique des différents complexes à pH neutre a donc été étudié par voltammétrie cyclique en solution aqueuse (**Figure 38**).



**Figure 38 :** Voltammétries cycliques des différents complexes en solution aqueuses NaOAc à pH neutre vs Ag/AgCl, enregistrées à une vitesse de balayage de  $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$

Les complexes des ligands  $\text{H}_2\text{no2pa1py}$  et  $\text{H}_3\text{no3pa}$  présentent des comportements électrochimiques irréversibles (**Tableau 15**). Des systèmes *quasi*-réversibles ont été observés dans le cas des complexes du  $\text{no3py}$  et du  $\text{Hno1pa2py}$ . Les complexes de ces deux ligands possèdent respectivement des différences de potentiels de  $\Delta E_p = 78 \text{ mV}$  ( $E_{pc} = -714 \text{ mV}$ ,  $E_{pa} = -636 \text{ mV}$ ) et  $\Delta E_p = 84 \text{ mV}$  ( $E_{pc} = -745 \text{ mV}$ ,  $E_{pa} = -661 \text{ mV}$ ). Plus le nombre de groupements picolinate augmente, moins le potentiel de réduction du Cu (II) est négatif et s'approche de la zone de potentiel accessible aux oxydo-réductases ( $-0,33 \text{ V}$  pour les SOD).

	no3py	Hno1pa2py	H <sub>2</sub> no2pa1py	H <sub>3</sub> no3pa
réversibilité	<i>quasi</i> -réversible	<i>quasi</i> -réversible	irréversible	irréversible
E <sub>pc</sub> (mV)	-742	-714	-692	-694
i <sub>pc</sub> (A)	1,660.10 <sup>-5</sup>	1,465.10 <sup>-5</sup>	1,644.10 <sup>-5</sup>	1,770.10 <sup>-5</sup>
E <sub>pa</sub> mV)	-660	-636	-532	-454
i <sub>pa</sub> (A)	1,906.10 <sup>-5</sup>	1,368.10 <sup>-5</sup>	1,220.10 <sup>-5</sup>	7,963.10 <sup>-6</sup>
ΔE <sub>p</sub> (mV)	82	78	160	240

Tableau 15 : Comportement électrochimique des différents complexes

Ces résultats sont en contraste avec l'irréversibilité lors de la réduction observée pour les complexes du H<sub>3</sub>nota, du cyclen, du cyclam et du H<sub>2</sub>cb-do2a (Tableau 10). Ils confortent en revanche les résultats obtenus avec les complexes des ligands Hdo1pa et Hte1pa, porteurs d'un seul groupement picolinate et qui présentent des réductions *quasi*-réversibles. Ces résultats montrent également que les complexes de cuivre (I) du no3py et du Hno1pa2py générés lors de la réduction sont stables sur l'échelle de temps de la voltammétrie cyclique. Ceci démontre la capacité de ces ligands à complexer le cuivre (I) et à éviter la démétallation lors de la réduction de l'ion métallique.

#### b) Milieu acide

L'inertie cinétique des différents complexes a été étudiée en milieu acide chlorhydrique 3 M à 90°C et 5 M à 25°C (Tableau 18) par suivi spectroscopique UV-visible. Ces études ont montré que le complexe [Cu(no3py)] possède un temps de demi-vie élevé de 34 heures en milieu HCl 3 M à 90°C. Ce temps diminue pour le complexe [Cu(no1pa2py)], mais reste tout de même important par rapport aux données rapportées dans la littérature (Tableau 9), avec une valeur de 204 minutes.

t <sub>1/2</sub>	[Cu(no3py)]	[Cu(no1pa2py)]	[Cu(no2pa1py)]	[Cu(no3pa)]
HCl 3M 90°C	34 heures	204 min	Isomère stable	isomère stable
HCl 5M 25°C	< 3 min	< 3 min	< 3 min	< 3min

Tableau 16 : Temps de demi-vie des différents complexes en milieu HCl

L'apport de groupements picolinate supplémentaire modifie le comportement du complexe. Pour les complexes  $[\text{Cu}(\text{no}2\text{pa}1\text{py})]$  et  $[\text{Cu}(\text{no}3\text{pa})]$ , une modification de la coordination du cuivre a été observée par spectroscopie UV-visible à  $90^\circ\text{C}$  en milieu  $\text{HCl}$  3 M (**Figure 39**). La courbe bleue correspond au complexe  $[\text{Cu}(\text{no}2\text{pa}1\text{py})]$  sans ajout d'acide. En milieu  $\text{HCl}$  3 M à  $25^\circ\text{C}$ , un léger déplacement du maximum d'absorbance de la longueur d'onde est observé. L'absorbance des différentes courbes augmente puis se stabilise au cours du temps. Après incubation à  $90^\circ\text{C}$ , l'absorption du complexe diminue de façon plus significative et le maximum de longueur d'onde est déplacé vers le rouge en milieu  $\text{HCl}$  3 M. L'absorbance des différentes courbes augmente puis se stabilise au cours du temps, alors que la dissociation d'un complexe provoque en temps normal une diminution de l'absorbance. De plus, après retour à  $25^\circ\text{C}$ , la mesure effectuée (courbe rouge) montre un retour au complexe observé en milieu  $\text{HCl}$  3 M à  $25^\circ\text{C}$ .

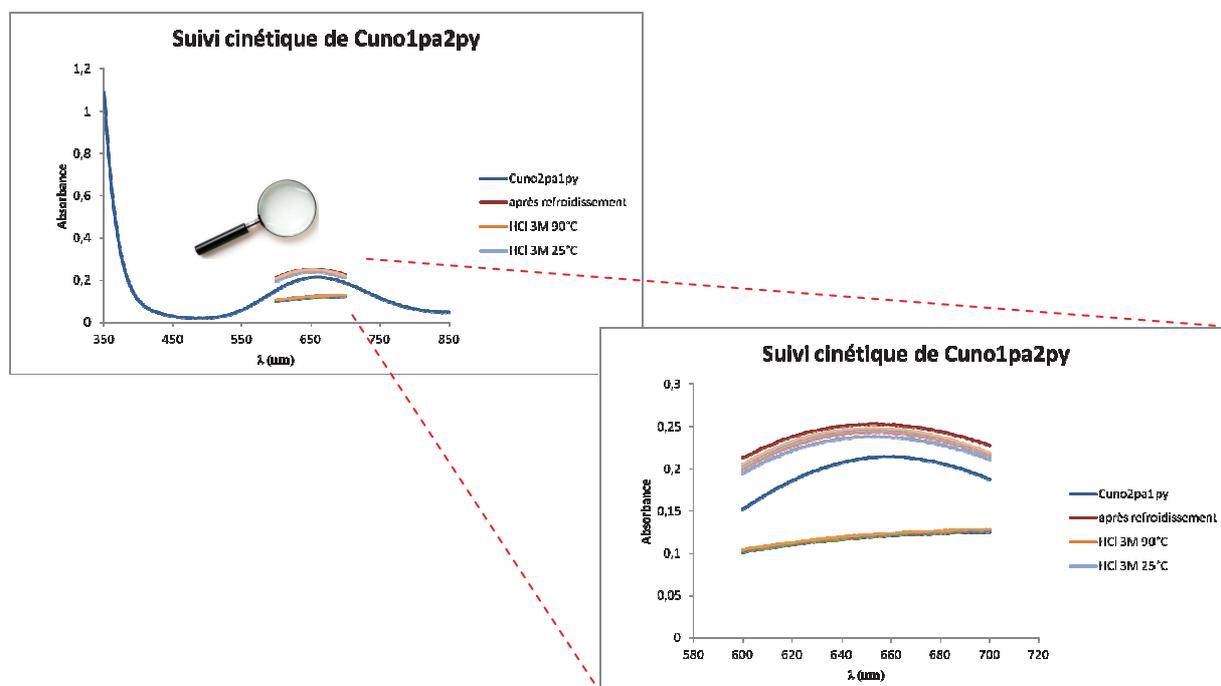


Figure 39 : Isomérisation du complexe  $[\text{Cu}(\text{no}2\text{pa}1\text{py})]$  en milieu  $\text{HCl}$

Cette dernière observation démontre qu'il n'y a pas dissociation du complexe, mais un changement d'environnement autour du centre métallique. Cette modification d'environnement est réversible et est provoquée par un changement de température. Ce phénomène peut être attribué à la décoordination d'un ou plusieurs bras fonctionnels et/ou à l'insertion d'un ion chlorure dans la sphère de coordination du métal. Cette hypothèse est appuyée par les observations faites en UV-visible, montrant un abaissement de  $\lambda_{\text{max}}$  en milieu acide chlorhydrique. Les complexes secondaires obtenus n'ont pas été identifiés.

Du fait de la réorganisation du complexe à pH acide et à haute température, les temps de demi-vie des complexes [Cu(no2pa1py)] et [Cu(no3pa)] n'ont pas été déterminés. Cependant, aucune dissociation n'a été observée à partir des complexes secondaires générés. La dissociation totale du complexe est obtenue en milieu HCl 5 M à 25°C. Les complexes [Cu(no2pa1py)] et [Cu(no3pa)] sont considérés comme inertes, même si aucun temps de demi-vie n'a pu être déterminé. En effet, même si l'on observe une modification d'environnement, le complexe n'est pas dissocié et le cuivre reste complexé. L'inertie des complexes [Cu(no1pa2py)] et [Cu(no3py)] est élevée, avec des temps de demi-vie respectifs en milieu HCl 3 M à 90°C de 204 minutes et 34 heures.

Le ligand no3py présente les meilleurs résultats en termes de stabilité thermodynamique ( $\log K_{[Cu(no3pa)]} = 25,60$ ), de sélectivité par rapport au zinc ( $pCu - pZn = 6,75$ ) ou de réversibilité du système Cu(I)/Cu(II), et possède une très grande inertie cinétique. Le ligand Hno1pa2py apporte également au complexe cuivrique ces bonnes propriétés de complexation et présente l'avantage de posséder une fonction de couplage sous forme d'acide carboxylique qui le rend greffable à une biomolécule. Les études de caractérisations ont été poursuivies uniquement sur le complexe du Hno1pa2py, qui est le ligand possédant toutes les propriétés nécessaires pour être intégré dans un radiopharmaceutique.

	no3py	Hno1pa2py	H <sub>2</sub> no2pa1py	H <sub>3</sub> no3py
logK <sub>CuL</sub>	25,60	20,96	17,43	16,57
pCu	20,33	17,75	13,73	13,24
pZn	13,58	13,28	14,07	12,91
pCu-pZn	6,75	4,47	-0,34	0,33
t <sub>1/2</sub> (HCl 3 M, 90°C)	34 H	204 min	isomère inerte	isomère inerte
Réversibilité électrochimique	<i>quasi-réversible</i> -	<i>quasi-réversible</i>	irréversible	irréversible

Tableau 17 : Comportement global de chaque ligand

### 2.2.5 Caractérisation de Hno1pa2py

Les complexes métalliques peuvent être caractérisés par différentes méthodes complémentaires, qui apportent des informations structurales sur le composé.

a) Caractérisation du complexe [Zn(Hno1pa2py)]

La RMN est une méthode d'analyse qui fournit des informations sur la dynamique du complexe en solution. Les complexes de cuivre (II) étant paramagnétiques, ils ne peuvent pas être étudiés par RMN. Les études ont donc été réalisées à partir des complexes de zinc correspondants.

Les spectres obtenus en milieu D<sub>2</sub>O pour le complexe [Zn(Hno1pa2py)] (**43**), montrent de larges signaux en RMN <sup>1</sup>H et de la coalescence en RMN <sup>13</sup>C, qui mettent en avant la présence d'un processus d'échange conformationnel intramoléculaire relativement rapide (**Figure 40**). Ce processus d'échange correspond certainement à l'interconversion entre deux conformations qui implique la rotation des trois bras du ligand.

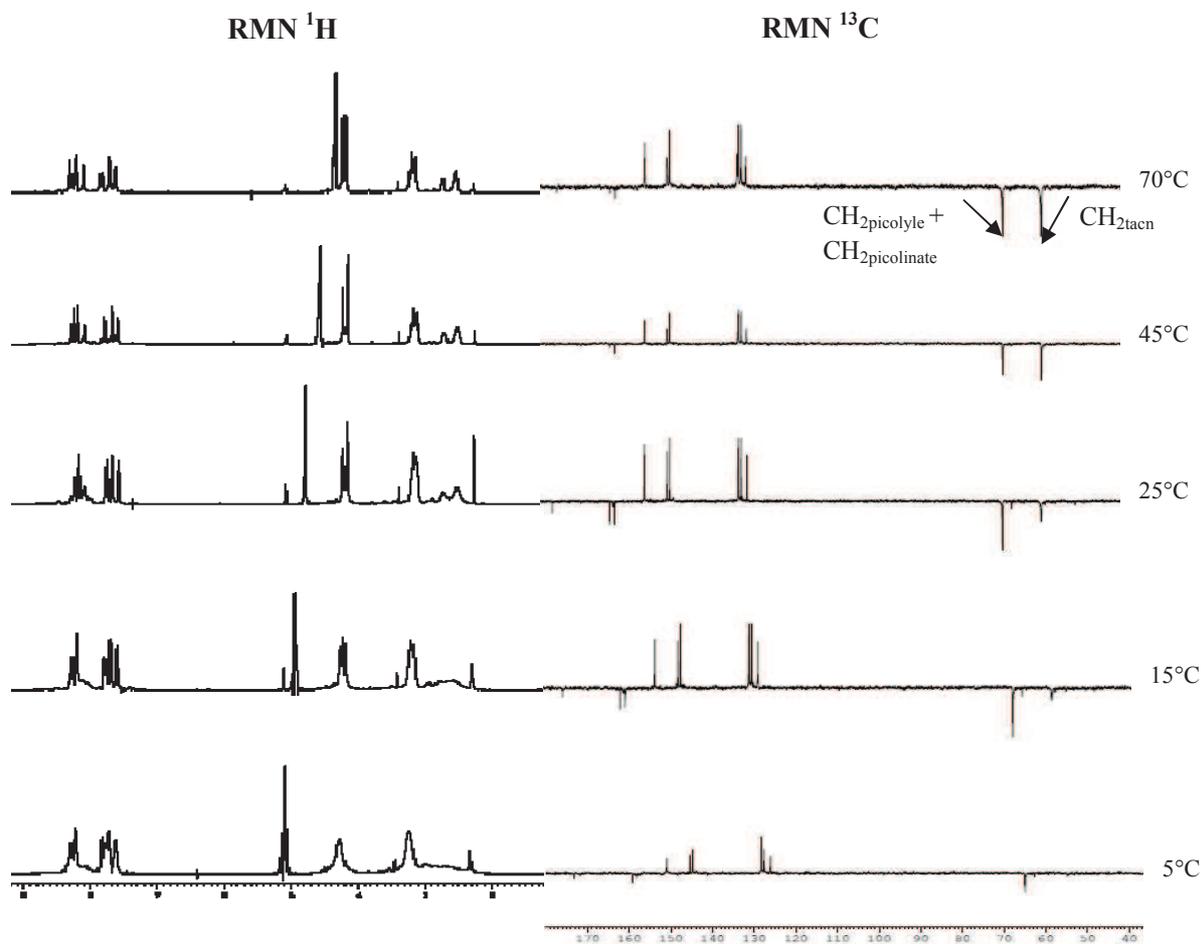
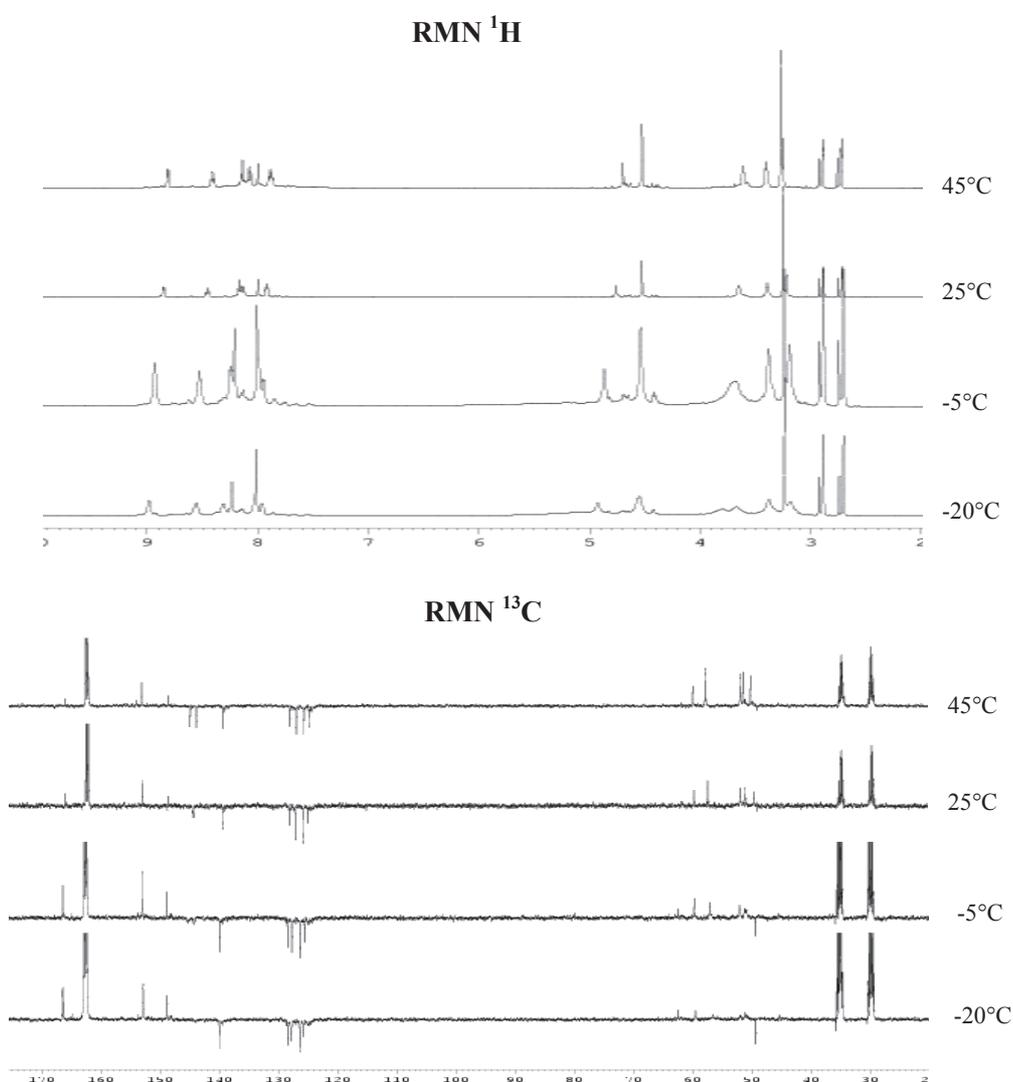


Figure 40 : RMN du complexe Zn-nolpa2py dans D<sub>2</sub>O à température variable

Afin d'observer une diminution de la dynamique d'interconversion à basse température, les études doivent être réalisées dans un solvant permettant de solubiliser le complexe et de descendre à basse température. Les spectres RMN ont donc été enregistrés en solution DMF-D<sup>7</sup> sur une gamme de température allant de 45°C à -40°C. Les spectres enregistrés à -40°C ont révélé un signal large (**Figure 41**), indiquant que l'échange lent lors du processus dynamique d'interconversion responsable de l'élargissement des raies n'est pas atteint, même à cette température. La RMN <sup>1</sup>H enregistrée à température équivalente a montré deux séries de signaux dans la gamme de 7,5 à 9,0 ppm, avec des intensités nettement différentes, ce qui est en accord avec la présence de deux complexes en solution. La RMN montre une dynamique rapide d'interconversion même à basse température.

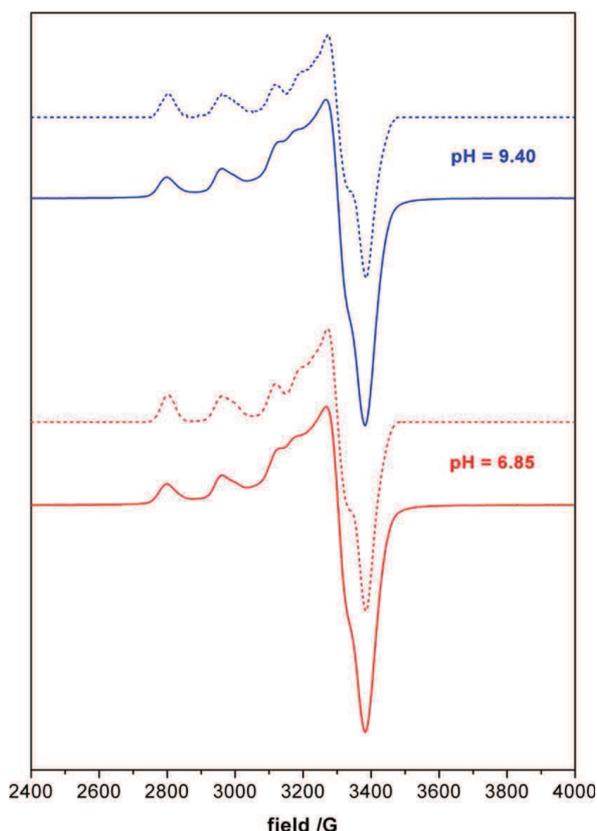


**Figure 41 : RMN du complexe Zn-no1pa2py dans DMF-D<sup>7</sup> à température variable**

b) Caractérisation du complexe [Cu(Hno1pa2py)]

La caractérisation des complexes de cuivre a été réalisée à partir de solutions aqueuses issues des titrages des complexes de cuivre par potentiométrie. Le pH de la solution est ajusté à la valeur permettant de n'observer que l'espèce CuL (respectivement 7,6, 6,9, 8,0 et 7,4 pour no3py, Hno1pa2py, H<sub>2</sub>no2pa1py et H<sub>3</sub>no3pa). Les sels présents en solution sont éliminés par précipitation dans l'acétonitrile pour les composés no3py, Hno1pa2py et H<sub>2</sub>no2pa1py, et dans le méthanol pour le H<sub>3</sub>no3pa.

Les spectres RPE ont été enregistrés à partir d'échantillons gelés à 90 K. En présence de cuivre, quatre bandes, résultant de l'accouplement entre le spin de l'électron non apparié avec le noyau de cuivre ( $I = 3/2$ ) doivent apparaître. Le complexe [Cu(no1pa2py)] a montré une dépendance au pH. A pH 6,85, les spectres montrent deux espèces paramagnétiques présentant trois lignes bien résolues parmi les quatre prévues à bas champ. La quatrième ligne est recouverte par la bande intense dans la partie haute du champ (**Figure 42**).



**Figure 42** : Spectres RPE expérimentaux (trait plein) et simulés (pointillés) du complexe [Cu(no1pa2py)] à différents pH

Les données spectroscopiques visibles ( $X_{\max}$ ), les constantes de couplage hyperfins  $A_i$  ( $i = x, y$  et  $z$ ), et les valeurs de  $g$ , expérimentales et obtenues par simulation des spectres, sont répertoriées **tableau 18**. Ces données indiquent les trois valeurs principales pour les paramètres  $g$  et  $A$  de chaque espèce, avec  $g_z > (g_x + g_y) / 2$  et la valeur minimale  $g \geq 2,035$ . Ceci est caractéristique des complexes de cuivre (II) mononucléaires et de l'élongation des liaisons axiales. Des symétries octaédrale-rhombique, tétragonale ou pyramide à base carrée distordues sont compatibles avec ces données et sont donc en accord avec les géométries observées en spectroscopie UV-visible.

<b>[Cu(no1pa2py)]<sup>+</sup></b>							
	<b>pH</b>	<b>g<sub>x</sub></b>	<b>g<sub>y</sub></b>	<b>g<sub>z</sub></b>	<b>A<sub>x</sub></b>	<b>A<sub>y</sub></b>	<b>A<sub>z</sub></b>
<b>A<sub>expt</sub></b>	6,85	2,042	2,069	2,236	<5	9	160,4
<b>Λ(δδδ)<sub>theo</sub></b>		2,083	2,074	2,209			
<b>B<sub>expt</sub></b>	6,85	2,036	2,104	2,198	<5	11	191,2
<b>Δ(δδδ)<sub>theo</sub></b>		2,077	2,122	2,195			

**Tableau 18 : Paramètres RPE expérimentaux et théoriques du complexe [Cu(no1pa2py)]<sup>+</sup> [[Cu(no1pa2py)]<sup>+</sup>] = 2.10<sup>-3</sup> M**

A pH 6,85, les pourcentages des deux espèces A et B sont respectivement de 69 % et 31 %. En augmentant le pH à 9,40, la proportion de chacune des espèces s'est inversée : 36 % pour A et 64 % pour B. Les deux espèces présentent des paramètres RPE relativement différents, avec des paramètres de l'espèce A,  $g_z$  supérieur et  $A_z$  inférieur à ceux trouvés dans l'espèce B.

La présence de deux espèces en solution n'est pas surprenante. Les complexes métalliques de tacn trifonctionnalisés par des bras coordinants peuvent conduire à quatre stéréoisomères différents :  $\Lambda(\delta\delta\delta)$ ,  $\Delta(\lambda\lambda\lambda)$ ,  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda)$ ,  $\Delta(\delta\delta\delta)$  (**Figure 43**). L'hélicité formée par les bras coordinants est définie par  $\Lambda$  et  $\Delta$ . Lorsque le macrocycle forme le plan inférieur,  $\Lambda$  définit une hélicité gauche, et  $\Delta$  définit une hélicité droite.  $\delta$  et  $\lambda$  définissent le positionnement des bras par rapport au cycle. Le sens de lecture carbone du macrocycle à l'arrière du plan - carbone du macrocycle à l'avant - carbone du bras fonctionnel, définit une stéréoisomérisation  $\lambda$  et  $\delta$  respectivement dans le sens antihoraire et horaire. Un échange simultané du cycle ou de l'hélicité des bras conduit à l'obtention d'un énantiomère alors qu'un échange non simultané conduit à un diastéréoisomère.

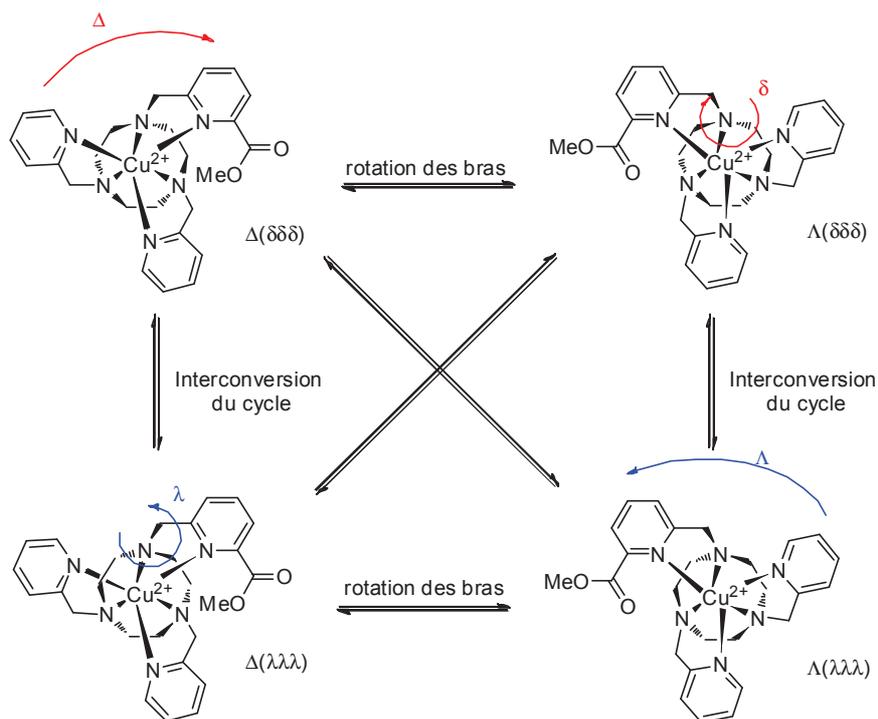


Figure 43 : Isomérisation du complexe de cuivre d'un dérivé du tacn

Les calculs théoriques des tenseurs  $g$  ont été réalisés par calculs DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) sur les conformations  $\Lambda(\delta\delta\delta)$  et  $\Delta(\delta\delta\delta)$  du complexe  $[\text{Cu}(\text{no1pa2py})]^+$  en collaboration avec le Professeur Carlos Platas-Iglesias. Ces calculs ont fourni pour ces deux conformations des valeurs de  $g_x$ ,  $g_y$  et  $g_z$  en accord avec les espèces A et B observées (Tableau 18).

Les calculs DFT fournissant un bon accord entre les paramètres expérimentaux et les paramètres calculés, cette méthode de modélisation a été utilisée pour l'étude des complexes  $[\text{Zn}(\text{no1pa2py})]^+$  et  $[\text{Cu}(\text{no1pa2py})]^+$  à l'état solide. Les systèmes ont été caractérisés au moyen de calculs DFT en prenant en compte les effets de solvant (eau). Les calculs ont fourni deux conformations dont la différence entre chacun des minima énergétiques est inférieure à  $1,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Les deux structures liées aux minima énergétiques calculés diffèrent par la disposition du ligand autour de l'ion métallique, et correspondent aux conformations  $\Lambda(\delta\delta\delta)$  et  $\Delta(\delta\delta\delta)$  (Figure 44).

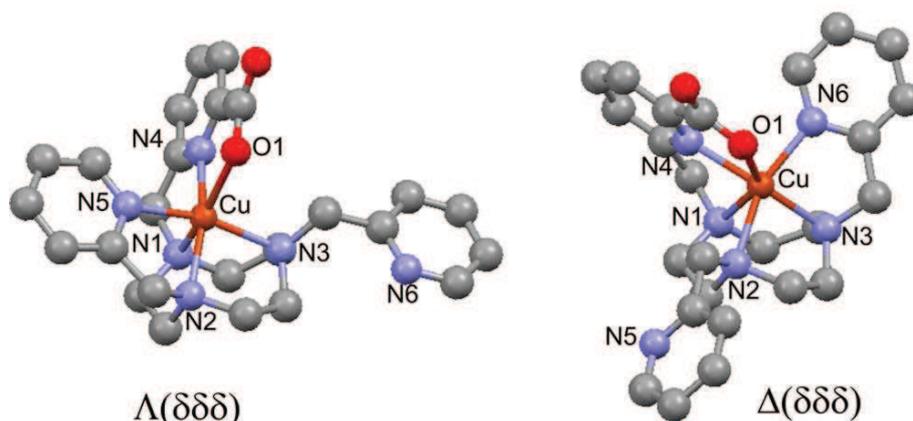


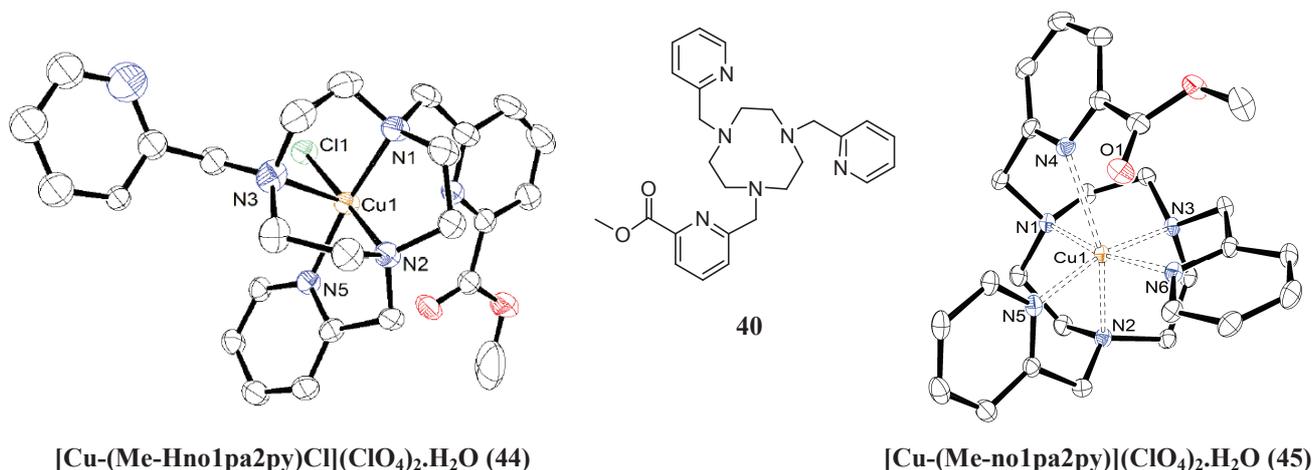
Figure 44 : Conformations d'énergie minimale déterminées par calculs DFT

Dans chacune des deux structures, l'ion métallique est coordonné à six atomes dans un environnement octaédrique très déformé. Dans la conformation  $\Lambda(\delta\delta\delta)$ , l'atome d'azote N6 de l'un des bras méthylpyridine est non coordonné, alors que pour la forme  $\Delta(\delta\delta\delta)$  c'est l'atome N5 qui ne se coordonne pas à  $\text{Cu}^{2+}$  ou  $\text{Zn}^{2+}$ . Selon les calculs, la conformation  $\Delta(\delta\delta\delta)$  est plus stable que la conformation  $\Lambda(\delta\delta\delta)$ . Ce gain de stabilité est de  $0,22 \text{ kcal.mol}^{-1}$  dans le cas du cuivre et de  $0,98 \text{ kcal.mol}^{-1}$  dans le cas du zinc.

Les angles et les distances des deux complexes dans chacune des conformations ont été répertoriés en annexe (**Annexe 4**). Dans les conformations  $\Lambda(\delta\delta\delta)$  et  $\Delta(\delta\delta\delta)$ , les complexes de cuivre et de zinc présentent une déviation du plan qui est défini par deux atomes d'azote de l'unité tacn et les atomes donneurs N4 et O1 du bras picolinate. Cette déviation est respectivement de l'ordre de  $0,10 \text{ \AA}$  et  $0,25 \text{ \AA}$  pour les conformations  $\Lambda(\delta\delta\delta)$  et  $\Delta(\delta\delta\delta)$ . Les angles *trans* obtenus, compris entre  $150^\circ$  et  $165^\circ$ , sont considérablement inférieurs à la valeur attendue pour un octaèdre régulier, qui est de  $180^\circ$ , alors que les angles *cis*, compris entre  $124^\circ$  et  $137^\circ$ , sont largement supérieurs à la valeur idéale de  $90^\circ$ .

Toutes ces données montrent les distorsions importantes de l'environnement de coordination du métal pour les deux complexes et attribuent les conformations  $\Lambda(\delta\delta\delta)$  et  $\Delta(\delta\delta\delta)$  aux deux conformères observés expérimentalement par RMN et RPE.

Dans le but de confirmer ces résultats, la synthèse de cristaux a été réalisée. Les cristaux ont été obtenus à différents pH, après agitation à 40°C durant une nuit, par réaction du Hno1pa2py et du  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dans des solutions aqueuses, suivi de l'addition de méthanol. Les structures observées (**Figure 45**) ne correspondent pas aux complexes du Hno1pa2py mais à leurs homologues méthylés **40** obtenus de façon inattendue par estérification dans le méthanol.



**Figure 45 : Complexes du cuivre (II) de Me-no1pa2py**

Cependant, les complexes obtenus à pH 1,5 et pH 4,5, respectivement  $[\text{Cu}-(\text{Me-Hno1pa2py})\text{Cl}](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**44**) et  $[\text{Cu}-(\text{Me-no1pa2py})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**45**), restent un bon modèle de la sphère de coordination du Hno1pa2py une fois greffé à une biomolécule, le carboxylate ne participant pas à la coordination du  $\text{Cu}^{2+}$ . Les distances et angles de l'environnement de coordination du métal sont répertoriés en annexe (**Annexe 5**).

Les cristaux du composé  $[\text{Cu}-(\text{Me-no1pa2py})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**45**) sont composés de l'entité cationique  $\text{CuL}^{2+}$ , de deux anions perchlorate et d'une molécule d'eau qui impliquée dans une liaison hydrogène avec les anions perchlorate. L'atome métallique hexacoordiné présente une géométrie octaédrique déformée qui possède deux plans considérés comme parallèles. La sphère de coordination du cuivre est complétée par trois atomes d'azote provenant du triazamacrocycle (N1, N2 et N3) définissant le plan inférieur, et par deux atomes d'azote (N4 et N5) provenant des substituants 2-picolyle et l'atome d'azote du groupement picolinate (N6) qui forment à eux trois le plan supérieur. L'atome d'oxygène du groupement ester du picolinate reste libre.

Les longueurs des liaisons Cu-N sont de l'ordre de 2,003 à 2,084 Å pour N1, N3, N5, et N6. Ces distances sont beaucoup plus longues dans le cas de N2 et N4 qui possèdent des distances respectives avec l'atome de cuivre de 2,235 Å et 2,504 Å. Un environnement de coordination similaire a été signalé pour le complexe du no3py.<sup>101101</sup>

La conformation adoptée par le ligand dans ce complexe implique la présence de deux hélicités, l'une apportée par l'unité tacn et l'autre associée à la disposition des trois bras fonctionnalisants. La structure cristalline révèle que deux énantiomères,  $\Delta(\lambda\lambda\lambda)$  et  $\Lambda(\delta\delta\delta)$ , cocrystallisent en quantités égales.

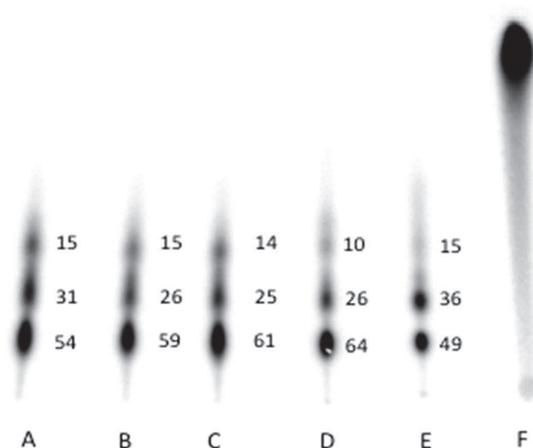
Le complexe  $[\text{Cu}-(\text{Me-Hno1pa2py})\text{Cl}](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**44**) est constitué de l'entité  $[\text{Cu}-(\text{Me-Hno1pa2py})\text{Cl}]^+$ , de deux anions perchlorate et d'une molécule d'eau engagée dans des liaisons hydrogène entre un des groupements méthylpyridine, qui est protoné à ce pH, et un anion perchlorate. La sphère de coordination du cation métallique est complétée par les atomes d'azote du macrocycle N1, N2 et N3 ; par l'atome d'azote N5 d'un des groupements méthylpyridine ainsi que par un anion chlorure. La distance entre l'atome d'azote porté par le groupement picolinate et le centre métallique est de 2,74 Å, et est trop longue pour être considérée comme une liaison de coordination. Le polyèdre de coordination autour du cuivre est une pyramide à base carrée légèrement distordue. Ce polyèdre est défini par une base plane formée par N1, N2, N5 et Cl, et la position apicale est occupée par l'atome d'azote N3.

Ces structures nous montrent que même en l'absence de la fonction carboxylate dans la sphère de coordination du cation métallique à pH acide, celui-ci est toujours complexé, seule la sphère de coordination est modifiée. Ce résultat conforte notre hypothèse selon laquelle la diminution du maximum d'absorption observée en spectroscopie UV-visible est due à la présence de l'ion chlorure dans l'environnement du cuivre et à la décoordination d'un groupement méthylpyridine à pH acide, provoquant ainsi l'abaissement du champ de ligand.

### 2.3 Radiomarquage au $^{64}\text{Cu}$

Les résultats précédents ont permis d'envisager l'étude du radiomarquage par le cuivre-64 du ligand Hno1pa2py. La chélation a été obtenue à  $6 < \text{pH} < 7$ , par la réaction de  $^{64}\text{CuCl}_2$  avec le ligand Hno1pa2py en milieu acétate d'ammonium. L'émission radioactive des CCM du complexe radiomarqué a été mesurée pour différents temps d'incubation, ainsi que pour différentes concentrations. Des mesures HPLC d'une solution de ligand de concentration 1 mM, après 30 minutes d'incubation, ont également été réalisées.

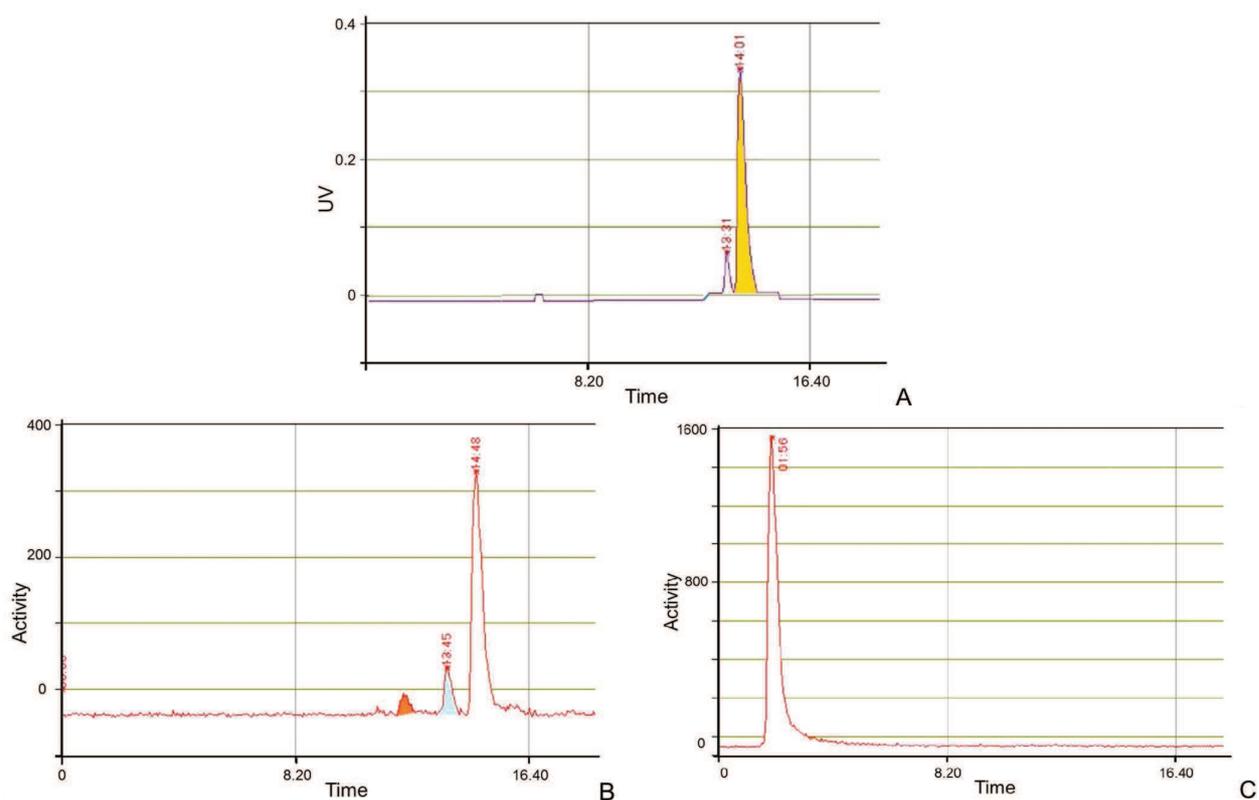
Le radiochromatogramme sur couche mince (**Figure 46**), présente la mesure d'émission radioactive après 5 minutes (A), 15 minutes (B) et 30 minutes (C) d'incubation. Une mesure de radioémission du complexe  $^{64}\text{Cu}$ -acétate a été réalisée comme référence (F). La comparaison avec la référence (F) montre que dans chaque cas, aucun  $^{64}\text{Cu}$  libre n'a été observé. Un radiomarquage de 100 % montre une très bonne complexation du  $^{64}\text{Cu}$  par le Hno1pa2py. Trois espèces radiomarquées avec différentes abondances ( $\sim 60\%$ ,  $25\%$  et  $15\%$ ) sont cependant observées pour les différents temps d'incubation. Afin d'étudier la nature de ces trois espèces, les mesures ont également été réalisées pour des concentrations en ligand de 10 mM (C), 1 mM (D) et 0,1 mM (E) après 30 minutes d'incubation.



**Figure 46 : CCM du complexe radiomarqué à des concentrations différentes**

Les trois espèces observées sont présentes en proportions différentes selon la concentration du ligand. Ce résultat montre que ces espèces ne sont pas des impuretés, dont les ratios resteraient constants par dilution, mais trois isomères différents, qui sont plus ou moins favorisés selon la concentration de ligand.

Le radiochromatogramme HPLC obtenu à partir d'une solution de ligand de concentration 1 mM après 30 minutes d'incubation a été comparé à celui du complexe  $^{64}\text{Cu}$ -acétate comme référence (**Figure 41**), (chromatogrammes B et C). Les schémas confirment les résultats initialement obtenus sur des plaques CCM, et montrent que trois espèces radiomarquées sont formées dans des proportions comparables, tandis que le  $^{64}\text{Cu}$  libre n'a pas été détecté.



**Figure 47 : HPLC du complexe radiomarqué**  
 (A) Chromatogramme HPLC UV du complexe  $[\text{Cu}(\text{no1pa2py})]^+$ . (B) radiochromatogramme HPLC de Hno1pa2py (1 mM) radiomarqué avec  $^{64}\text{Cu}^{2+}$  après 30 minutes d'incubation. (C) radiochromatogramme HPLC du  $^{64}\text{Cu}^{2+}$ -acetate.

Des mesures du complexe "froid"  $[\text{Cu}(\text{no1pa2py})]^+$  effectuées par UV-HPLC (**Figure 47**, chromatogramme A) mettent en évidence deux espèces majeures avec des abondances relatives de 72 % (Rf inférieur), et 29 % (Rf supérieur). Ce résultat indique que la troisième espèce observée lors de la complexation du  $^{64}\text{Cu}$  résulte des effets secondaires de la technique de radiomarquage, certainement des phénomènes de radiolyse associés à la radiation émise par le  $^{64}\text{Cu}$ . En effet, les rayonnements ionisants génèrent des espèces radicalaires, notamment  $\text{OH}^\bullet$ , qui peuvent réagir avec le complexe de cuivre et expliquer la formation d'hydroxyde même à pH neutre.

La présence de plusieurs espèces radiomarquées au  $^{64}\text{Cu}$  a déjà été observée pour d'autres polyazamacrocycles, et a été attribuée à la formation de dimères ou à la présence d'impuretés.<sup>83</sup> Les différentes études de caractérisation des complexes nous permettent de proposer trois nouvelles hypothèses pour la présence de plusieurs composés :

- \* La radiolyse du complexe : l'étude UV-HPLC du complexe "froid" laisse apparaître un composé de moins.
- \* La polyvalence de la coordination du ligand : le macrocycle peut agir comme un donneur  $\text{N}_5\text{O}$  ou  $\text{N}_6$  et les effets Jahn-Teller peuvent entraîner des centres métalliques tétra- ou pentacoordinés.
- \* La formation de complexes ternaires en présence d'un grand excès d'acétate : la structure cristalline de  $[\text{Cu}(\text{Me-no1pa2py})\text{Cl}]^+$  a révélé que les anions de coordination peuvent participer à la sphère de coordination.

## Conclusion

De nouveaux ligands ont été synthétisés pour la complexation de  $\text{Cu}^{2+}$  en vue d'application TEP. Ces différents ligands sont basés sur un motif tacn *N*-substitué par des groupements coordinants méthylpyridine et picolinate.

Afin de comprendre l'influence du ratio picolyle / picolinate sur les propriétés de complexation, des études sur la stabilité thermodynamique, la sélectivité et l'inertie des complexes en milieu oxydant et réducteur ou en milieu acide ont été menées pour chacun des complexes de Cu (II) synthétisés.

Ces études ont montré qu'un nombre trop élevé de groupements picolinate nuit aux propriétés des complexes de cuivre. Le complexe du ligand no3py est apparu comme étant celui possédant les meilleures propriétés pour les applications visées, que ce soit en terme de stabilité thermodynamique, de sélectivité ou de réversibilité électrochimique. Le complexe du ligand Hno1pa2py possède également des propriétés intéressantes en termes de stabilité et d'inertie. De plus ce ligand porte une fonction de couplage pour le greffage à une biomolécule. Des études structurales plus approfondies du Hno1pa2py ont donc été réalisées dans le but de mieux comprendre son mode de coordination. Il en ressort, qu'à pH physiologique, la fonction acide carboxylique ne participe pas à la sphère de coordination du  $\text{Cu}^{2+}$ , cette fonction peut donc jouer son rôle de fonction de couplage sans nuire aux propriétés de complexation. Des tests préliminaires sur la complexation de cuivre radioactif  $^{64}\text{Cu}$  ont montré que le radionucléide était totalement et rapidement complexé et qu'aucun relargage n'était observé après 30 minutes. Ces résultats positifs nous encouragent à poursuivre les travaux et à entamer des études *in vivo* avec ce complexe radiomarqué.

## Chapitre III

# Tacn fonctionnalisés pour la détection de cation



## Introduction

Nous avons pu démontrer au cours des chapitres précédents la forte affinité pour les métaux de transition des dérivés du tacn dont la maîtrise de leur *N*-fonctionnalisation sélective permet d'envisager de nombreuses applications.

Après avoir étudié l'utilisation de tacn fonctionnalisés pour la complexation du  $\text{Cu}^{2+}$  pour des applications en imagerie TEP, nous avons souhaité mettre à profit les propriétés de coordination marquées de cette famille de ligands pour les métaux de transition en vue d'applications dans le domaine de la détection. L'introduction d'une sonde signalétique sur la structure du triazamacrocycle permettrait d'envisager de nouveaux procédés de détection de cation en milieu biologique.

Ce travail consiste dans un premier temps à élaborer un nouveau schéma synthétique visant à introduire une unité signalétique sur le tacn. Cette unité devra répondre à des critères précis de sensibilité et de propriétés physicochimiques. Elle devra également posséder un processus de détection "on-off" ou "off-on" permettant de rendre compte sélectivement de la complexation du cation ciblé. Notre choix s'est dirigé vers l'introduction d'un complexe de lanthanide sur le tacn, permettant d'espérer à la fois des réponses en IRM et/ou optiques.

Après un rappel bibliographique sur le mode de détection IRM qui est notre priorité, la synthèse de nouvelles plateformes bismacrocycliques est ensuite décrite. Pour finir, la validité de ces sondes sera discutée par l'intermédiaire d'études par spectroscopie d'émission ou d'absorption que nous avons pu réaliser grâce à la collaboration des Docteurs Célia Bonnet du Centre CNRS de Biophysique Moléculaire d'Orléans et Carlos Platas Iglésias de l'Université de La Corogne.

# 1 La détection de zinc en milieu biologique

## 1.1 Contexte

Le zinc est un élément omniprésent et indispensable au bon fonctionnement du corps humain. Il est le deuxième cation métallique du bloc d le plus abondant dans l'organisme après le fer. La plupart des formes de zinc biologique interviennent dans des éléments structuraux et catalytiques essentiels pour l'architecture des métalloprotéines et jouent un rôle important dans l'équilibre physiologique, mais également dans la transcription des gènes. Des réservoirs de zinc mobiles sont présents dans le corps humain, comme dans le cerveau, la rétine, le pancréas et la prostate.

De nombreux transporteurs de  $Zn^{2+}$  (ZnTs) sont impliqués dans le mécanisme d'homéostasie neuronale, phénomène d'équilibre de l'ensemble des paramètres physico-chimiques liés aux neurones (**Figure 48**). L'ion  $Zn^{2+}$  interagit avec divers canaux ioniques, récepteurs neuronaux et transporteurs, et module ainsi la transmission synaptique (entre neurones) et la plasticité du cerveau (mécanisme par lequel le cerveau est capable de se modifier par des apprentissages).<sup>102</sup>

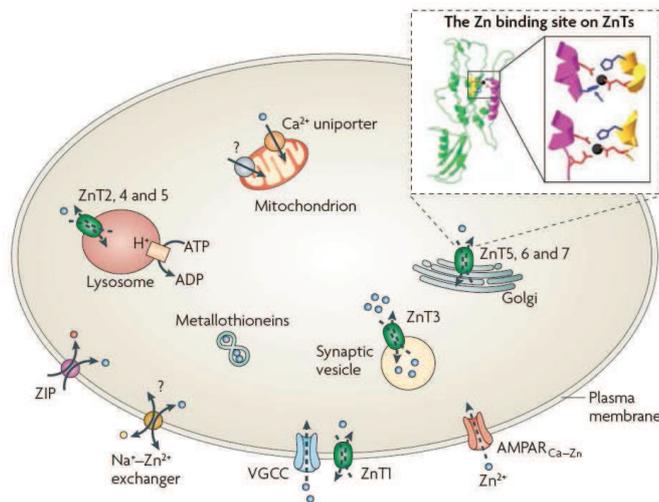


Figure 48 : Voies et systèmes de régulation de l'homéostasie de  $Zn^{2+}$  dans les neurones.

Il existe au moins dix membres dans la famille ZnT, dont la plupart sont constamment exprimés, dont ZnT3 et ZnT8 qui ne se trouvent respectivement que dans le cerveau et le pancréas. A l'exception de ZnT1, les transporteurs de zinc sont présents sur les organites intracellulaires et les vésicules de sécrétion de plusieurs organes. ZnT1 est uniquement exprimé sur la membrane plasmique des neurones et ZnT3 est le seul isoforme spécifique des neurones présents sur les vésicules synaptiques. D'autres membres de la famille ZnT : ZnT2, ZnT4, ZnT5 et ZnT6, sont également actifs dans plusieurs régions du cerveau (**Figure 42**).<sup>102</sup>

Les perturbations de la régulation du zinc sont impliquées dans un certain nombre de troubles de la santé telles que la maladie d'Alzheimer, le diabète et certains cancers. Le mécanisme de l'accumulation intracellulaire et la fonction du  $Zn^{2+}$  sont toujours mal compris. Cette incompréhension est notamment due au manque de méthodes appropriées pour la détection de zinc en milieu biologique.<sup>102</sup>

Les méthodes d'imagerie non invasives pour la détection de zinc *in vivo* sont inexistantes. Des techniques de colorimétrie ont permis de faciliter la découverte de réservoirs de zinc, mais elles impliquent la précipitation irréversible des complexes de zinc et sont donc limitées à une utilisation post-mortem. Le développement de capteurs de zinc en milieu biologique est donc en plein essor.

## ***1.2 Principe***

La détection de zinc peut être réalisée par l'intermédiaire de récepteurs synthétiques.<sup>103,104</sup> Le signal émis par le récepteur lors de la complexation du zinc doit être sélectif vis-à-vis d'autres cations présents en milieu biologique ( $Fe^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  ...). Pour cela, le récepteur doit être fonctionnalisé par une sous-unité signalétique dont une propriété physicochimique caractéristique bien définie sera perturbée lors de la complexation (**Figure 49**).

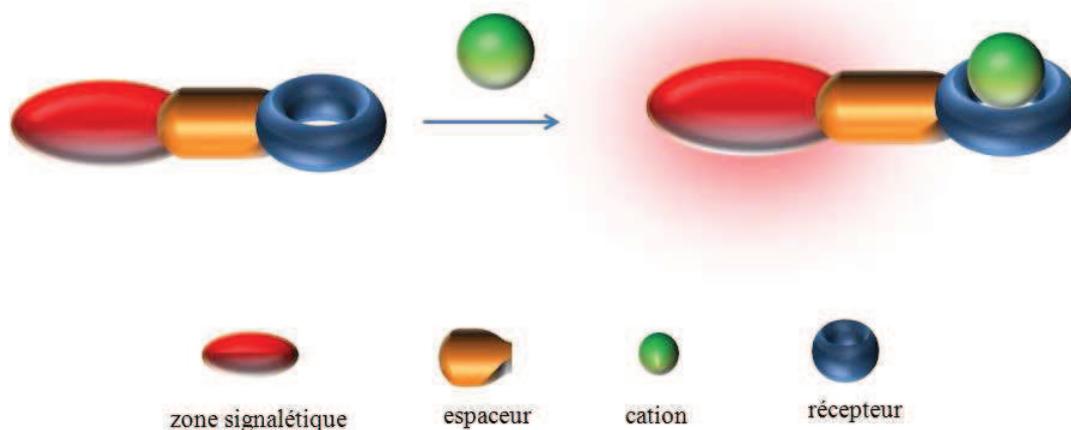


Figure 49 : Principe de la détection

Cette reconnaissance peut être mise en avant par l'intermédiaire de différentes techniques comme l'électrochimie,<sup>105</sup> la fluorescence<sup>106</sup> ou le magnétisme.<sup>7</sup> Cette dernière technique de détection, dont fait partie l'IRM, est l'une des plus attrayantes car elle permet à la fois des études *in vitro* et *in vivo* ; elle est aussi l'une des moins coûteuses. L'IRM est souvent basée sur l'utilisation d'agents de contraste puissants qui s'appuient couramment sur l'utilisation de complexes de lanthanides dérivés des polyazacycloalcanes, comme le dota et ses analogues.<sup>107</sup> De plus, les complexes de lanthanides présentent le grand avantage de posséder des propriétés d'émission qui permettent la détection au travers d'une réponse optique.<sup>108</sup>

### 1.2.1 L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM permet d'observer la différence de densité des molécules d'eau présentes dans le corps humain. Cette densité de protons varie en fonction des tissus observés. Le principe de l'IRM consiste à visualiser la perturbation des molécules d'eau sous l'effet d'un champ magnétique. Cette technique d'imagerie médicale s'apparente à une technique largement utilisée en chimie : la RMN. L'application d'un champ magnétique  $B_0$  entraîne l'aimantation des spins des protons de l'eau. Le retour à la position d'équilibre de ces spins est caractérisé par les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  qui sont respectivement le temps de relaxation longitudinale et le temps de relaxation transversale (**Figure 50**).

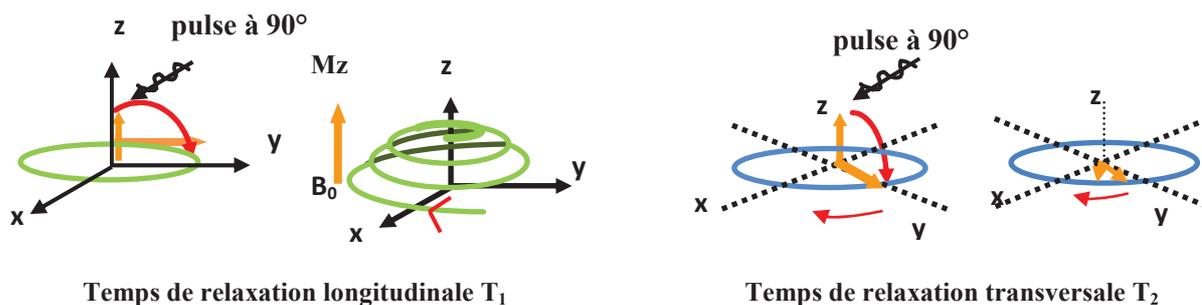


Figure 50 : Temps de relaxation des spins du proton

Les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  sont à l'origine du contraste observé en imagerie. Plus  $T_1$  est court, plus le signal est "blanc" et plus  $T_2$  est court plus le signal est "noir". Le contraste observé varie en fonction de la différence de temps de relaxation des protons mais également de la densité protonique, c'est-à-dire du nombre de proton par unité de volume. Les tissus mous sont donc distingués de la structure osseuse.

La sensibilité de l'IRM peut être améliorée par l'injection d'agents de contraste. Les agents de contraste utilisés sont des chélates de cations paramagnétiques dont le plus employé actuellement est le gadolinium. Ce dernier est un lanthanide de choix car il possède un moment magnétique élevé ( $7/2$ ), une relaxation lente et sept électrons célibataires. Cependant, la présence de gadolinium libre en milieu biologique est toxique, et l'ion  $Zn^{2+}$  peut catalyser la dissociation du complexe.

Le champ local, créé par le spin électronique de l'ion paramagnétique sous l'effet du champ  $B_0$ , perturbe le spin nucléaire des protons des molécules d'eau présentes dans la première sphère de coordination du gadolinium, ce qui engendre la modification des temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  (Figure 51).

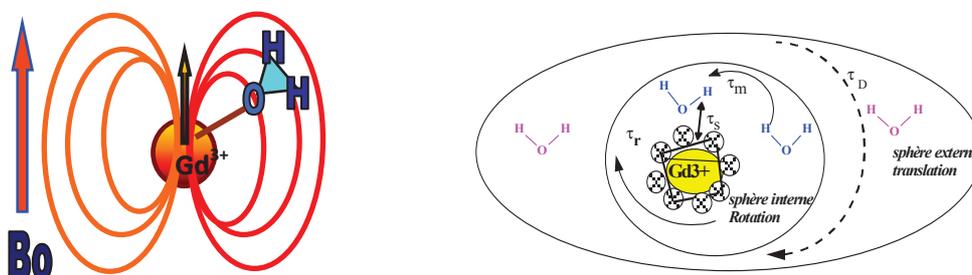
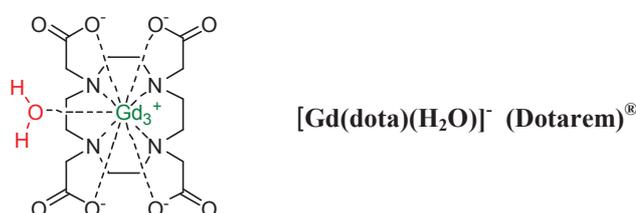


Figure 51 : Perturbation du spin nucléaire de l'eau par le champ local du gadolinium sous l'effet d'un champ  $B_0$

La perturbation générée par l'agent de contraste sur les propriétés de relaxation des protons permet ainsi une meilleure visualisation des différences de densité en molécules d'eau. Afin d'être efficace, le cation paramagnétique introduit doit être coordonné au minimum par une molécule d'eau, qu'il pourra s'échanger avec celles présentes dans les tissus où il diffuse.

Le gadolinium, de configuration  $d^1$ , doit être nonacoordiné pour être stabilisé au maximum. Dans le milieu médical, l'agent de contraste de référence en terme de stabilité est le Dotarem<sup>®</sup> ( $\log K = 25,3$ ) (**Figure 52**). D'autres agents de contraste comme le Magnévist<sup>®</sup>, complexe de gadolinium du dtpa, ont également été commercialisés.

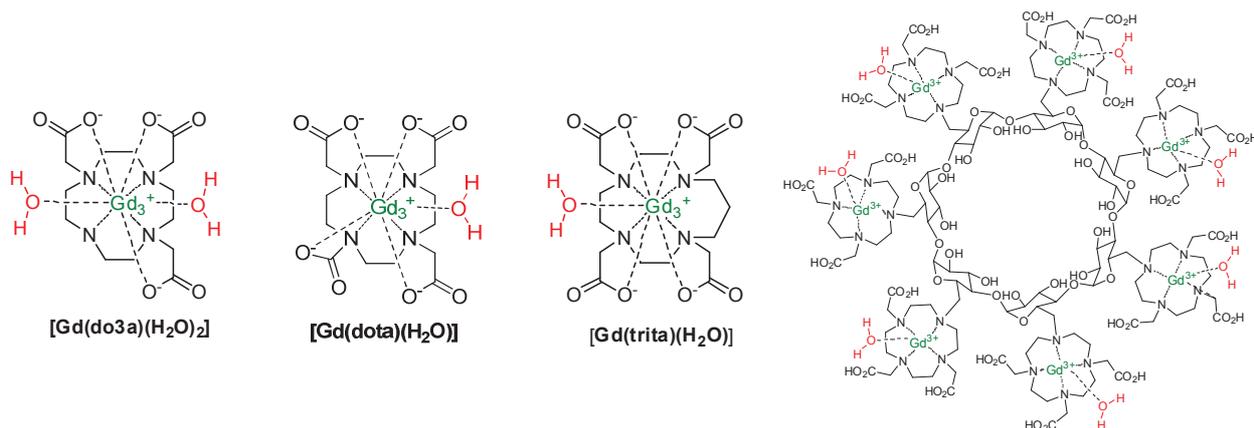


**Figure 52 : Dotarem<sup>®</sup>**

Pour qu'un agent de contraste soit efficace, différents paramètres entrent en jeu :

- \* le **nombre de molécules d'eau  $q$**  présentes dans la sphère interne de l'ion paramagnétique. Plus le nombre de molécule d'eau est grand, meilleure est la sensibilité.<sup>109</sup>
- \* la **vitesse d'échange** des molécules d'eau  $k_{ex}$  qui doit être la plus rapide possible. Cela correspond à la vitesse d'échange entre une molécule provenant du milieu et une molécule résidant dans la première sphère de coordination du gadolinium. Favoriser l'accessibilité à l'ion paramagnétique permet ainsi d'augmenter la vitesse d'échange des molécules d'eau.<sup>110</sup> Ce paramètre est également amélioré par compression stérique autour de la molécule d'eau.
- \* le **temps de corrélation rotationnel  $\tau_R$**  qui caractérise la rotation de l'agent de contraste sur lui-même et qui doit être le plus grand possible. Plus la molécule possède une structure macromoléculaire ou rigide, plus la rotation sera lente et la vitesse de relaxation ralentie.<sup>111</sup>

Afin de répondre à ces différents critères, des chélates sophistiqués ont été développés (**Figure 53**). Le trita par exemple, possède une vitesse d'échange élevée ( $270 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$ ).<sup>110</sup> Cette vitesse d'échange est bien supérieure à celle des complexes de gadolinium du dota ( $4,2 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$ ) et du do3a ( $6,2 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$ ) en raison de l'élargissement de la cavité qui favorise l'accessibilité de la molécule d'eau au lanthanide.<sup>112</sup> En contrepartie de la vitesse d'échange lente, le do3a permet la présence de deux molécules d'eau dans la sphère de coordination du gadolinium. La présence de ces deux molécules d'eau augmente la relaxivité du complexe de gadolinium ( $4,8 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) par rapport à son homologue monohydraté le dota ( $3,5 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ).<sup>109</sup> La masse moléculaire de l'agent de contraste influence également la sensibilité de celui-ci. En effet, plus sa masse moléculaire est importante, plus la rotation est ralentie et meilleure est la sensibilité.<sup>111</sup> Dans le but d'augmenter cette sensibilité, des charpentes multivalentes, comme la  $\beta$ -cyclodextrine fonctionnalisée par des ligands dota rapportée par T. J. Meade,<sup>113</sup> ont été synthétisées. Cet agent de contraste possède une relaxivité  $r_1$  égale à  $85,4 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ , bien supérieure à celle du complexe du dota ( $r_1 = 4,2 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ).



**Figure 53 : Complexes de gadolinium pour l'IRM**

La présence d'une molécule d'eau dans la première sphère de coordination du lanthanide ainsi que la capacité du complexe à échanger avec le milieu environnant sont deux paramètres modulables sur lesquels il est possible de travailler pour développer des systèmes de détection par IRM.

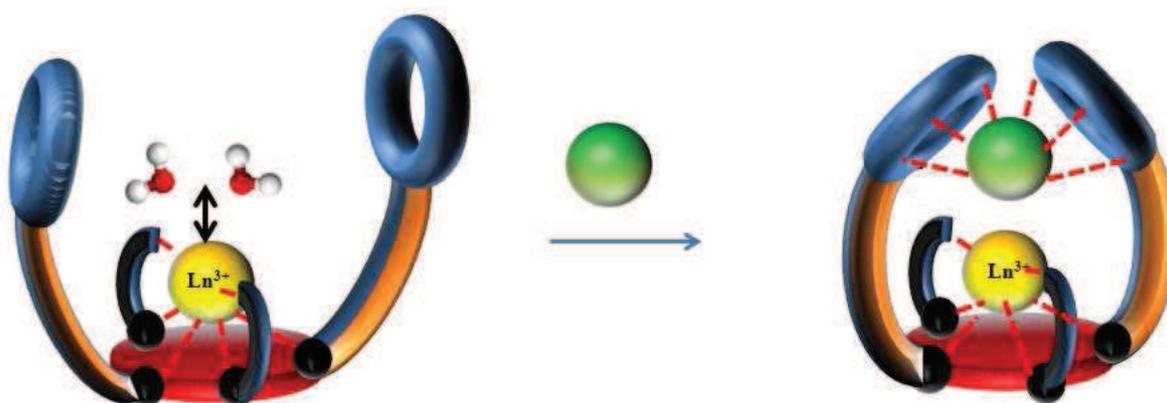
### 1.2.2 Plateformes pour la détection de cation par IRM

Les sondes pour la détection de cation par IRM à base de lanthanides, communément le gadolinium (III), sont constituées d'une plateforme de chélation, d'une unité coordinante adaptée pour la complexation du cation à détecter et d'un bras espaceur permettant la communication entre les deux chélates. Afin de discriminer la complexation du lanthanide et du cation à détecter et donc d'éviter tout phénomène de transchélation, les deux unités complexantes doivent posséder des propriétés de complexation différentes et spécifiques de "leur" cation.

Les techniques de détection les plus simples sont les techniques de type binaire permettant de basculer d'un état à un autre pour rendre compte de la détection. Deux stratégies peuvent ainsi s'appliquer :

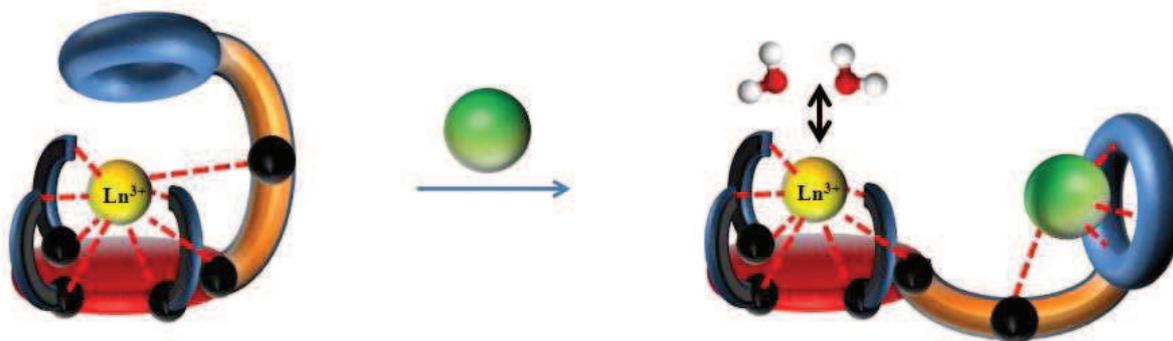
- la détection de type "on-off" qui repose sur le passage de la présence à l'absence de d'un signal.
- la détection "off-on" qui est son inverse.

Pour la stratégie "on-off", un signal IRM est détecté grâce à la présence d'une molécule d'eau dans la sphère interne du lanthanide. La coordination d'un cation, par la ou les unités réceptrices prévues à cet effet, génère une extinction du signal IRM en raison de la modification de l'environnement du cation paramagnétique qui ne permet plus la coordination de molécule(s) d'eau (**Figure 54**).



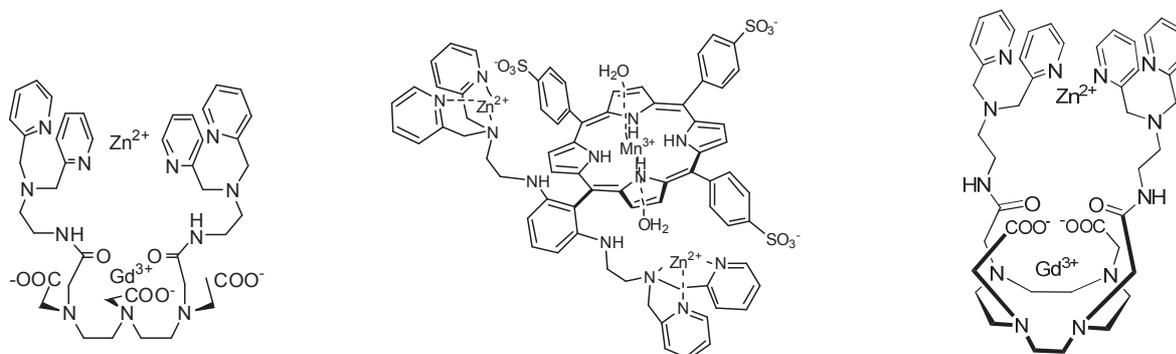
**Figure 54 : Principe "on-off" d'une sonde de détection par IRM dont l'espaceur ne possède pas d'atome coordinant**

Pour la stratégie "off-on", aucun signal IRM n'est initialement observé. Lors de la coordination d'un cation par l'unité réceptrice, une modification de l'environnement du gadolinium (III), comme la décoordination du bras espaceur, permet à une ou plusieurs molécules d'eau d'accéder au lanthanide et provoque l'apparition d'un signal qui met en avant la détection du cation (**Figure 55**).



**Figure 55** : Principe "off-on" d'une sonde de détection par IRM dont l'espaceur possède un atome coordonnant

Différents travaux ont permis d'obtenir des plateformes pour la détection sélective de  $Zn^{2+}$  ou de  $Cu^{2+}$ . Parmi elles, les sondes représentées **Figure 56** sont fonctionnalisées par des groupements dipicolylamine,<sup>104,103a,114</sup> qui sont, selon les auteurs, responsables de la sélectivité du signal en faveur du zinc.



**Figure 56** : Exemples de sondes IRM sélectives pour la détection de  $Zn^{2+}$

D'autres sondes pour la détection sélective de  $\text{Cu}^{2+}$  ont également été rapportées, notamment par C. J. Chang<sup>115</sup> et C. Duan.<sup>9</sup> Leur sélectivité a respectivement été attribuée à la présence de groupements coordinants aminothiols et naphthalimide (**Figure 57**). Ces deux sondes reposent sur un mode de détection "off-on", qui fait intervenir une modification du mode de coordination du lanthanide.

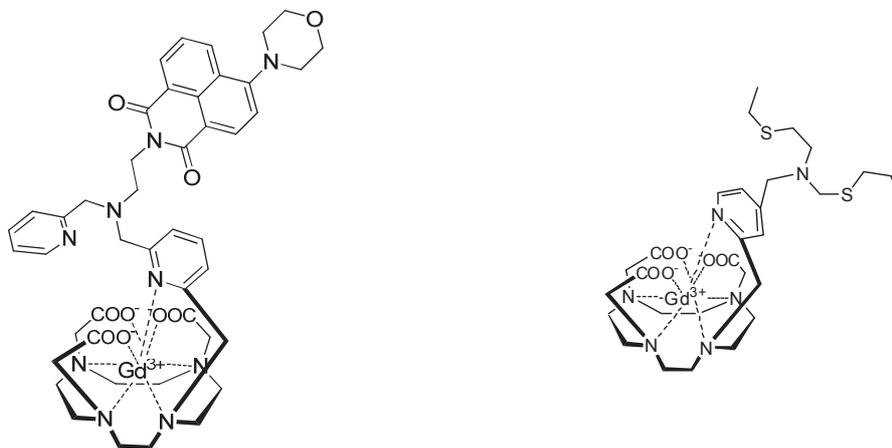


Figure 57 : Exemples de sondes IRM sélectives pour la détection de  $\text{Cu}^{2+}$

Dans le cas particulier du complexe comportant un groupement naphthalimide (**Figure 58**), la sonde développée permet une double détection IRM-fluorescence. En l'absence de  $\text{Cu}^{2+}$ , aucune molécule d'eau n'est présente dans l'environnement du gadolinium, et le groupement naphthalimide fluoresce. Lors de la détection de cuivre, l'extinction de la fluorescence est observée, ainsi qu'un signal IRM dû à l'entrée d'une molécule d'eau dans la première sphère de coordination du lanthanide après décooordination du lien méthylpyridine.

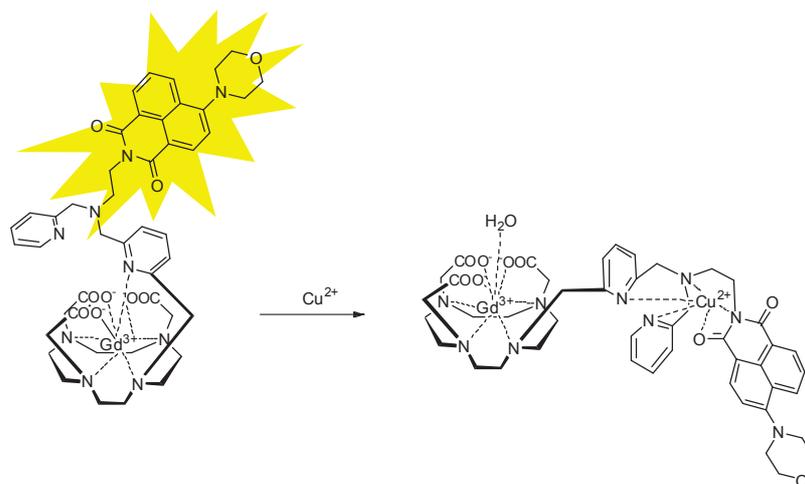


Figure 58 : Détection de  $\text{Cu}^{2+}$  par une sonde bimodale IRM-fluorescence

Comme nous pouvons le noter sur ces derniers exemples, le do3a a largement été étudié pour ses bonnes propriétés de complexation vis-à-vis des lanthanides. Ce macrocycle sert de sonde IRM et permet de greffer, grâce à son amine libre, la seconde unité complexante responsable de la détection spécifique du cation à détecter. De plus, notons que dans la plupart des cas, la substitution de gadolinium (III) par un autre lanthanide comme l'euprium (III) permet de convertir la réception du métal de transition en un signal optique par une variation de l'émission du lanthanide.<sup>106</sup>

Dans chacun de ces cas, les sondes doivent permettre de discriminer la complexation des deux métaux pour s'affranchir des phénomènes de transchélation. La nature des deux unités coordinantes est donc d'une importance capitale. Si différents types d'architectures ditopiques ont été développés à partir de deux entités linéaires ou en combinant un macrocycle et une polyamine linéaire, peu de sondes ditopiques bismacrocycliques ont en revanche été décrites pour de telles applications. Ces structures présentent cependant l'avantage d'offrir de loin une bien plus grande sélectivité.

## 2 Ligands ditopiques pour la détection de zinc en milieu biologique : vers une nouvelle stratégie "off-on"

Le design des ligands proposés repose sur une plateforme do3a pour la complexation de lanthanides. La sphère de coordination du métal sera complétée par un groupement méthylpyridine jouant à la fois le rôle de bras coordinant et d'espaceur intercyclique substitué en positions 2 et 6 puisqu'il sera relié à un motif tacn destiné à recevoir le métal de transition ciblé. La stratégie "off-on" adoptée est donc basée sur l'hypothèse du basculement de la coordination de l'hétéroatome du bras espaceur du complexe de lanthanide au profit de la réception du métal dans l'unité tacn comme proposé dans la **Figure 55**, offrant l'accès du gadolinium aux molécules d'eau.

Une telle stratégie est basée sur la seconde hypothèse d'une complexation du cation suffisamment forte pour "déplacer" le lien pyridinyle. Ainsi le motif tacn a été fonctionnalisé par des groupements 2-picolyle. A des fins de comparaison, son homologue non fonctionnalisé a également été couplé au motif do3a (**Figure 59**). Les composés **H<sub>3</sub>L1** et **H<sub>3</sub>L2** ont ainsi été ciblés.

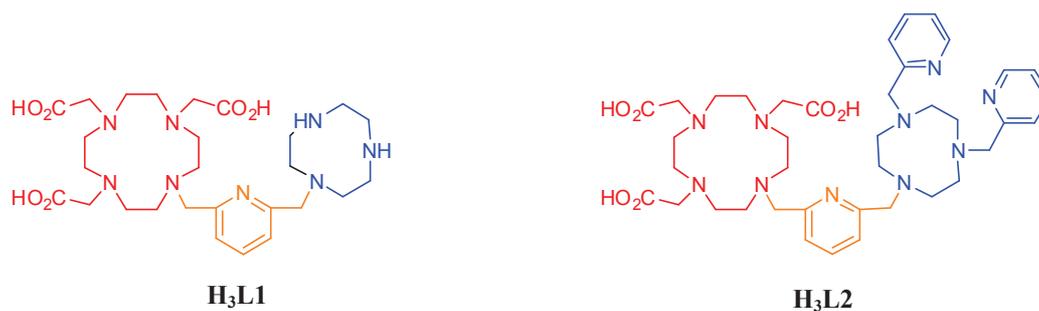


Figure 59 : Ligands ditopiques do3a-tacn

De tels ligands ditopiques peuvent être obtenus selon deux stratégies de synthèse distinctes. La première stratégie consiste à greffer le bras espaceur, porteur d'un groupement partant, sur le motif do3a et à réaliser la substitution nucléophile entre ce groupement et l'amine secondaire du tacn. La seconde stratégie consiste à réaliser la substitution nucléophile entre l'amine secondaire du do3a et le groupement partant de l'espaceur porté par le motif tacn (Figure 60).

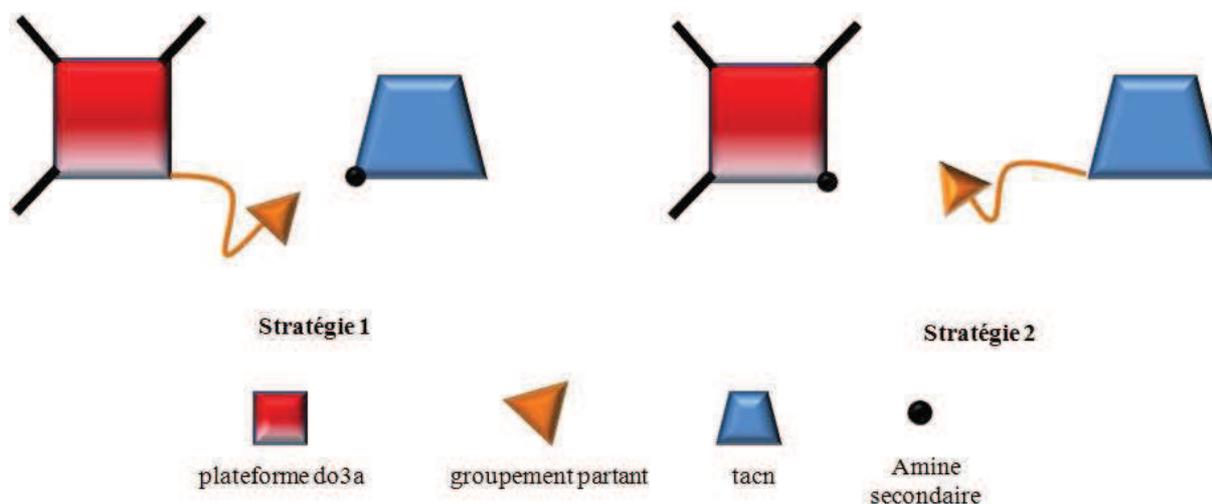


Figure 60 : Stratégie de synthèse de ligands ditopiques do3a-tacn

La voie de mono-*N*-fonctionnalisation du tacn développée au cours de ce travail de thèse et présentée dans le premier chapitre nous a orientés vers l'utilisation de la première stratégie qui fait intervenir un tacn ne possédant qu'une amine secondaire réactive. Cette stratégie vise donc à utiliser des intermédiaires tacn protégé (par un aminal) ou difonctionnalisé (di-méthylpyridine) décrits en début de manuscrit.

## 2.1 Synthèse de ligands ditopiques

Afin d'obtenir l'intermédiaire clé **45** possédant le futur lien pyridine porteur d'un site électrophile, nous avons réutilisés la méthode présentée Chapitre 1 qui a conduit à l'obtention d'un ligand ditopique de type tacn-lien pyridinique-cyclam. Le do3a(*t*Bu)<sub>3</sub>, do3a protégé par trois groupements tertibutyliques; est tout d'abord fonctionnalisé par un groupe 2-méthylpyridine portant en position 6 un halogène réactif. Cette étape est effectuée en présence de cinq équivalents de 2-méthyl-6-(chlorométhyl)-pyridine (**24**), pour conduire au composé **45** en évitant la formation de dimère. Le composé désiré est obtenu avec un rendement de 33 % et l'excès de 2,6-bis-(chlorométhyl)-pyridine est récupéré après purification par chromatographie. L'intermédiaire **45** peut alors aisément être fonctionnalisé selon deux voies parallèles (**Schéma 30**) :

- par le dérivé aminal (**3**) issu de la condensation entre le benzaldéhyde et le tacn pour mener au produit **47**, composé des deux macrocycles protégés reliés par le lien pyridinique avec un rendement de 53 %.
- par le 1,4-bis(2-picolyl)tacn (**38**) pour mener au bismacrocycle protégé **48** obtenu avec un rendement de 35 %.

La protection aminal du tacn ainsi que les esters tertibutyliques qui protègent les fonctions acide carboxylique sont éliminés en une seule étape. Après hydrolyse en milieu HCl 6 M à 55°C, les ligands **H<sub>3</sub>L1** et **H<sub>3</sub>L2** (**Schéma 30**) sont obtenus sous forme de chlorhydrate avec de bons rendements. Ces ligands sont à notre connaissance, les premiers ligands ditopiques de type tacn-cyclen synthétisés.

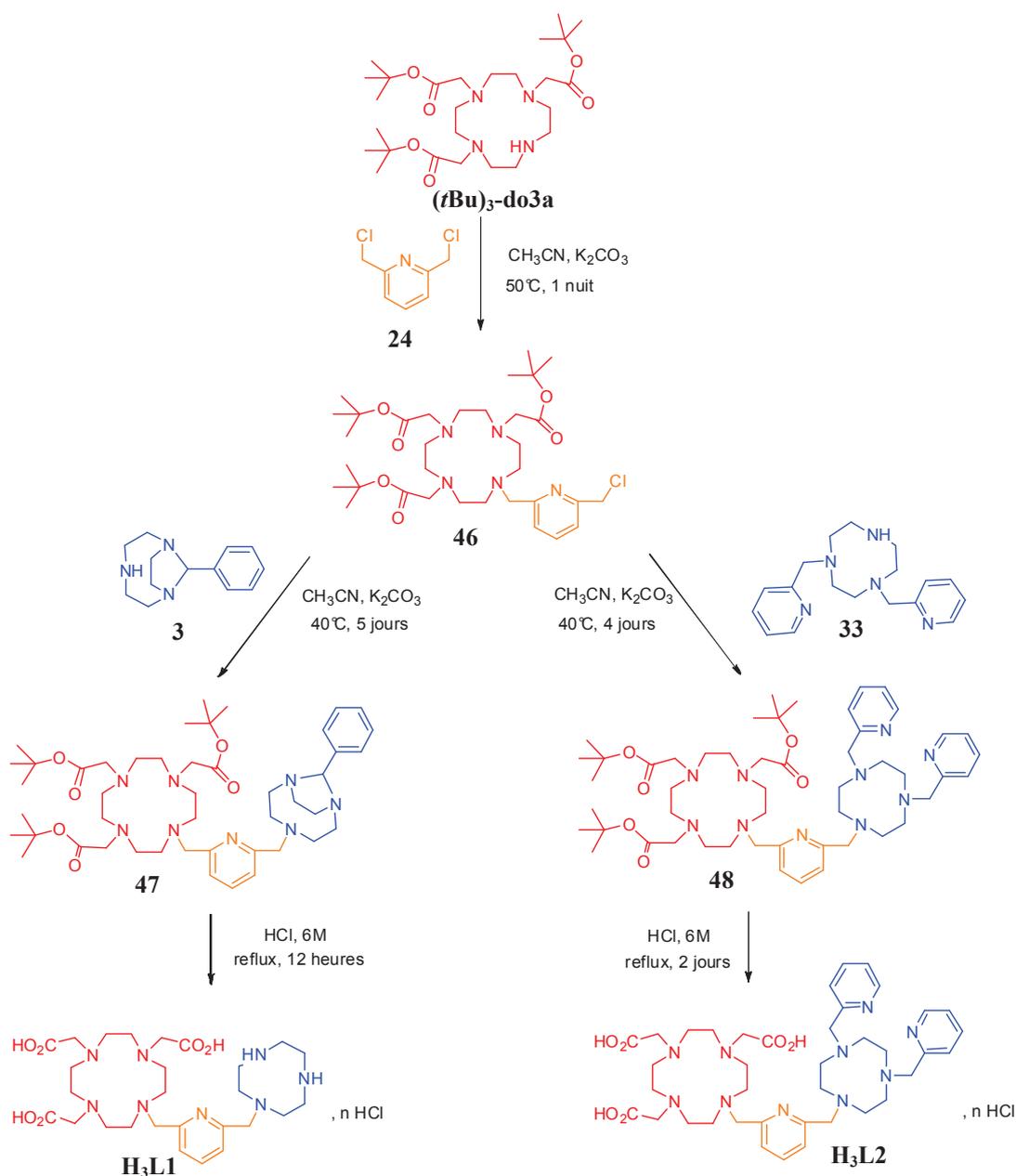


Schéma 30 : Synthèse des ligands

## 2.2 Etudes des ligands ditopiques comme détecteurs de zinc

Afin d'obtenir des informations sur la validité des ligands en tant que sondes pour la détection de zinc par IRM, le suivi du nombre de molécules d'eau présentes dans la sphère interne du lanthanide a été réalisé par fluorescence. Cette étude offre de nombreuses informations supplémentaires, notamment sur la stabilité et les propriétés optiques de leurs complexes de lanthanide en l'absence ou en présence du Zn<sup>2+</sup> dans la partie tacn.

L'ion  $Gd^{3+}$  est peu utilisé en fluorescence car son émission dans l'ultraviolet interfère avec les processus d'absorption ou d'émission des composés organiques et biologiques. L'ion  $Eu^{3+}$  possède en revanche une durée de vie d'émission de l'ordre de la milliseconde et une longueur d'onde d'émission dans le visible compatibles pour la caractérisation par fluorescence. Sous l'effet d'une excitation, le spin absorbe un photon et passe de son état fondamental sous forme de singulet ( $S_0$ ) à son état excité. La luminescence correspond à la désexcitation de cet état instable vers l'état fondamental par l'intermédiaire de l'émission d'un photon. Deux types de luminescence peuvent être distingués : la fluorescence et la phosphorescence (**Figure 61**). La fluorescence résulte de l'émission rapide d'un photon,  $10^{-12}$  à  $10^{-6}$  secondes, de l'état singulet  $S_1^0$  vers un niveau vibrationnel excité de l'état fondamental ( $S_0^*$ ). La phosphorescence résulte de la transition d'un état singulet vers un état triplet, plus bas en énergie ( $T_1$ ). Cette transition, en théorie interdite en raison de l'inversion de spin de l'un des électrons célibataires, est lente :  $10^{-6}$  à 10 secondes.

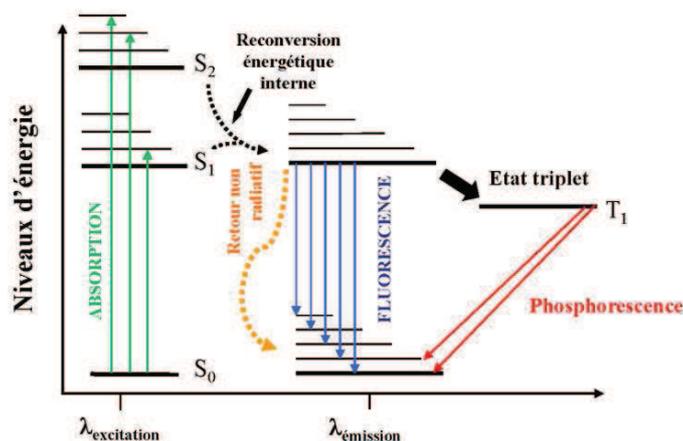


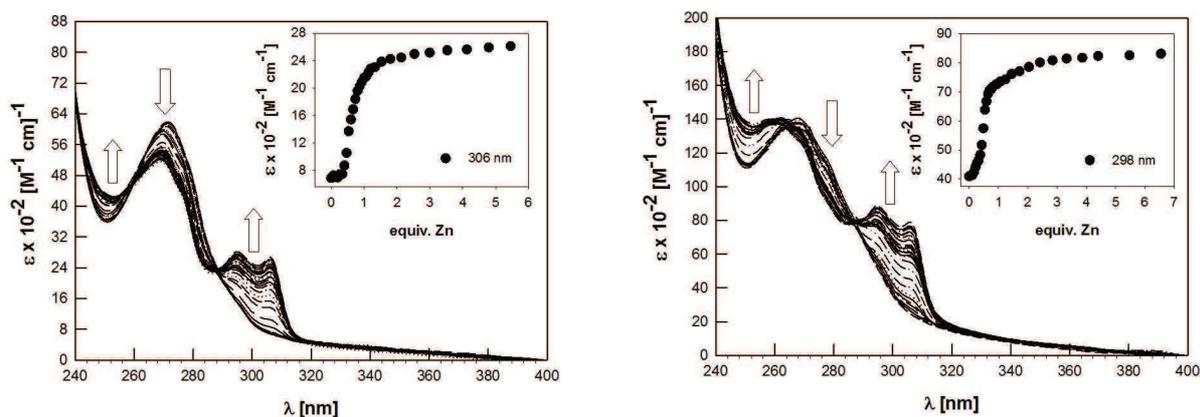
Figure 61: Phénomènes de luminescence

Le temps de vie de luminescence des lanthanides est supérieur à celui des chromophores en milieu physiologique. En ne mesurant l'émission de fluorescence qu'après un bref délai, seul la fluorescence émise par le lanthanide est détectée, ce qui permet de s'affranchir de l'auto fluorescence du milieu. Les coefficients d'extinction molaire des lanthanides étant faibles, l'utilisation de sources lumineuses intenses est nécessaire. Afin d'éviter le recours à des sources lumineuses de puissance élevée, il est possible d'incorporer le lanthanide à un émetteur qui possède sa propre fonction d'absorption. Le ligand utilisé peut jouer le rôle d'antenne en mettant en jeu son état triplet. Le chromophore organique absorbe l'énergie lumineuse qui peuple ses états excités singulets  $^1\pi\pi^*$ . Le ligand transfère ensuite son énergie à son propre état triplet  $^3\pi\pi^*$  qui, à son tour, transfère son énergie vers les états excités du lanthanide. La relaxation de ces états excités conduit à l'émission de phosphorescence.

### 2.2.1 Spectroscopie d'absorption UV-visible

Les complexes étudiés ont été obtenus par réaction des ligands H<sub>3</sub>L1 et H<sub>3</sub>L2 avec des triflates de lanthanides dans H<sub>2</sub>O et dans D<sub>2</sub>O en utilisant NaOH et ND<sub>4</sub>OD comme bases respectives (pH = 5-6). Les spectres de masse à haute résolution (ESI+) des complexes présentent des pics intenses correspondant aux complexes, [Ln(HL1)]<sup>+</sup> et [Ln(HL2)]<sup>+</sup>, confirmant ainsi la formation des complexes souhaités.

Les spectres d'absorption UV-visible des complexes EuL1 et EuL2 ont été enregistrés en solution aqueuse tamponnée à pH 7,4 (MOPS : (3-(*N*-morpholino)propanesulfonic acid) de concentration 0,1 M) (**Figure 62**). Les deux spectres présentent une large bande d'absorption avec un maximum à 270 nm, soit  $\epsilon = 6150 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}$  pour EuL1 et  $\epsilon = 14100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}$  pour EuL2. Cette bande est caractéristique d'une transition  $\pi \rightarrow \pi^*$  du groupement méthylpyridine.<sup>116</sup>



**Figure 62 :** Spectres UV-Visible des titrages des solutions EuL1 ( $5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ) (à gauche) et EuL2 ( $2 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ) (à droite) par une solution standard de  $\text{Zn}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$  ( $3 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ )

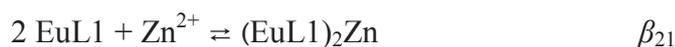
L'addition de  $\text{Zn}^{2+}$  provoque d'importantes variations dans les spectres d'absorption des deux complexes, notamment un déplacement du maximum d'absorption vers des longueurs d'ondes plus courtes ( $\sim 262 \text{ nm}$ ), et l'apparition d'une nouvelle bande avec deux maximas à environ 295 et 306 nm. Les données spectroscopiques sont répertoriées **tableau 19**.

	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\varepsilon$ (M <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	$\tau_{\text{H}_2\text{O}}$ , ms <sup>a</sup>	$\tau_{\text{D}_2\text{O}}$ , ms <sup>a</sup>	$q^{117}$
<b>EuL1</b>	271	6150	0,75	1,45	0,4
<b>EuL1Zn</b>	269	5250	0,71	1,62	0,5
	296	2850			
	307	2650			
<b>(EuL1)<sub>2</sub>Zn</b>	270	6100	0,76	1,59	0,4
<b>EuL2</b>	268	14100	0,80	1,67	0,4
<b>EuL2Zn</b>	258	14350	non mesuré	non mesuré	non mesuré
	295	9450			
	306	8600			
<b>(EuL2)<sub>2</sub>Zn</b>	266	13850	0,81	1,63	0,4
	295	7050			
	307	5000			

<sup>a</sup>  $\lambda_{\text{exc}} = 244$  nm,  $\lambda_{\text{em}} = 614$  nm, Erreur estimée :  $\pm 10$  %

**Tableau 19 : Données spectroscopiques des complexes EuL1 et EuL2 et de leurs complexes de Zn<sup>2+</sup> en solution aqueuse (MOPS 0,1M, pH 7,4).**

Le profil de titrage observé pour EuL1 présente deux points d'inflexion pour des ratios Zn<sup>2+</sup>:EuL1 / 2:1 et 1:1 indiquant la formation des deux complexes (EuL1)<sub>2</sub>Zn et EuL1Zn selon les réactions suivantes:



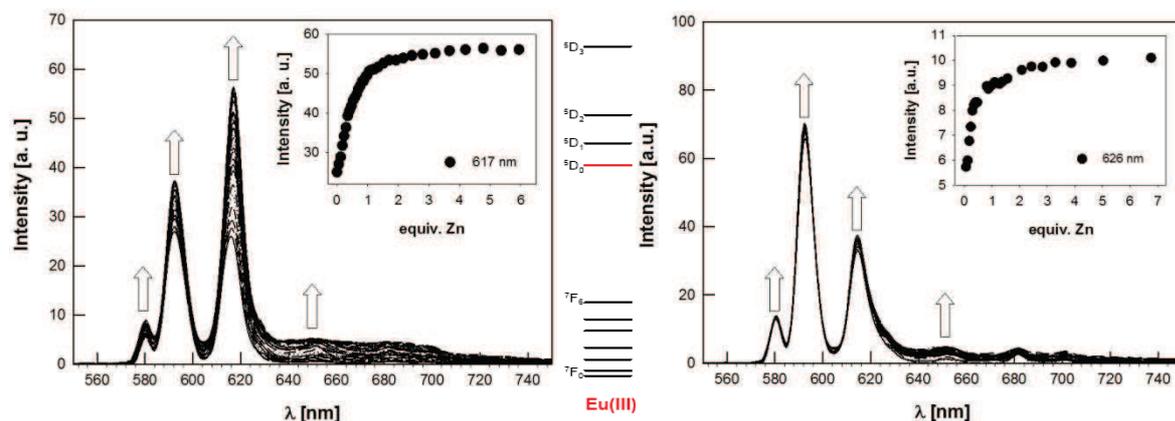
Dans le cas de EuL2, le point d'inflexion du complexe (EuL2)<sub>2</sub>Zn est moins marqué. Ceci montre une stabilité moindre de cette espèce par rapport à son homologue (EuL1)<sub>2</sub>Zn. Cependant, la forte courbure des profils de titrage indique des constantes d'équilibre particulièrement élevées ( $\log \beta_{11} > 7$ ). Le paramètre p trouvé, qui détermine la proportion de complexe formé, est proche de 1,0 dans les deux cas ( $p = [\text{concentration du complexe}] / [\text{concentration du complexe possible}]$ ). Ces valeurs élevées de p ne permettent pas de déterminer une constante d'équilibre fiable, le complexe étant formé trop rapidement. Les constantes de stabilité  $\log \beta_{11} = 11,3$  et  $\log \beta_{21} = 20,5$  ont été déterminées pour le système Zn<sup>2+</sup>:tacn.<sup>100</sup> La formation de complexes stables entre le Zn<sup>2+</sup> et les complexes EuL1 et EuL2 n'est donc pas surprenante.

## 2.2.2 Spectroscopie d'émission

### a) Complexes d'euporium (III)

Les spectres d'émission des complexes EuL1 et EuL2 ont été enregistrés en solutions aqueuses tamponnées de MOPS (pH 7,4) de concentration 0,1 M (**Figure 57**) après excitation du ligand. Les deux spectres montrent des transitions caractéristiques  $^5D_0 \rightarrow ^7F_J$  à 580 nm ( $J = 0$ ), 592 nm ( $J = 1$ ), 614 nm ( $J = 2$ ), 651 nm ( $J = 3$ ) et de 676 à 706 nm ( $J = 4$ ). Aucune émission résiduelle  $\pi-\pi^*$  du groupement méthylpyridine n'a été observée, ce qui suggère un transfert d'énergie efficace des chromophores méthylpyridine aux états excités de l'ion  $\text{Eu}^{3+}$  dans ces systèmes. Le groupement méthylpyridine joue donc bien son rôle d'antenne.

L'addition de  $\text{Zn}^{2+}$  provoque de forts changements dans le spectre d'émission de EuL1, alors que le spectre de EuL2 ne présente que de faibles changements. Ces résultats indiquent que l'environnement de coordination de l'ion  $\text{Eu}^{3+}$  dans EuL1 change de manière significative par addition de  $\text{Zn}^{2+}$  alors qu'il reste quasiment inchangé dans le cas de EuL2.



**Figure 63 :** Spectres d'émission des titrages des solutions EuL1 ( $\lambda_{exc} = 267$  nm,  $5.10^{-5}$  M) (à gauche) et EuL2 ( $2.10^{-5}$  M,  $\lambda_{exc} = 271$  nm) (à droite) par une solution standard de  $\text{Zn}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$  ( $3.10^{-3}$  M) en solution aqueuse tamponnée (MOPS 0,1M, pH 7,4) et diagramme partiel d'énergie de l'euporium (au centre)

Dans le spectre du complexe EuL1, les transitions  $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$  et  $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$  possèdent des intensités très similaires, alors que le spectre de EuL2 montre une transition  $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$  qui est prédominante. L'intensité de la bande  $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$  est directement liée à l'environnement de coordination de l'ion  $\text{Eu}^{3+}$ .<sup>118</sup> La nature et la polarisabilité du groupement occupant une position sur, ou à proximité de l'axe principal du complexe affectent l'intensité relative de la transition  $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ .<sup>119</sup> Plus la polarisabilité de l'atome donneur en position axiale est élevée, plus l'intensité relative de la bande d'émission  $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$  augmente. Ainsi, les différences d'intensité des transitions  $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$  et  $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$  dans les complexes EuL1 et EuL2 suggèrent un environnement de coordination local autour de l'ion  $\text{Eu}^{3+}$  différent dans les deux complexes.

L'émission de luminescence peut être provoquée par le transfert de l'énergie du ligand au lanthanide ou par la complexation du zinc. Afin de déterminer la source de l'augmentation d'intensité, les mesures ont été réalisées sur les complexes de gadolinium (III).

### b) Complexes de gadolinium (III)

Notre regard s'est alors porté sur le comportement des complexes de gadolinium (III) pour conforter les premières études faites avec les complexes d'euporium (III). Les spectres de fluorescence obtenus lors de l'excitation du ligand à la température ambiante (**Figure 64**) montrent de larges bandes d'émission d'intensités faibles qui sont attribuées à l'état  $\pi-\pi^*$  du ligand. Le maxima apparent du spectre des deux complexes est à environ 325 nm. Ceci est cohérent avec les énergies des états singulets des groupements méthylpyridine présents dans les complexes de gadolinium.<sup>120</sup>

Etonnamment, l'ajout de  $Zn^{2+}$  provoque clairement une augmentation considérable de l'intensité des émissions dans le cas des deux complexes. Cependant, cette augmentation n'est pas générée par un transfert d'énergie classique du ligand au lanthanide. En effet, les niveaux électroniques du  $Gd^{3+}$  sont trop hauts en énergie pour accepter l'énergie des états singulets et / ou triplets du ligand. Nous en avons ainsi déduit que la croissance des bandes d'absorption était due à la coordination de  $Zn^{2+}$  qui affecte les propriétés d'émission des unités méthylpyridine du complexe. Les profils d'émission présentent en effet des points d'inflexions pour des ratios  $Zn^{2+}:GdL / 2:1$  et  $1:1$ , ce qui est en accord avec les modifications spectrales observées dans les spectres d'absorption de EuL1 et EuL2 lors de l'addition de  $Zn^{2+}$ .

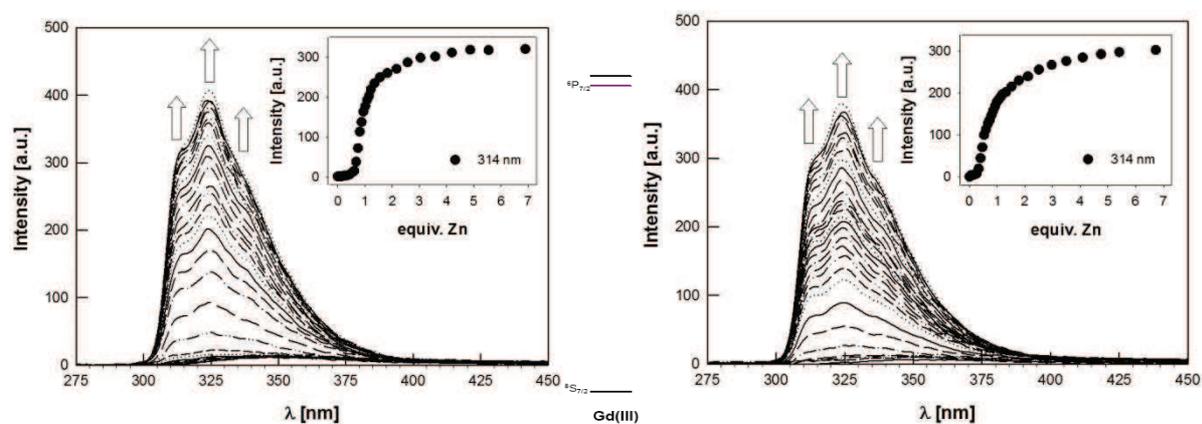


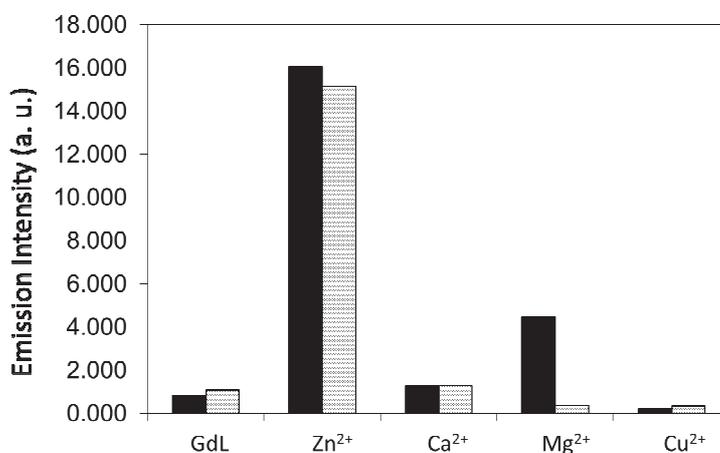
Figure 64 : Spectres d'émission ( $\lambda = 244$  nm) des titrages des solutions GdL1 ( $5.10^{-5}$  M) (à gauche) et GdL2 ( $2.10^{-5}$  M) (à droite) par une solution standard de  $Zn(CF_3SO_3)_2$  ( $3.10^{-3}$  M pour GdL1 et  $1.10^{-3}$  M pour GdL2) en solution aqueuse tamponnée (MOPS 0,1M, pH 7,4) et diagramme partiel d'énergie du gadolinium (au centre)

Les résultats de fluorescence montrent donc que, lors de l'ajout de zinc, les plateformes synthétisées permettent une modification de l'environnement de l'euporium (III) uniquement pour le ligand EuL1, le comportement du récepteur EuL2 n'étant que très modéré malgré la *N*-fonctionnalisation de l'unité tacn. En revanche, et de façon encore plus surprenante, les deux complexes de gadolinium (III) GdL1 et GdL2 montrent un phénomène d'émission de type "switch on" aussi remarquable qu'inattendu. Ce comportement offre de nombreuses perspectives d'applications des complexes de gadolinium (III) comme sondes fluorescentes du zinc (II).

### 2.2.3 Etude de sélectivité du signal

Si les complexes de gadolinium (III) se sont avérés être de surprenantes et efficaces sondes fluorescentes pour la détection du  $Zn^{2+}$  de type "off-on", aucune information quant à la sélectivité de la détection pour le zinc (II) vis-à-vis d'autres métaux n'était encore à ce stade connue. Ainsi nous avons entrepris des études complémentaires de complexation de métaux compétitifs comme le  $Ca^{2+}$ , le  $Mg^{2+}$  et le  $Cu^{2+}$ .

Les mesures ont été effectuées avec les récepteurs GdL1 et GdL2 à pH physiologique (pH 7,4, tampon MOPS à 0,1M) et les résultats proposés sous forme de graphique dans la **Figure 65**. Les deux complexes présentent une forte sélectivité en faveur du zinc par rapport aux autres cations étudiés. Cependant, la modification d'intensité que génère l'ajout de cation est moindre dans le cas du ligand GdL2.



**Figure 65** : Intensité de l'émission de luminescence des complexes GdL1 (barres noires) et GdL2 (barres grises) en l'absence et en présence de différents cations

Ces résultats sont remarquables puisqu'ils montrent que si l'unité tacn n'est pas, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, un site de coordination spécifique du zinc (II), notamment vis-à-vis du cuivre (II), la détection est en revanche sélective en faveur du cation initialement ciblé. De nombreuses hypothèses peuvent justifier ce comportement, mais la plus probable consiste à penser que  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$  ne sont que très faiblement complexés par l'unité tacn et que  $\text{Cu}^{2+}$  n'affecte que très faiblement les propriétés d'émission des unités méthylpyridine du complexe.

Associés à un signal de type "off-on" en IRM, ces récepteurs, détecteurs spécifiques du  $\text{Zn}^{2+}$ , pourraient s'avérer être des sondes bimodales intéressantes, en partant de l'hypothèse que le zinc (II) sera toujours plus abondant en milieu biologique que le cuivre (II). Il nous reste donc à déterminer si la coordination de l'ion  $\text{Zn}^{2+}$  par le chélatant engendre l'arrivée de molécules d'eau dans la première sphère de coordination du lanthanide et modifie ses propriétés magnétiques.

## 2.2.4 Etat d'hydratation

### a) Complexes d'euporium (III)

Les états d'hydratation des complexes EuL1 et EuL2 ont été étudiés par comparaison de leurs durées de vie de luminescence en solution dans  $\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{D}_2\text{O}$ . Toutes les durées de vie observées ont été affinées à partir de décroissances mono-exponentielles. Ceci montre la présence d'espèces uniques en solution ou de mélanges d'espèces en équilibre rapide. Les durées de vies enregistrées en solution aqueuse sont respectivement de 0,75 ms et 0,80 ms pour les complexes EuL1 et EuL2. Ces temps sont plus longs que ceux généralement observés pour les complexes d' $\text{Eu}^{3+}$  mono- et di-hydratés,<sup>121</sup> mais plus courts que ceux observés pour des complexes possédant une valeur de  $q = 0$  avec des ligands dérivés du do3a (**Figure 66**).<sup>122</sup>

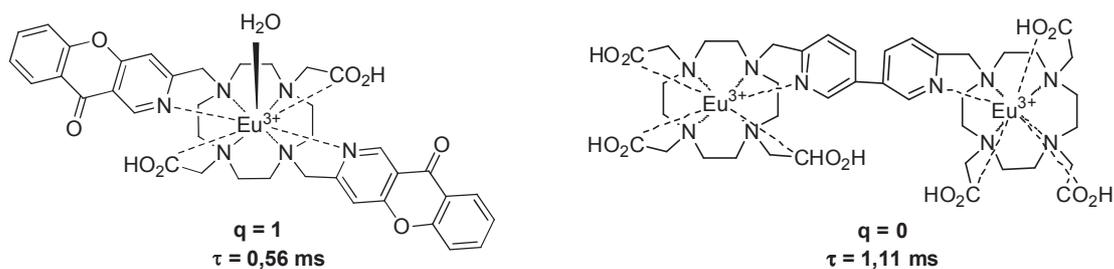


Figure 66 : Influence de l'état d'hydratation sur la durée de vie

Les durées de vie observées fournissent des valeurs de  $q$  non entières de 0,4 indiquant la présence d'un équilibre en solution impliquant des espèces pour lesquelles  $q = 1$  et  $q = 0$ . Des nombres d'hydratation de  $q = 0,2\sim 0,4$  ont déjà été observés pour des complexes d' $\text{Eu}^{3+}$  avec des ligands do3a fonctionnalisés par des groupements méthylpyridine contenant des substituants encombrants en position 6 (**Figure 67**).<sup>123</sup> Ceci suggère que dans nos complexes le groupe méthylpyridine attaché à l'unité do3a est coordonné à l'ion  $\text{Eu}^{3+}$  à la fois dans le complexe EuL1 et dans le complexe EuL2.

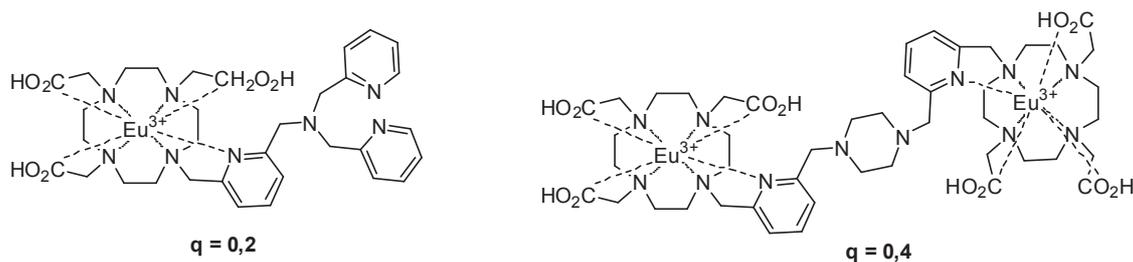


Figure 67 : Complexes d'euprium possédant un substituant encombrant en position 6 de l'unité méthylpyridine

Des complexes de  $\text{Eu}^{3+}$  avec des ligands similaires sans substituant en position 6 de l'unité méthylpyridine contiennent une molécule d'eau coordonnée au lanthanide (**Figure 68**).<sup>124</sup> Ceci suggère que la présence de substituants encombrants en position 6 de l'unité méthylpyridine des complexes EuL1 et EuL2 provoque un certain encombrement stérique qui empêche la coordination d'une molécule d'eau sur le centre métallique. Une autre hypothèse est qu'une partie des atomes donneurs de l'unité tacn est impliquée dans la coordination de l'ion  $\text{Eu}^{3+}$ .

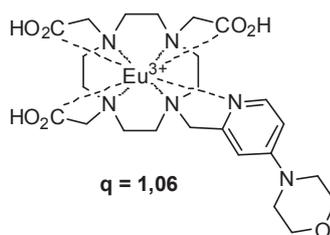


Figure 68 : Complexe d'euporium ne possédant pas de substituant encombrant en position 6 de l'unité méthylpyridine

Les durées de vies enregistrées pour EuL1 et EuL2 en présence de 0,5 équivalent de  $Zn^{2+}$  sont pratiquement identiques à celles observées pour les complexes obtenus en présence d'un équivalent (**Tableau 19**). L'absence d'évolution montre que le nombre d'hydratation de l'ion  $Eu^{3+}$  reste constant et proche de zéro pour les différentes espèces formées en solution au cours des titrages. Ceci indique que le zinc est bien coordonné par l'unité tacn mais que le groupement méthylpyridine reste coordonné à l' $Eu^{3+}$ .

Afin de valider ce résultat, une étude RMN  $^1H$  des complexes d'euporium (III) avant et après ajout de zinc a été menée. Les mesures RMN  $^1H$  dans  $D_2O$  montrent tout d'abord que les complexes EuL1 et EuL2 adoptent des conformations différentes en solution, signe de la coexistence classique de plusieurs espèces dans le milieu, responsables du nombre élevé de pics observés.<sup>125</sup> Ce point ne sera pas discuté dans ce manuscrit. Enfin, les spectres montrent aussi et surtout qu'aucun changement ne se produit lors de l'ajout de zinc sur le complexe EuL2, au contraire du complexe EuL1 dont le spectre RMN  $^1H$  évolue lors d'ajout de zinc, témoignant d'une modification de l'environnement de coordination du lanthanide uniquement pour le récepteur au tacn non fonctionnalisé (**Figure 69**).

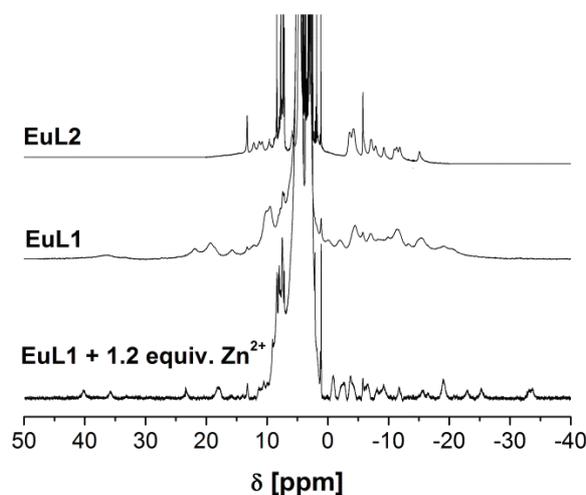


Figure 69 : Evolution des spectres RMN  $^1H$  des complexes EuL1 et EuL2 dans  $D_2O$  lors d'ajout de  $Zn^{2+}$

Ces résultats concordent pleinement avec ceux obtenus en émission et suggèrent que l'addition de  $Zn^{2+}$  modifie l'environnement du lanthanide mais ne provoque pas la décoordination du lien méthylpyridine lié à l'ion  $Eu^{3+}$  au profit du métal de transition. Dans le cas de EuL2, il est probable que les substituants volumineux du fragment tacn empêchent toute coordination du triazamacrocycle à l'ion lanthanide (**Figure 70**).

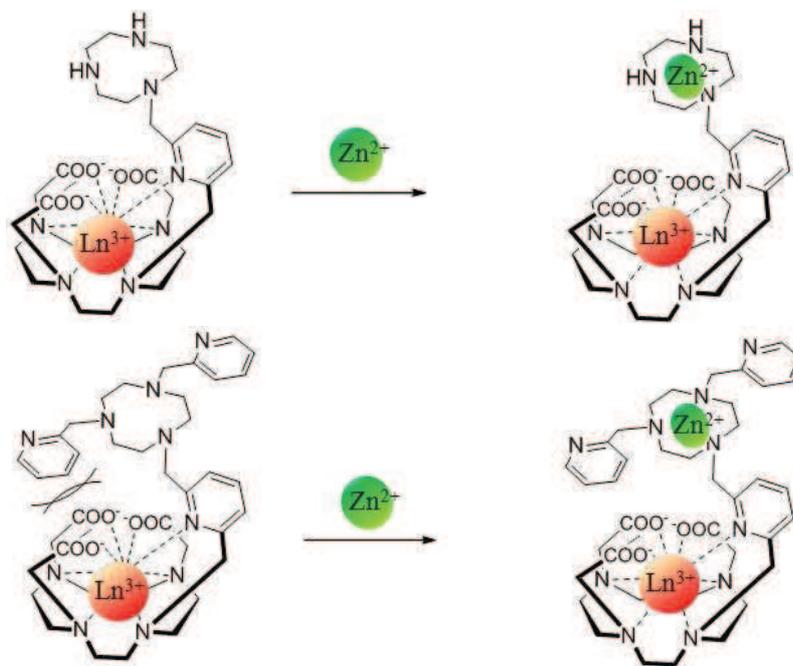


Figure 70 : Mécanisme de détection du  $Zn^{2+}$

#### b) Complexes de gadolinium (III)

Afin d'obtenir un meilleur aperçu de la coordination de  $Zn^{2+}$  et d'espérer un signal IRM de type "off-on" malgré les résultats peu prometteurs dévoilés par l'étude des complexes d'euporium (III), des mesures de relaxivité longitudinale ont été réalisées sur les complexes correspondants GdL1 et GdL2 en solution aqueuse tamponnée (HEPES, pH 7,4). Les valeurs de relaxivité décrivent l'efficacité du couplage dipolaire magnétique entre les protons de l'eau et les ions paramagnétiques  $Gd^{3+}$ . Ces valeurs sont influencées par les trois paramètres microscopiques les plus importants du complexe :  $q$ , le nombre de molécules d'eau directement coordonnées à l'ion  $Gd^{3+}$ ,  $k_{ex}$ , la vitesse d'échange de ces molécules d'eau, et  $\tau_R$ , le temps de corrélation de rotation du complexe. Ces trois paramètres peuvent être modifiés par les changements structuraux du complexe.

A 20 MHz et 25°C, la relaxivité mesurée est respectivement de 3,7 mM<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup> et de 3,4 mM<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup> pour les complexes GdL1 et GdL2. Lors de l'addition de Zn<sup>2+</sup>, aucun changement significatif de la relaxivité n'a été observé pour le complexe GdL2. Ceci est en conformité avec les mesures de luminescence, confirmant que pour ce complexe, aucun changement important ne se produit autour de la sphère de coordination de l'ion Ln<sup>3+</sup> lors de la coordination de Zn<sup>2+</sup>. Au contraire, pour le complexe GdL1, une légère baisse (environ 18 %) de la relaxivité est observée consécutivement à l'ajout de 0,5 équivalent de Zn<sup>2+</sup> puis une légère augmentation est observée lors d'une nouvelle addition de Zn<sup>2+</sup>. Ces résultats montrent que dans le complexe GdL1, la coordination de Zn<sup>2+</sup> a un effet direct sur l'environnement du lanthanide. La diminution de la relaxivité est cohérente avec l'augmentation de l'intensité de la luminescence observée. Cela peut s'expliquer par le fait que le complexe (GdL1)<sub>2</sub>Zn est un complexe "sandwich" dans lequel la molécule d'eau des espèces possédant q = 1 est encombrée, ce qui réduirait son taux d'échange avec l'eau du solvant et donc la relaxivité du complexe. La légère augmentation observée après une addition supplémentaire de Zn<sup>2+</sup> (autour de 10 % d'augmentation) pourrait être attribuée à la formation de petits agrégats, ce qui réduirait le temps de corrélation du complexe et entraînerait une augmentation de la relaxivité.

## Conclusion

Dans l'idée de développer de nouvelles sondes "off-on" de détection IRM du  $Zn^{2+}$  en milieu biologique, deux nouveaux ligands ditopiques L1 et L2 basés respectivement sur un motif tacn et 1,4-bis(2-picolyl)tacn ont été synthétisés. A ces derniers a été introduit par *N*-fonctionnalisation sélective du triazamacrocycle, *via* un lien 2,6-méthylepyridinyl, un dérivé do3a destiné à recevoir l'ion  $Gd^{3+}$  à l'origine du signal en IRM. Le concept visait à obtenir un changement de la coordination du lanthanide lors de la complexation du zinc (II) par la partie tacn, le lien pyridinique basculant du centre gadolinium vers le zinc, en permettant l'entrée de molécules d'eau responsable du signal, dans la sphère de coordination du lanthanide.

L'évolution de la structure du complexe a été suivie par spectroscopie d'absorption UV-visible. Des études complémentaires visant à évaluer le nombre de molécules d'eau présentes dans la première sphère de coordination du lanthanide avant et après ajout de  $Zn^{2+}$  ont été réalisées par fluorescence sur des complexes modèles d'euporium (III) et par des études de relaxivité sur les complexes de gadolinium (III).

Les études d'absorption ont permis dans un premier temps de montrer la formation des complexes de lanthanides souhaités par coordination du métal dans le motif do3a. Les études d'émission associées à celles de relaxivité ont montré que le nombre de molécules d'eau dans la sphère interne du lanthanide était compris entre 0 et 1, ce qui a été attribué, comme attendu, à la participation du lien espaceur méthylpyridine dans la coordination du lanthanide. Les études photophysiques ont confirmé la complexation de l'ion  $Zn^{2+}$  dans le récepteur tacn avec des constantes d'équilibre importantes. Nous avons ensuite montré que l'ajout de zinc provoque un changement d'environnement flagrant dans le cas du complexe EuL1 mais seulement une évolution mineure dans le cas du complexe EuL2. La différence d'intensité des bandes  ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$  d'émission observées entre les deux complexes illustre un environnement du lanthanide différent dans les deux cas.

La modification de l'environnement de l'euporium (III), faible dans le cas du complexe EuL2, et plus importante dans le cas du complexe EuL1 a été confirmée par l'évolution de leurs spectres RMN lors d'ajout de zinc (II).

L'évolution de la relaxivité a confirmé les résultats obtenus par fluorescence montrant que l'ajout de  $Zn^{2+}$  n'influence pas l'environnement du lanthanide et ne permet pas l'arrivée de molécules d'eau dans la sphère interne du lanthanide, même si pour le complexe LnL1, le système semble plus propice à proposer le processus de détection attendu. Les groupements méthylpyridine des dérivés LnL2 conduisent à un encombrement de l'environnement du lanthanide, limitant l'approche de molécules d'eau. Les résultats obtenus ont ainsi montré que la détection par IRM attendue n'avait pas lieu, le lien 2,6-méthylpyridine restant coordonné trop fortement au lanthanide.

En revanche, et de façon très surprenante, les deux complexes de gadolinium (III) GdL1 et GdL2 ont montré un phénomène de détection de type "off-on" remarquable, mais en fluorescence. Ce comportement est dû à la coordination de  $Zn^{2+}$  qui affecte les propriétés d'émission de la, ou des, unités méthylpyridine du complexe. A ceci s'ajoutent les résultats de l'étude d'émission de luminescence effectuée avec des métaux compétiteurs comme le  $Ca^{2+}$ , le  $Mg^{2+}$  et le  $Cu^{2+}$  qui ont clairement montré une sélectivité de détection du zinc (II).

Ces résultats sont donc très prometteurs mais restent tout de même à modérer puisque si le signal reste sélectif pour  $Zn^{2+}$  vis-à-vis de cations aussi importants que le cuivre (II), il est probable que la sélectivité de complexation, comme vu dans le chapitre précédent, restera elle au profit de  $Cu^{2+}$ . Ceci ne représente cependant pas un point faible pour des études *in vivo* où, comme nous l'avons présenté dans l'introduction, les ions  $Zn^{2+}$  restent de loin présents en plus grande concentration.

Ces comportements offrent ainsi de nombreuses perspectives d'applications des complexes de gadolinium (III) comme sondes fluorescentes du zinc (II), même si les résultats ne sont pas ceux escomptés. Cependant, une modification mineure de la structure des ligands pourrait permettre de cumuler à la fois une réponse optique et IRM des complexes de gadolinium (III). En effet, une alternative serait d'utiliser comme bras espaceur un groupement pyridinique portant en position para de l'azote, un groupement électroattracteur. Cette solution pourrait minimiser la force d'interaction avec le lanthanide et favoriser la décooordination lors de la détection de zinc. De nouvelles sondes bimodales pourraient alors être envisagées.



## Chapitre IV

Tacn fonctionnalisés pour la  
transition de spin



## Introduction

Le phénomène de transition de spin se produit dans les complexes de métaux de transition (configurations  $d^4-d^7$ ) dont le champ des ligands ( $\Delta_o$ ) est de même ordre de grandeur que l'énergie d'appariement ( $\Pi$ ) des électrons d. Dans ces complexes, une excitation extérieure (Température, Pression, Radiation lumineuse,...) peut induire, d'une manière réversible, une transition de l'état haut spin (HS) à l'état bas spin (BS). Parmi les métaux de transition dont la configuration électronique autorise les deux états électroniques HS et BS (configurations  $d^4-d^7$ ), le fer (II) est, de loin, le plus utilisé en raison de la particularité de ses deux configurations électroniques. En effet, dans le cas des complexes du fer (II), la transition de spin se caractérise par une transition d'un état paramagnétique (HS :  $(t_{2g})^4(e_g)^2$ ,  $S = 2$ ) à un état diamagnétique (BS :  $(t_{2g})^6(e_g)^0$ ,  $S = 0$ ). Bien que la transition puisse être considérée comme ayant lieu entre deux états magnétiques différents, la transition de spin se définit, cependant, comme une transition élastique : le peuplement ou le dépeuplement des orbitales antiliantes  $e_g$  entraîne, respectivement, un allongement ou un raccourcissement de la distance Métal-Ligand d'environ 10 % (0,2 Å dans le cas des complexes de  $Fe^{2+}$ ). Cette modification de la sphère de coordination entraîne un changement significatif du volume de la molécule. En plus de l'effet électronique et de celui du volume, le changement de configuration électronique induisant la transition de spin, provoque, dans un grand nombre de systèmes, un changement de couleur.

D'une manière générale, un complexe de fer (II) de géométrie octaédrique peut se caractériser par un champ de ligand intermédiaire ( $\Delta_o$  de même ordre de grandeur que  $\Pi$ ) s'il est entouré par des ligands azotés plus ou moins contraignants. Par conséquent, la conception de tels complexes nécessitera l'utilisation de ligands azotés, potentiellement complexants et offrant une facilité de modifications chimiques telles que la fonctionnalisation par un groupement électroactif ou imposant un encombrement stérique, la modulation de la taille, la flexibilité ou la denticité du ligand. Ces caractéristiques permettent, de moduler le champ des ligands dans le complexe et par conséquent la conception de nouveaux systèmes à transition de spin.

Dans ce contexte, de par leurs excellentes propriétés complexantes et la richesse de leur chimie, les polyazacycloalcanes sont des candidats potentiels pouvant conduire à des complexes du  $\text{Fe}^{2+}$  à transition de spin. La modification aisée de la nature et du nombre des bras coordinants sur le macrocycle multiplie les possibilités de moduler la force du champ. Ainsi, dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes à transition de spin faisant intervenir les ligands 1-(2-pyridyl-méthyl)-1,4,7-triazacyclononane et 1,4-bis(2-pyridyl-méthyl)-1,4,7-triazacyclononane. Cependant, pour situer le sujet dans son contexte et pour faciliter la compréhension de ce chapitre, les travaux effectués sur la synthèse des nouveaux ligands, leur complexation, l'étude des complexes et la discussion des résultats est précédée par une première partie bibliographique présentant brièvement la transition de spin. Les complexes du fer (II) à base de polyazacycloalcanes décrits dans la littérature font l'objet de la seconde partie de ce rappel bibliographique.

## 1 Rappels bibliographiques

Le premier comportement anormal faisant intervenir un changement de moment magnétique d'un complexe de fer (*complexe* de fer (III) tris(dithiocarbamate)) a été observé en 1931 par L. Cambi et *coll.*<sup>126</sup> Dans les années 1960, le premier complexe de coordination du fer (II), de type  $[\text{Fe}(\text{phen}_2\text{X}_2)]$  (phen = 1,10-phénantroline), à transition de spin a été décrit.<sup>127,128</sup> Depuis, de nombreux exemples de complexes se caractérisant par la transition de spin ont été rapportés.<sup>129</sup>

### 1.1 Caractérisations physiques

#### 1.1.1 Généralités

Comme décrit précédemment, le phénomène de transition de spin se produit dans les complexes de métaux de transition (configurations  $d^4$ - $d^7$ ) dont le champ des ligands ( $\Delta_o$ ) est de même ordre de grandeur que l'énergie d'appariement ( $\Pi$ ) des électrons d. Dans le cas du fer (II) par exemple, l'environnement octaédrique généré par les six atomes donneurs des ligands, provoque une levée de dégénérescence des orbitales d en deux groupes d'orbitales : des orbitales  $t_{2g}$  ( $d_{xy}, d_{xz}, d_{yz}$ ) non liantes et des orbitales  $e_g$  ( $d_{x^2-y^2}, d_{z^2}$ ) antiliantes de plus haute énergie. Les deux types d'orbitales ( $t_{2g}$  et  $e_g$ ) se trouvent ainsi séparées par une différence d'énergie ( $\Delta_o$ ) appelée énergie du champ de ligands. Ce gap énergétique dépend de la nature du ligand, de l'environnement chimique et du degré d'oxydation du cation métallique (**Figure 71**).

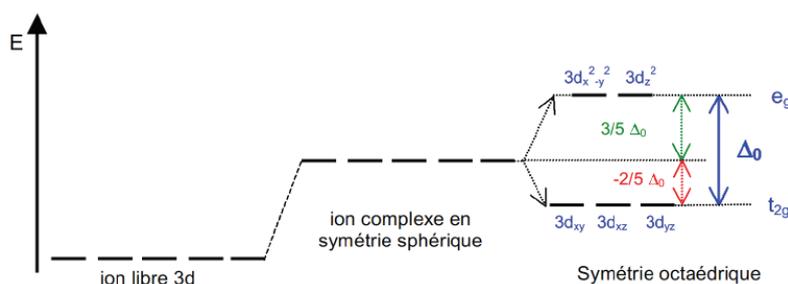


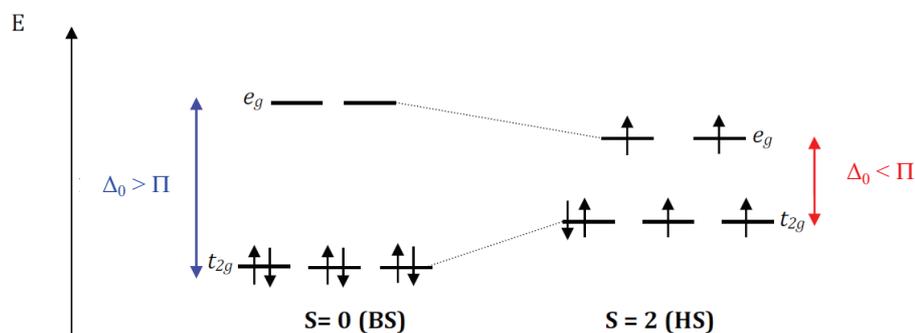
Figure 71: Influence du champ cristallin octaédrique sur les niveaux d'énergie des orbitales d

La configuration électronique adoptée par le complexe dépend essentiellement des valeurs relatives du champ de ligands  $\Delta_0$  et de l'énergie d'appariement  $\Pi$  des électrons dans les orbitales  $t_{2g}$  (**Figure 72**) :

$\Delta_0 \gg \Pi$  : les électrons s'apparient dans les orbitales  $t_{2g}$  ; c'est l'état bas spin ( $S=0$  dans le cas des complexes de  $\text{Fe}^{2+}$ ) ;

$\Delta_0 \ll \Pi$  : les électrons respectent la règle de Hund en occupant le maximum des 5 orbitales d ; c'est l'état haut spin ( $S = 2$  dans le cas des complexes de  $\text{Fe}^{2+}$ ) ;

$\Delta_0 \approx \Pi$  : lorsque  $\Delta_0$  est de même ordre de grandeur que  $\Pi$ , le complexe peut adopter la configuration d'un champ fort ou celle d'un champ faible. Ainsi, une simple perturbation extérieure, telles que la température, la lumière ou la pression, peut induire la transition de spin d'une manière réversible.



**Figure 72 : Modification de la répartition électronique lors de la transition de spin**

### 1.1.2 Nature des stimuli extérieurs

La variation de la température est l'excitation la plus utilisée pour induire une transition de spin. Les effets de cette excitation sur le phénomène de transition de spin sont suivis par la mesure de la susceptibilité magnétique du complexe. Le champ magnétique est également l'un des facteurs modulables. L'application d'un champ magnétique  $B$  induit une diminution de la température de transition de spin  $T_{1/2}$ . L'application d'une pression extérieure influence le volume moléculaire du complexe. Ainsi, l'augmentation de la pression favorisera l'état bas spin, dans lequel les liaisons métal-atome donneur sont plus courtes, et provoquera l'augmentation de la température de transition.

Dans certains complexes à transition de spin, une excitation lumineuse de l'état bas spin à très basse température (autour de 10 K) peut induire l'état haut spin métastable à la même température lorsque la longueur d'onde de l'irradiation utilisée est appropriée (lumière verte). Cet état demeure stable en augmentant la température jusqu'à une température critique où se produit une relaxation de l'état HS à l'état BS. La température critique est connue sous le nom de  $T_{\text{LIESST}}$  (température au delà de laquelle la phase photo-induite n'est plus observée), provenant de la nature du phénomène : Light-Induced-Excited-Spin-State-Trapping (LIESST). Le phénomène inverse peut être également observé lorsque l'irradiation utilisée est une lumière rouge (Figure 73).

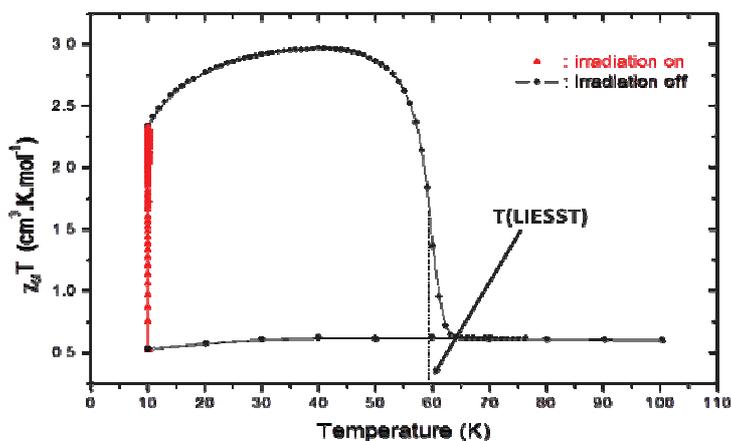


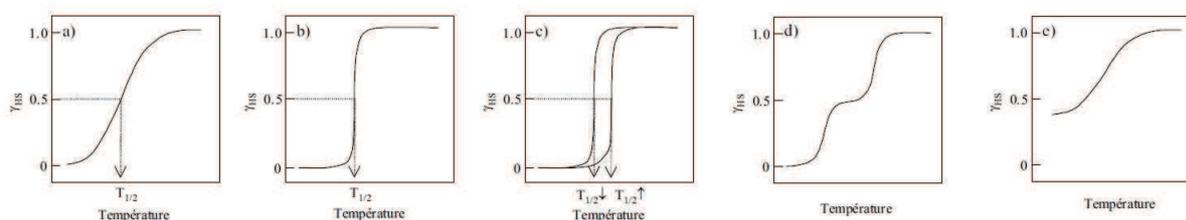
Figure 73 : Effet photo-induit dans les complexes à transition de spin

### 1.1.3 Différents types de transition de spin : transitions et coopérativité

La mesure de la susceptibilité magnétique en fonction de la température est la mesure la plus appropriée pour l'étude des propriétés magnétiques. Pour des raisons de simplicité, les propriétés magnétiques sont représentées sous la forme du produit  $\chi_m T$  en fonction de la température. Ainsi, dans le cas des complexes de fer (II), l'état HS se caractérise par une valeur de  $\chi_m T$  située dans l'intervalle 3,2-3,6  $\text{emu.K.mol}^{-1}$ . L'état bas spin se caractérise par une valeur nulle du produit  $\chi_m T$  en raison du caractère diamagnétique du complexe. Il est important de préciser que certains auteurs utilisent une représentation du produit  $\chi_m T$  normalisé en représentant la fraction d'ions HS ( $\gamma_{\text{HS}}$ ) en fonction de la température ( $T$ ). L'état 100 % HS est ainsi représenté par  $\gamma_{\text{HS}} = 1$  et l'état 100 % BS est représenté par  $\gamma_{\text{HS}} = 0$  ( $\gamma_{\text{BS}} = 1$ ).

Selon la nature, les propriétés du complexe et les interactions intermoléculaires (interactions hydrogène,<sup>130</sup> recouvrements  $\pi$ - $\pi$ ,<sup>131</sup> interactions de van der Waals) dans le réseau cristallin, différents comportements magnétiques peuvent être observés. Les comportements les plus souvent obtenus sont récapitulés dans la **Figure 74** :

- des transitions de spin graduelles (a) (ou graduelles et incomplètes (e)) sont observées lorsque les interactions intermoléculaires sont négligeables. Ces comportements sont notamment observés lorsque le complexe est étudié en solution. On dit alors que les interactions coopératives sont quasiment nulles ;
- des transitions de spin en deux étapes (d) sont observées dans des réseaux générés par deux centres métalliques cristallographiquement différents ; ceci s'observe dans le cas où les deux sites métalliques sont de symétries ou d'environnements différents ;
- des transitions de spin abruptes (b) ou abruptes avec hystérésis (c) sont caractéristiques des systèmes coopératifs (interactions intermoléculaires importantes). La présence d'une boucle d'hystérésis caractérise la présence d'une bistabilité magnétique dans le complexe. Ce comportement lui procure des propriétés physiques particulièrement intéressantes. La courbe d'hystérésis est caractérisée par deux températures de transitions distinctes :  $T_{1/2\downarrow}$  en mode de refroidissement et  $T_{1/2\uparrow}$  en mode de chauffage. La largeur de l'hystérésis dépend de la vitesse de la mesure : plus le balayage est lent, plus l'hystérésis observée est large.



**Figure 74 : Variation de la fraction HS en fonction de la température pour les dérivés à TS**  
**a) graduelle, b) abrupte, c) abrupte avec hystérésis, d) en deux étapes, e) graduelle et incomplète**

#### 1.1.4 Mise en évidence des modifications optiques et structurales

Les modifications optiques et structurales observées lors d'une transition de spin peuvent être caractérisées par différentes techniques. Les plus couramment utilisées sont les spectroscopies électronique (Ultra-Violet) et vibrationnelles (Infra-Rouge et Raman), et la diffraction des rayons X sur monocristal.

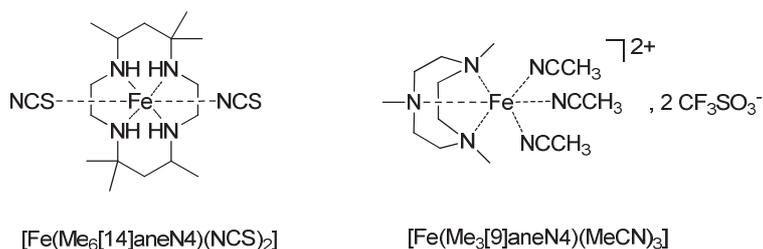
Les transitions de spin thermo-induites sont accompagnées de thermochromisme. Dans le cas du fer (II), le complexe est plus foncé à bas spin (rouge ou mauve) qu'à haut spin (jaune ou blanc). Cette transition optique peut être démontrée par spectroscopie Ultra-Violet ; la transition de spin induit un déplacement des bandes d'absorptions caractéristiques. De même, un déplacement des bandes vibrationnelles est observé en Infra Rouge suite au renforcement de la liaison métal-atome donneur.<sup>132,133,134,135</sup>

A l'état solide, la diffraction des rayons X permet de caractériser la modification du réseau cristallin, en suivant les variations d'angles et de longueurs de liaisons, au sein de la sphère de coordination, induites lors de la transition de spin. Les études structurales de complexes à transition de spin ont pu confirmer que la longueur de la liaison métal-ligand est plus longue dans l'état haut spin que dans l'état bas spin. Dans le cas du fer (II), la liaison Fe-N est de l'ordre de 2,0 Å à bas spin et de 2,2 Å à haut spin.<sup>136</sup> Les études structurales par rayons X mettent également en avant l'existence de liaisons hydrogène ou de  $\Pi$ -stacking qui interviennent dans les interactions coopératives mises en jeu lors d'une transition de spin.

### ***1.2 Polyazamacrocycles et transition de spin***

La modification de la nature électronique du ligand influe sur le champ de ligand. En effet, la présence d'atomes d'azote favorise un champ plus fort que celui provoqué par la présence d'atomes d'oxygène. Il est donc possible de moduler la force du champ en utilisant des ligands imposant une sphère de coordination "mixte" de type  $N_4O_2$ <sup>137</sup> ou  $N_3O_2$ .<sup>138,139</sup> Cependant, les ligands imposant une sphère de coordination de type  $N_6$  sont à ce jour les plus nombreux à conduire au phénomène de transition de spin.<sup>140</sup> Les systèmes les plus connus sont des ligands polydentates combinant des groupements *N*-hétérocycliques et des groupements amino-aliphatiques.<sup>141</sup> Les polyazamacrocycles fonctionnalisés peuvent réunir ces deux caractéristiques.

Quelques complexes de fer (II) à base de polyazamacrocycles ont été décrits dans la littérature et mettent en avant la présence d'une transition de spin avec certains de ces ligands. Le complexe  $[\text{Fe}(\text{Me}_6[14]\text{ane N}_4)(\text{NCS})_2]$  ( $T_{1/2} \approx 350 \text{ K}$ ),<sup>142</sup> découvert en 1972 par D. H. Busch, est le premier complexe de fer (II) à base de polyazamacrocycle présentant une transition de spin. Le champ de ligand est modulé par deux anions  $\text{NCS}^-$ . En 2000, le complexe du tacn  $N^1, N^4, N^7$ -triméthylé  $[\text{Fe}(\text{Me}_3[9]\text{ane N}_3)(\text{MeCN})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$  présentant une transition de spin ( $T_{1/2} = 320 \text{ K}$ ), a été décrit par K. S. Hagen.<sup>143</sup> Le champ de ligand de ce dernier complexe est modulé par trois molécules de solvant ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) qui complètent la sphère de coordination de l'ion  $\text{Fe}^{2+}$  (**Figure 75**).



**Figure 75 :** Complexes  $[\text{Fe}(\text{Me}_6[14]\text{ane N}_4)(\text{NCS})_2]$  et  $[\text{Fe}(\text{Me}_3[9]\text{ane N}_3)(\text{MeCN})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$

La fonctionnalisation de ces polyazamacrocycles par des groupements coordinants a permis d'obtenir d'autres complexes de fer (II) et de mettre en avant les différents paramètres susceptibles d'influencer les propriétés magnétiques des complexes.

### 1.2.1 Influence de la taille du macrocycle

En série polyazacycloalcane, la taille de la cavité et donc du macrocycle a une forte influence sur les propriétés des complexes obtenus. Les dérivés du cyclam et du cyclen fonctionnalisés avec des groupements 2-picolyle ont été synthétisés au laboratoire et leurs complexes de  $\text{Fe}^{2+}$  ont été obtenus par réaction avec  $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (**Figure 76**). Les études de leurs propriétés magnétiques ont montré que le complexe issu du 1,7-di(2-picolyl)cyclen est paramagnétique et présente un état haut spin sur toute la gamme de température étudiée.<sup>16</sup> Le complexe issu du 1,8-di(2-picolyl)cyclam, qui ne diffère que par la taille du macrocycle, révèle un comportement magnétique différent. Les mesures magnétiques montrent une transition de spin graduelle de 200 à 90 K avec une température de transition  $T_{1/2}$  à 150 K.

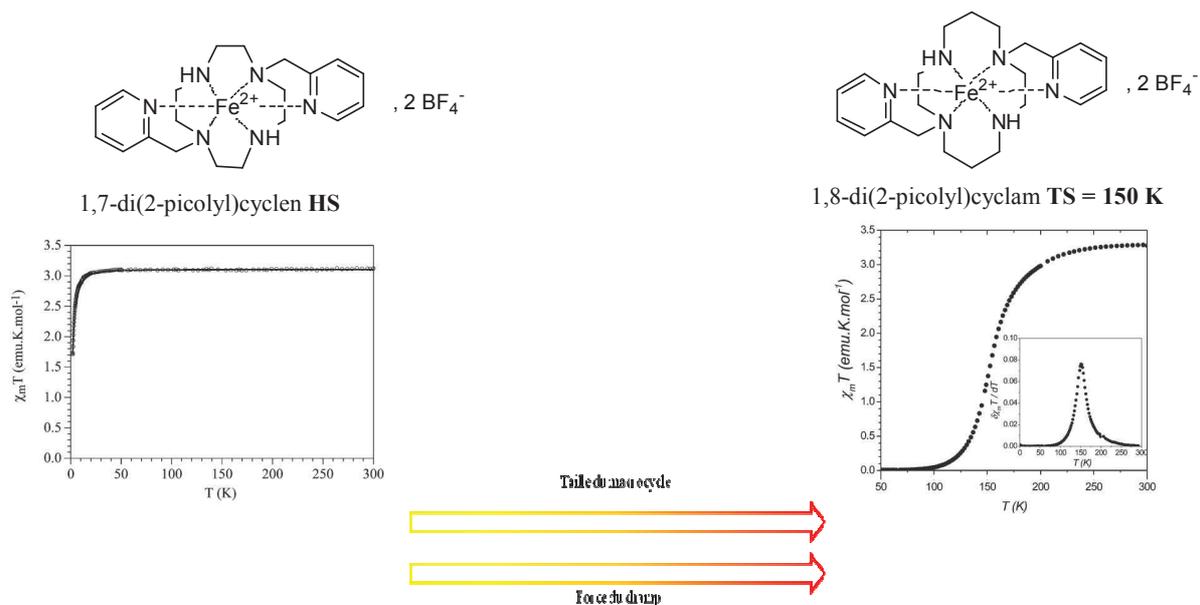


Figure 76 : Propriétés magnétiques des complexes du Fe(II) du cyclen et cyclam-*trans*-dipicolyl

En série triazamacrocyclique, l'influence de la taille du macrocycle est également observable. Les propriétés magnétiques des complexes du fer (II) des triazamacrocycles [9]ane, [12]ane et [10]ane fonctionnalisés par trois groupements 2-picolyle, ont été étudiées. Les deux premiers complexes présentent respectivement un état bas spin<sup>144</sup> et un état haut spin;<sup>144</sup> alors que le troisième présente une transition de spin<sup>145</sup> (**Figure 77**). Ces résultats montrent que, dans cette série, l'augmentation de la taille du cycle s'accompagne d'une baisse de la force du champ de ligand, contrairement à ce qui a été observé dans la série tétraazamacrocyclique (**Figure 76**).

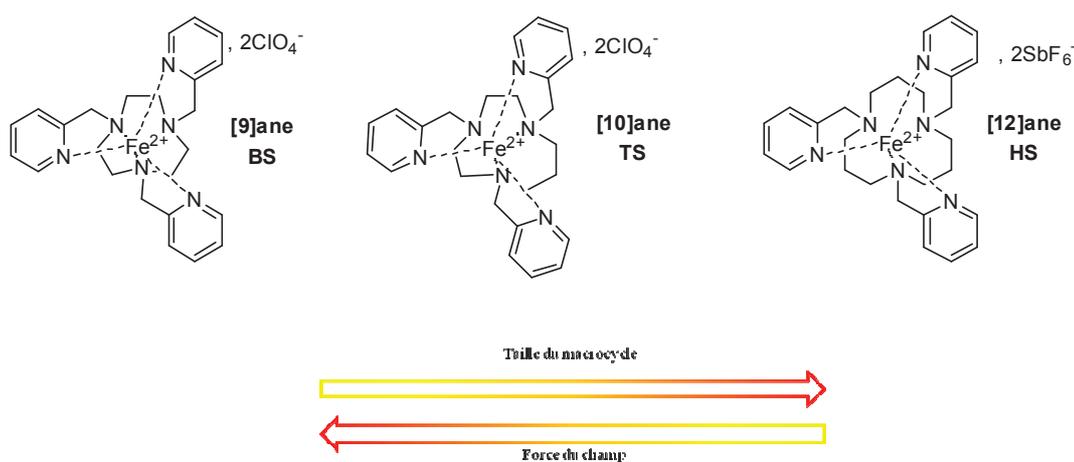


Figure 77 : Influence de la taille de la cavité du macrocycle sur les propriétés magnétiques en série triazacycloalcane

### 1.2.2 Influence de la nature des bras coordinants

La nature des substituants du tacn peut changer l'état de spin du fer, tout en conservant un mode de coordination octaédrique ( $\text{FeN}_6$ ) (**Figure 78**). Par exemple, le complexe  $[\text{Fe}(\text{1,4,7-tris}(1\text{-méthylimidazol-2-ylméthyl})\text{-1,4,7-triazacyclononane})](\text{BF}_4)_2$  (**a**) est paramagnétique (HS),<sup>146</sup> alors que son homologue, le  $[\text{Fe}(\text{1,4,7-tris}(2\text{-pyridyl-méthyl})\text{-1,4,7-triazacyclononane})](\text{BF}_4)_2$  (**b**), est diamagnétique (BS).<sup>147</sup> La désymétrisation du ligand peut permettre d'obtenir des champs de ligand intermédiaires. Ainsi, le complexe **c**, qui diffère du composé **b** par un groupement pyridine portant un substituant méthyle, présente une transition de spin graduelle au-delà de 200 K.<sup>148</sup> A 309 K, température maximale de l'étude, la transition n'est pas complète (**Figure 78, c**).

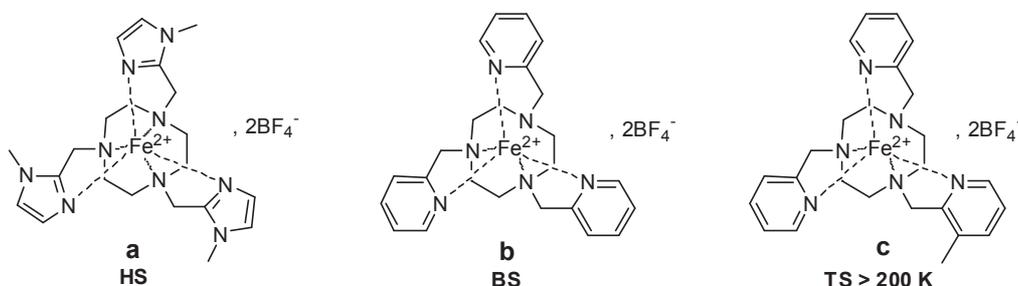


Figure 78 : Influence de l'environnement sur les propriétés magnétiques des complexes tacn-Fe(II)

### 1.2.3 Influence de la flexibilité des bras coordinants

La flexibilité du ligand est également un critère modifiant le champ de ligand. En effet, les études de I. A. Fallis et H. J. Sheperd montrent que l'introduction d'un groupement méthylène entre le macrocycle et les substituants 2-aminophényle (obtention du complexe **b**, **Figure 79**) modifie les propriétés magnétiques observées pour le complexe (**a**) (**Figure 79**).<sup>149</sup> Cette modification induit le passage d'un complexe (**a**) présentant une transition de spin graduelle ( $T_{1/2} \approx 281$  K) non complète à 350 K (température maximale de l'étude) à un complexe à l'état haut spin (**b**).

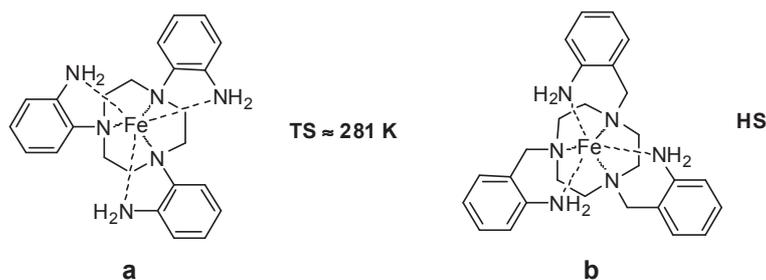


Figure 79 : Influence de la flexibilité sur le champ de ligand

### 1.2.4 Influence de la nature du contre-ion

M. Di Viara a montré que le complexe  $[\text{Fe}(\text{1,4,7-tris}(3\text{-méthylpyrazole})\text{tacn})]^{2+}$  adopte un comportement différent en fonction du contre ion qui assure la neutralité de l'ensemble (**Figure 80**).<sup>150</sup> La présence d'anions perchlorate dans la sphère de coordination du complexe ci-dessous induit un champ fort et donc un état bas spin. La substitution des ions perchlorates par le complexe dianionique  $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Cl}_4]\text{Cl}$  conduit à un complexe paramagnétique.

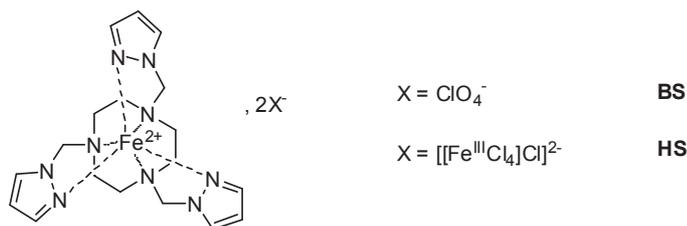


Figure 80 : Influence du contre ion sur l'état de spin d'un complexe d'un dérivé tacn

De même, le complexe de fer (II) du 1,8-dipicolylcyclam présente un comportement magnétique différent en fonction du contre-ion présent dans la structure (**Figure 81**). Une transition de spin graduelle autour de 150 K est observée lorsque les contre-ions sont deux anions  $\text{BF}_4^-$ . Lorsque ces derniers sont remplacés par deux anions  $\text{NCS}^-$ , une transition de spin avec une boucle d'hystérésis de 9 K est observée vers 139 K.

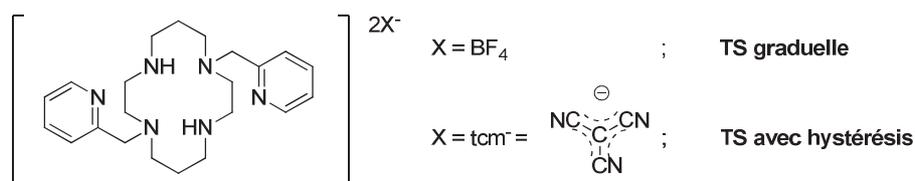


Figure 81 : Influence du contre ion sur l'état de spin de complexes du 1,8-dipicolylcyclam

## 2 Nouveaux dérivés fonctionnalisés du tacn pour la complexation du Fe (II)

Plusieurs complexes de fer (II) de dérivés du tacn, relativement similaires quant à la nature des substituants du cycle, présentent des états de spin différents (**Figure 82**). Le complexe de  $\text{Fe}^{2+}$  du tacn portant trois groupements méthylpyridine (complexe **a**) présente un état bas spin.<sup>151</sup> La simple introduction d'un groupement méthyle sur un noyau pyridine conduit au composé **b**, qui présente une transition de spin graduelle dans l'intervalle 200-309K.<sup>152</sup> La substitution d'un groupement méthylpyridine (complexe **a**) par un chlorure (complexe **c**) modifie le champ du ligand et le complexe qui en résulte est paramagnétique.<sup>151</sup> La substitution de l'atome de chlore par un groupement isothiocyanate  $\text{NCS}^-$  apporte au complexe résultant (**d**) les caractéristiques d'un complexe bas spin diamagnétique. Pour sa part, le complexe de fer du tacn fonctionnalisé par trois groupements non flexibles *o*-phénylamine présente une transition de spin graduelle ( $T_{1/2} = 281\text{K}$ ). Comme nous l'avons précédemment discuté, ces données illustrent parfaitement qu'une simple modification du complexe (nature du bras, substituant sur le bras, co-ligand...) influence ses caractéristiques magnétiques, ce qui rend difficile la prédiction du comportement de nouveaux complexes.

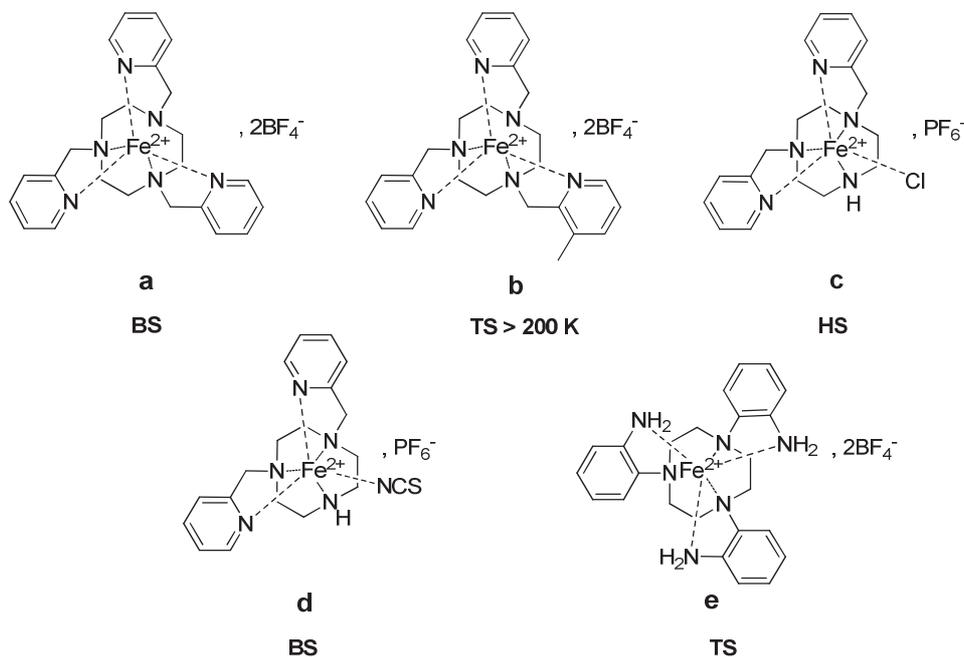


Figure 82 : Ligands modèles pour la synthèse de nouveaux complexes à base de Fe (II)

Nous avons envisagé d'étudier l'influence concomitante des bras *o*-phénylamine et 2-méthylpyridine sur les complexes de cations métalliques : la non flexibilité des bras *o*-phénylamine pourrait apporter une rigidité dans le complexe et engendrer des modifications géométriques et structurales susceptibles de moduler les propriétés magnétiques des complexes. La stratégie de synthèse des ligands repose sur l'utilisation du 1-(2-pyridyl-méthyl)-1,4,7-tacn et du 1,4-bis(2-pyridyl-méthyl)-1,4,7-tacn, synthons déjà élaborés lors des études décrites dans les deux chapitres précédents, et d'y greffer respectivement deux ou un bras *o*-phénylamine.

## 2.1 Synthèse des ligands

Les composés **L3** et **L4** ont été obtenus à partir des précurseurs 1-(2-pyridyl-méthyl)-1,4,7-triazacyclononane **36** et 1,4-bis(2-pyridyl-méthyl)-1,4,7-triazacyclononane **38** (Schéma 31). Ces précurseurs ont été synthétisés selon les méthodes décrites dans les chapitres précédents. Leur fonctionnalisation par réaction avec le 1-fluoro-2-nitrobenzène conduit à deux dérivés dissymétriques du tacn **51** (rendement 93 %) et **52** (rendement 56 %) qui portent respectivement deux et un bras 2-nitrophényl. Les groupements nitro sont réduits en groupements amino par l'hydrate d'hydrazine dans l'éthanol en présence d'une quantité substœchiométrique de charbon actif conduisant aux produits correspondant **L3** et **L4** avec des rendements respectifs de 73 % et 80 %.

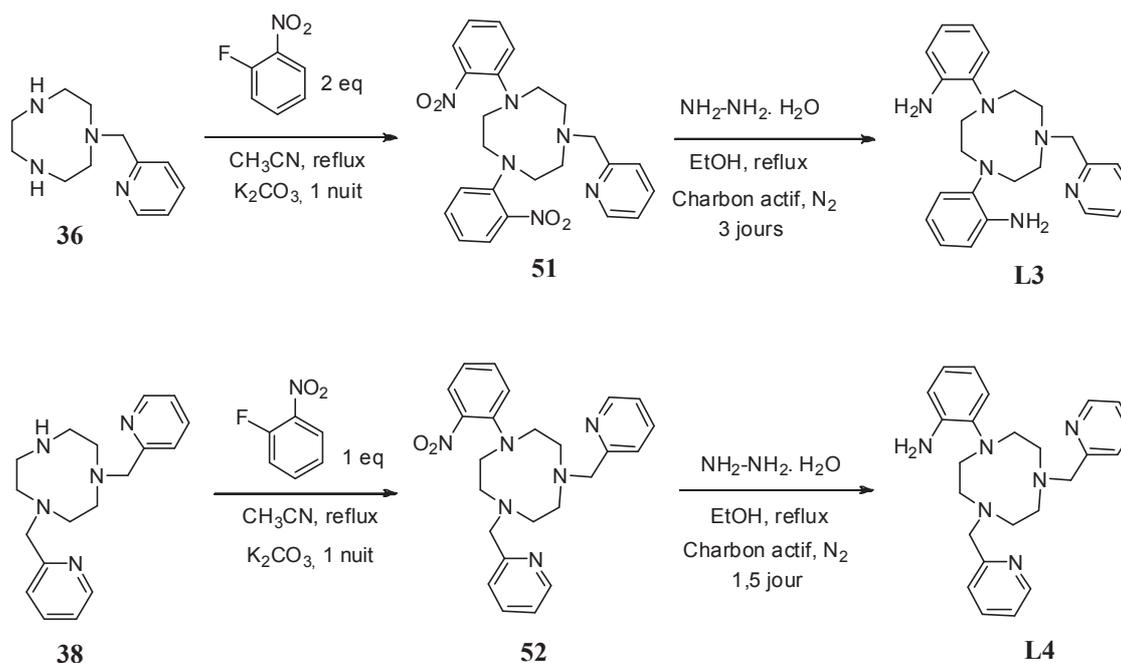


Schéma 31 : Synthèse des composés **L3** et **L4**

## 2.2 Complexation

### 2.2.1 Méthodes de cristallisation

La méthode de préparation des complexes métalliques a une influence sur la cristallisation, donc sur la qualité du cristal et ses propriétés magnétiques. Différentes méthodes ont été testées pour ces études. La méthode la plus répandue est la cristallisation en solution par contact direct des différentes espèces (**Figure 83, a**), puis par évaporation lente du solvant. Cette méthode peut néanmoins conduire à des précipités induits par une cinétique de complexation trop rapide, ne laissant ainsi pas le temps au système de s'organiser et de cristalliser.

Pour pallier à cet inconvénient, il existe des méthodes de diffusion lente. La première consiste à réaliser la complexation en phases hétérogènes gel – solution (**Figure 83, b**). La première phase est une solution comprenant la première entité réactive, et la seconde, est un gel de silicate contenant les autres entités. Le silicate peut être du tétraméthylorthosilicate (TMOS). En milieu aqueux, ce silicate conduit à une phase gélifiée et poreuse. Ces deux caractéristiques permettent une diffusion lente des solutions et donc la croissance de monocristaux dans les pores du gel.

Une seconde méthode de diffusion lente a été utilisée : les « tubes en H » (**Figure 83, c**). Dans cette technique, les entités réactives sont séparées. Chacune d'entre elle est déposée au fond d'un pied du "tube en H", puis le tube est complété par du solvant pur. Les solvants peuvent être identiques de chaque côté, différents mais homogènes ou constituer des phases hétérogènes. Les espèces qui diffusent dans le solvant migrent ainsi lentement, ce qui permet d'accroître la probabilité de cristallisation.

Une dernière méthode de diffusion lente est le "tube fin" (**Figure 83, d**). Dans cette technique, la capillarité contrôle la vitesse de diffusion, celle-ci diminuant avec la finesse du tube. Le système de solvant choisi peut-être, comme dans le cas du "tube en H", identiques ou différents, et dans ce dernier cas être miscibles ou non miscibles. Les deux phases sont disposées dans le tube selon leur densité.

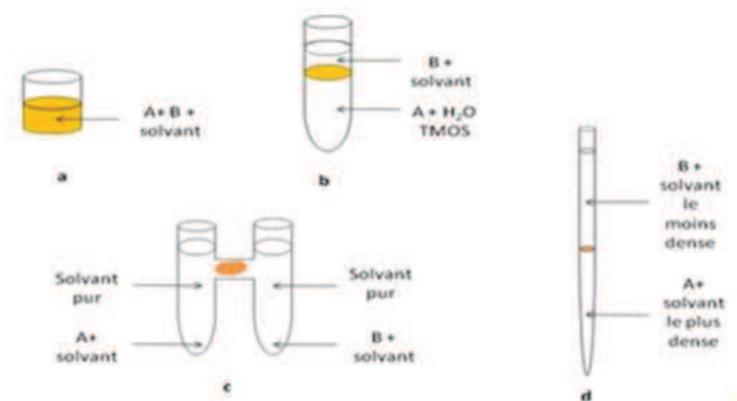


Figure 83 : Différentes méthodes de cristallisation utilisées

Ces différentes méthodes ont été testées afin d'obtenir des complexes du fer (II) sous forme cristalline.

### 2.2.2 Complexes étudiés

Les ligands **L3** et **L4** ont été engagés dans des étapes de complexation en présence de  $\text{Fe}^{2+}$  :  $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Afin de mieux connaître les propriétés de coordination de nos ligands, ceux-ci ont également été engagés dans des étapes de complexation en présence de  $\text{Cu}^{2+}$  :  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Les techniques de cristallisation ayant conduit à des cristaux sont l'évaporation lente et les tubes fins. Les solutions obtenues sont vertes-bleues que ce soit dans le cas du cuivre ou du fer.

#### a) Complexe de cuivre $[\text{Cu}(\text{L3})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Le composé **L3** a permis l'obtention de cristaux de cuivre (II) par évaporation lente d'une solution obtenue par ajout lent de ligand en solution dans le méthanol sur une solution de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dans le méthanol. Ce complexe a été caractérisé à l'état solide et en solution.

\* Etude du complexe  $[Cu(L3)](ClO_4)_2.H_2O$  à l'état solide

Les données cristallographiques du complexe  $[Cu(L3)](ClO_4)_2.H_2O$  (**53**), enregistrées à 170 K par diffraction des Rayons-X, montrent que ce complexe cristallise dans le groupe d'espace monoclinique  $P2_1/n$  dont les paramètres de maille et d'acquisition sont répertoriés dans le **tableau 20**.

<b>[Cu(L3)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O</b>			
<b>Formule</b>	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> CuN <sub>6</sub> O <sub>9</sub>	<b>μ (cm<sup>-1</sup>)</b>	9,98
<b>Masse molaire (g.mol<sup>-1</sup>)</b>	683,00	<b>F(000)</b>	1412
<b>Système cristallin</b>	Monoclinique	<b>Nombre de réflexions</b>	23005
<b>Groupe d'espace</b>	P2 <sub>1</sub> /n	<b>2θ range (°)</b>	5,54 - 54,00
<b>a (Å)</b>	10,6442 (3)	<b>Reflections unique / R<sub>int</sub></b>	6318 / 0,0639
<b>b (Å)</b>	16,4183 (5)	<b>Reflections avec I&gt;2σ(I)</b>	3799
<b>c (Å)</b>	16,6388 (5)	<b>N<sub>v</sub></b>	379
<b>β (°)</b>	93,255 (3)	<b><sup>a</sup>R1 / <sup>b</sup>wR2</b>	0,0471 / 0,1174
<b>V (Å<sup>3</sup>)</b>	2903,1 (2)	<b><sup>c</sup>Goof</b>	0,976
<b>Z</b>	4	<b>Δρ<sub>max, min</sub> (eÅ<sup>-3</sup>)</b>	+0,601, -0,353
<b>ρ<sub>calc</sub> (g.cm<sup>-3</sup>)</b>	1,563		

$$^a R1 = \sum |F_o - F_c| / F_o; ^b wR2 = \{ [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / [w(F_o^2)^2] \}^{1/2}; ^c Goof = \{ [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (N_{obs} - N_{var}) \}^{1/2}$$

**Tableau 20 : Données cristallographiques obtenues par diffraction des rayons X du composé [Cu(L3)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O**

Les cristaux du complexe  $[Cu(L3)](ClO_4)_2.H_2O$  (**53**) sont composés du monomère cationique  $[CuL3]^{2+}$ , de deux anions perchlorates et d'une molécule d'eau (**Figure 84**). L'atome métallique hexacoordiné présente une géométrie d'octaèdre déformé. La sphère de coordination du cuivre est complétée par trois atomes d'azote (N1, N2 et N3) provenant du triazamacrocycle, par deux atomes d'azote (N4 et N5) provenant des groupements phénylamine et par l'atome d'azote (N6) du groupement méthylpyridine. Le plan équatorial est défini par les atomes N2, N3, N4 et N5 et les positions apicales sont occupées par les atomes N1 et N6. Les trois bras fonctionnalisants sont disposés du même côté du macrocycle.

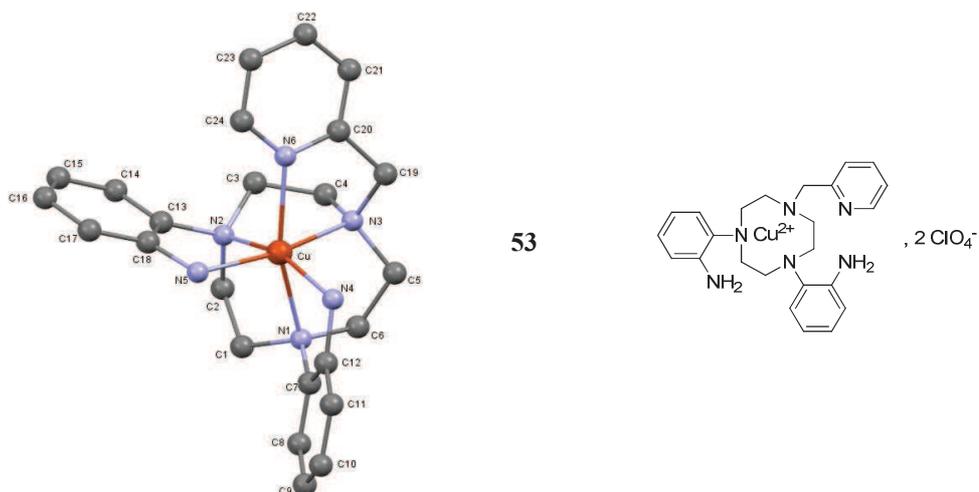


Figure 84 : Structure cristallographique obtenue par diffraction des rayons X du composé  $[\text{Cu}(\text{L3})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

L'examen des données structurales à 170 K, répertoriées dans le **Tableau 21**, révèle que le complexe présente deux types de liaisons de longueurs différentes : les quatre liaisons Cu-N définissant le plan équatorial sont de l'ordre de 2,0 Å et les deux liaisons Cu-N correspondant aux positions apicales sont de l'ordre de 2,2 Å. Un environnement de coordination similaire a été signalé pour le complexe  $[\text{Cu}(\text{no3py})]$ .<sup>101</sup> Les angles *trans* N1-Cu-N6, N2-Cu-N4 et N3-Cu-N5 sont inférieurs à la valeur de 180° observée dans un octaèdre parfait.

$[\text{Cu}(\text{L3})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$			
<b>Cu-N1</b>	2,287(3)	<b>Cu-N4</b>	2,095(3)
<b>Cu-N2</b>	2,095(3)	<b>Cu-N5</b>	1,998(3)
<b>Cu-N3</b>	2,055(3)	<b>Cu-N6</b>	2,258(3)
<b>N1-Cu-N2</b>	82,17(10)	<b>N2-Cu-N6</b>	96,44(11)
<b>N1-Cu-N3</b>	81,78(10)	<b>N3-Cu-N4</b>	98,31(11)
<b>N1-Cu-N4</b>	79,33(10)	<b>N3-Cu-N5</b>	168,21(11)
<b>N1-Cu-N5</b>	102,07(11)	<b>N3-Cu-N6</b>	79,13(11)
<b>N1-Cu-N6</b>	160,90(10)	<b>N4-Cu-N5</b>	93,37(11)
<b>N2-Cu-N3</b>	85,00(11)	<b>N4-Cu-N6</b>	103,06(11)
<b>N2-Cu-N4</b>	160,50(11)	<b>N5-Cu-N6</b>	96,72(12)
<b>N2-Cu-N5</b>	84,51(11)		

Tableau 21 : Distances (Å) et angles (°) du complexe  $[\text{Cu}(\text{L3})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Les liaisons hydrogènes peuvent être classées en fonction des distances entre l'atome donneur D et l'atome accepteur A [D...A] (**Tableau 22**). Les liaisons faibles, supérieures à 3,2 Å n'interviennent pas dans le phénomène de coopérativité.

	Liaisons faibles	Liaisons modérées	Liaisons fortes
D...A (Å)	> 3,2	2,5-3,2	2,2-2,5

**Tableau 22 : Nature des liaisons hydrogènes en fonction de la distance donneur-accepteur**

L'examen structural a révélé que tous les contacts intermoléculaires étaient supérieurs à 3,2 Å, exceptés entre les amines secondaires des groupements aniline et les anions perchlorates où des contacts modérés sont observés (**Annexe 6**).

*\* Etude du complexe [Cu(L3)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O en solution*

En solution, les études ont été réalisées à température ambiante dans l'acétonitrile contenant NBu<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> à 0,1 M comme sel d'électrolyte. En spectroscopie UV-visible, la bande caractéristique de la transition d-d possède un maximum d'absorption à 683 nm. Cette valeur est similaire à celles observées dans l'acétonitrile pour les complexes [Cu(1,4,7-tris(2-aminophényl)-tacn)] ( $\lambda_{\text{max}} = 695 \text{ nm}$ )<sup>149a</sup> et [Cu(1,4,7-tris(2-picolyl)-tacn)] ( $\lambda_{\text{max}} = 693 \text{ nm}$ )<sup>101</sup> Elle confirme la géométrie d'octaèdre déformé comme observé dans ces deux complexes.

En voltammétrie cyclique, afin de s'affranchir de la réduction du Cu(II) en Cu(0), l'étude a été limitée à des valeurs de potentiel supérieures à -0,9 V. Dans cette gamme de potentiel, lors d'un balayage vers des valeurs négatives de potentiel à partir d'un courant nul (réduction), le complexe présente un système *quasi*-réversible ( $E^0 = -0,71 \text{ V vs Fc}$ ;  $\Delta E_{\text{p}(1)} = E_{\text{pa}(1)} - E_{\text{pc}(1)} = 110 \text{ mV}$ ) (trait plein, **Figure 85 A**) ainsi que deux pics d'oxydation irréversible ( $E_{\text{pa}(2)} = 0,93 \text{ V}$  et  $E_{\text{pa}(3)} = 0,43 \text{ V}$ ) (trait plein, **Figure 85 A**) sur le balayage retour. Ces résultats mettent en évidence l'oxydation mais également la réduction du complexe respectivement aux potentiels  $E_{\text{pc}(1)}$  et  $E_{\text{pa}(2)}$ . Lorsque le balayage est réalisé vers des valeurs positives (**Figure 85 C**), seul le pic d'oxydation  $E_{\text{pa}(2)}$  est détecté sur le balayage aller, montrant que l'espèce s'oxydant au potentiel  $E_{\text{pa}(3)}$  résulte de la réduction du complexe initial. De manière intéressante, l'augmentation de la vitesse de balayage ( $0,02 \text{ V.s}^{-1} < v < 5 \text{ V.s}^{-1}$ ) induit la perte de réversibilité du système à  $E^0_1$  (**Figure 85 B**), tandis que les pics irréversibles aux potentiels  $E_{\text{pa}(2)}$  et  $E_{\text{pa}(3)}$  sont toujours présents. L'irréversibilité totale du système est observée pour une vitesse de balayage de  $5 \text{ V.s}^{-1}$ . De manière analogue, l'étude en oxydation à vitesse de balayage élevée (**Figure 85 B**) montre le caractère irréversible du pic à  $E_{\text{pa}(2)}$ .

Enfin, l'étude du comportement électrochimique du ligand seul montre deux pics d'oxydation irréversible à 0,01 V et 0,43 V (trait pointillé, **Figure 85 A**).

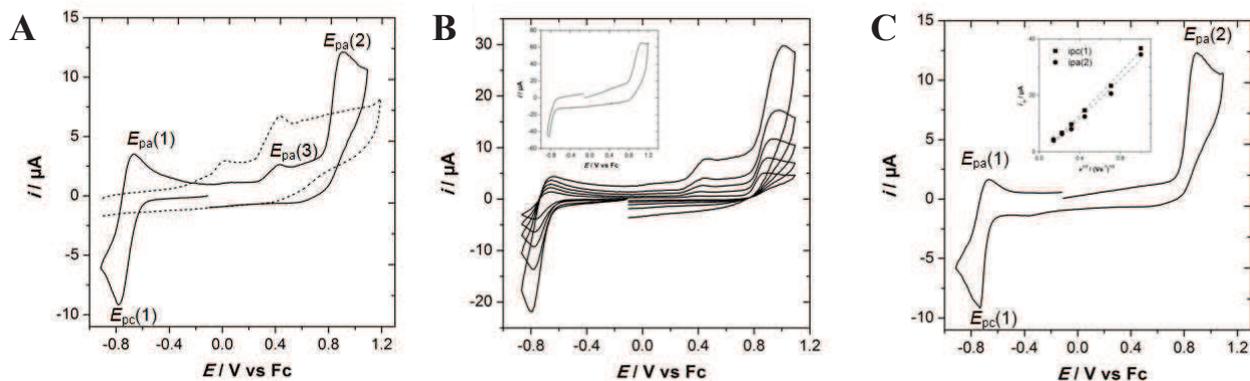


Figure 85 : Etudes électrochimiques du complexe  $[\text{Cu}(\text{L3})](\text{ClO}_4)_2$

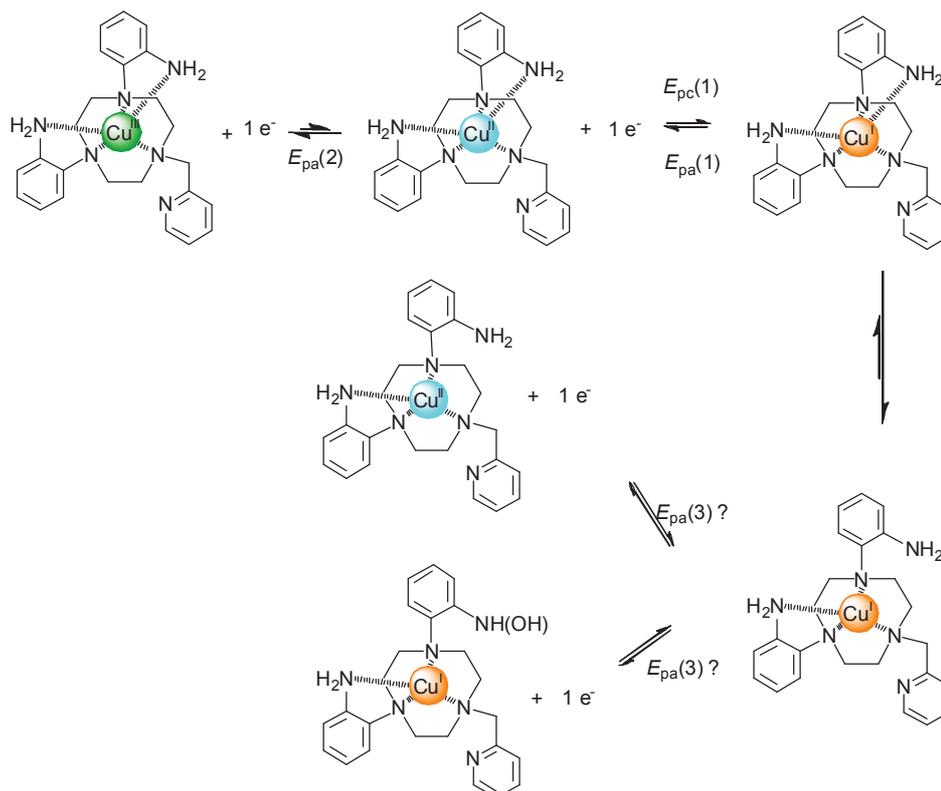
L'ensemble de ces données nous permet de montrer que ce complexe se réduit de manière quasi-réversible au potentiel  $E_{(1)}^0$  égal à -0.71 V. La hauteur similaire des pics  $E_{\text{pc}(1)}$  et  $E_{\text{pa}(1)}$  indique que le nombre d'électron échangé dans chacun de ces deux processus est identique. Ainsi, le processus observé au potentiel  $E_{(1)}^0$  est attribué au couple Cu(II)/Cu(I) alors que celui observé à  $E_{\text{pa}(2)}$  correspond à l'oxydation irréversible de Cu(II) en Cu(III).

L'absence de pic d'oxydation supplémentaire indique que les groupements amino ne subissent pas d'oxydation et par conséquent qu'ils participent à la coordination du cuivre (**Figure 86**). De plus, il semble que le groupement méthylpyridine n'est pas coordonné. En effet, la valeur de  $E_{(1)}^0$  (-0,71V) est proche du celle du complexe pentacoordiné  $[\text{Cu}(\text{dmptacn})]^{2+}$  ( $E^0 = -0,81 \text{ V}$ )<sup>153</sup> et beaucoup plus faible que celles des complexes  $[\text{Cu}(\text{iPr}_3\text{tacn})(\text{CH}_3\text{CN})](\text{PF}_6)^+$  ( $E^0 = -0,04 \text{ V}$ ) et  $[\text{Cu}(\text{Bn}_3\text{tacn})(\text{CH}_3\text{CN})](\text{PF}_6)^+$  ( $E^0 = +0,02 \text{ V}$ ) (dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ , avec  $E^0(\text{Fc}^+/\text{Fc}) = +0,40 \text{ V vs SCE}$ ).<sup>154</sup>

L'espèce s'oxydant au potentiel  $E_{\text{pa}(3)}$  résulte de la réduction monoélectronique du complexe de Cu(II). Cette espèce est probablement issue de l'instabilité du complexe Cu(I) qui préfère un environnement tétraédrique à un environnement octaédrique. En considérant la coordination des groupements amino au  $\text{Cu}^{2+}$ , deux hypothèses sont envisageables (**Figure 86**) :

- La réduction de Cu(II)/Cu(I) entraîne la décoordination d'un des bras amino du métal. Le groupement amino non coordonné s'oxyde alors au potentiel  $E_{pa(3)}$  comme le montre la voltammétrie cyclique du ligand seul (**Figure 85 A**, pointillé).

- L'oxydation au potentiel  $E_{pa(3)}$  correspond au transfert monoélectronique sur le métal. Ce phénomène n'est observable que pour des vitesses de balayage lentes, laissant le temps à la nouvelle coordination du bras de s'effectuer. Lorsque le balayage est rapide ( $5 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$ ), le phénomène est trop lent pour pouvoir être observé (**Figure 86**).



**Figure 86** : Hypothèse du comportement électrochimique du complexe  $[\text{Cu}(\text{L3})](\text{ClO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$

#### b) Complexe du fer $[\text{Fe}(\text{L4})](\text{BF}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$

Le composé **L4** a permis l'obtention de cristaux de fer (II) par diffusion lente en tube fin. La phase inférieure est composée du ligand **L4** en solution dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  : 1/1 à une concentration suffisante ( $\sim 18 \text{ mM}$ ), et la phase supérieure est composée d'une solution de  $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dans le méthanol de même concentration. La diffusion permet une mise en contact lente entre le ligand et le cation métallique et favorise ainsi l'apparition de cristaux bleus à l'interface des deux solutions. Les complexes du fer (II) sont généralement de couleur claire (jaune) à haut spin et foncée (rouge) à bas spin.

L'obtention de monocristaux de fer (II) bleus a déjà été observée pour le complexe de 1,4,7-tris(2-aminophényl)-1,4,7-triazacyclononane<sup>149</sup> (**Figure 82**, composé e).

\* Etude du complexe  $[Fe(L4)](BF_4)_2 \cdot H_2O$  à l'état solide

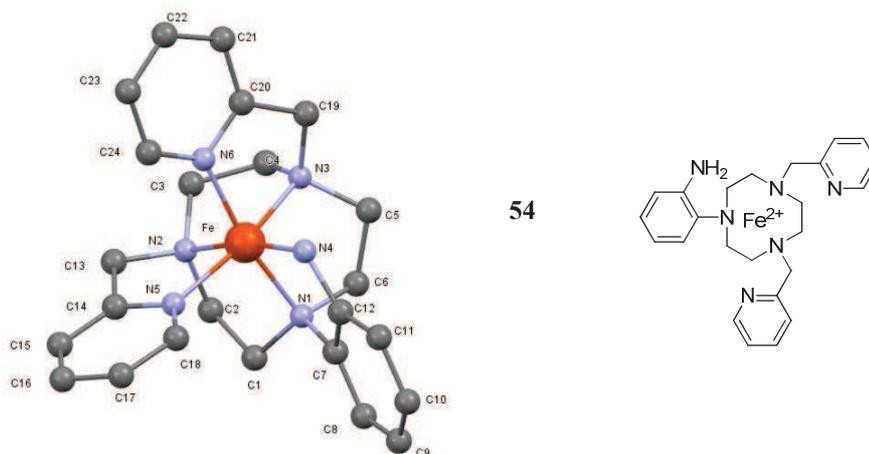
Les données cristallographiques du complexe  $[Fe(L4)](BF_4)_2 \cdot H_2O$  (**54**), enregistrées à température ambiante par diffraction des Rayons-X, montrent que ce complexe cristallise dans un groupe d'espace monoclinique  $P2_1/c$ . Les paramètres de maille et d'acquisition sont répertoriés **tableau 23**.

<b>[Fe(L4)](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O</b>			
<b>Formule</b>	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> B <sub>2</sub> F <sub>8</sub> FeN <sub>6</sub>	<b>μ (cm<sup>-1</sup>)</b>	6,55
<b>Masse molaire (g.mol<sup>-1</sup>)</b>	632,01	<b>F(000)</b>	1296
<b>Système cristallin</b>	Monoclinique	<b>Nombre de réflexions</b>	19089
<b>Groupe d'espace</b>	P <sub>2</sub> <sub>1</sub> /c	<b>2θ range (°)</b>	5,624 - 54,00
<b>a (Å)</b>	9,2209(6)	<b>Reflections unique / R<sub>int</sub></b>	5661 / 0,0538
<b>b (Å)</b>	14,0304(9)	<b>Reflections avec I&gt;2σ(I)</b>	3211
<b>c (Å)</b>	20,4183(11)	<b>N<sub>v</sub></b>	366
<b>β (°)</b>	90,981(6)	<b><sup>a</sup>RI / <sup>b</sup>wR2</b>	0,0648 / 0,1889
<b>V (Å<sup>-3</sup>)</b>	2641,2(3)	<b><sup>c</sup>Goof</b>	0,928
<b>Z</b>	4	<b>Δρ<sub>max, min</sub> (eÅ<sup>-3</sup>)</b>	+0,957, -0,467
<b>ρ<sub>calc</sub> (g.cm<sup>-3</sup>)</b>	1,589		

$${}^aRI = \sum |F_o - F_c| / F_o; {}^bWR2 = \{ [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / [w(F_o^2)^2] \}^{1/2}; {}^cGoof = \{ [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (N_{obs} - N_{var}) \}^{1/2}$$

**Tableau 23 : Données cristallographiques obtenues par diffraction des rayons X du composé [Fe(L4)](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O**

Les cristaux du composé  $[Fe(L4)](BF_4)_2 \cdot H_2O$  (**54**) sont composés du monomère cationique  $[CuL4]^{2+}$  et de deux anions tétrafluoroborate (**Figure 87**). L'atome métallique hexacoordiné présente une géométrie d'octaèdre déformé. La sphère de coordination du fer est complétée par trois atomes d'azote provenant du triazamacrocyclo (N1, N2 et N3), par l'atome d'azote (N4) du groupement aminophényle et deux atomes d'azote (N5 et N6) provenant des groupements méthylpyridine. Le plan équatorial est défini par les atomes N2, N3, N4 et N5 et les positions apicales sont occupées par les atomes N1 et N6. Les trois bras fonctionnalisants sont disposés du même côté du macrocycle. Le mélange racémique des énantiomères  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda)$  et  $\Delta(\lambda\lambda\lambda)$  est observé.



54

Figure 87 : Structure cristallographique obtenue par diffraction des rayons X du composé  $[\text{Fe}(\text{L4})](\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

L'examen des données structurales à température ambiante, répertoriées **tableau 23**, révèle que le complexe présente des longueurs de liaisons de l'ordre de 2,0 Å caractéristiques d'un complexe bas spin. La liaison Fe-N4 entre le centre métallique et l'atome d'azote du groupement phénylamine est particulièrement courte (1,836 Å), ce qui est probablement lié à la rigidité du bras phénylamine. Les autres liaisons Fe-N possèdent des longueurs comprises entre 1,976 et 2,017 Å. L'examen structural a révélé que tous les contacts intermoléculaires sont très faibles (supérieurs à 3,2 Å) et qu'aucune interaction par  $\pi$ -stacking n'est observée (**Annexe 7**).

Les angles *trans* N1-Cu-N6, N2-Cu-N4 et N3-Cu-N5 sont inférieurs à la valeur de 180° observée dans un octaèdre parfait. La déformation d'un octaèdre peut être évaluée par la déviation des angles *cis* N-Fe-N par rapport au centre de l'octaèdre (**Figure 88**). Le paramètre  $\Sigma$  représente la somme des écarts à 90° des douze angles  $\varphi$  de l'octaèdre et est nul pour un octaèdre régulier.

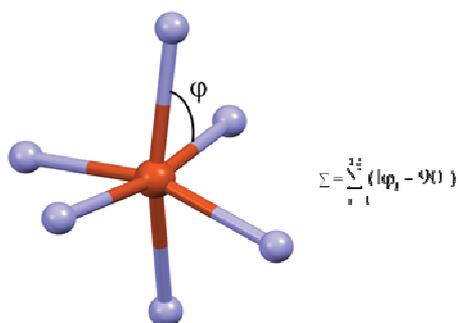


Figure 88 : Angle  $\varphi$  d'un octaèdre

Le paramètre  $\Sigma$  du complexe étudié est de  $65^\circ$ . Cet écart met en évidence la distorsion de la géométrie du complexe. Le complexe  $[\text{Fe}(1,4,7\text{-tris}(2\text{-aminophényl)-tacn})](\text{ClO}_4)_2$  possède une valeur  $\Sigma$  égale à  $89^\circ$  à  $295\text{ K}^{149b}$  et dans le cas du complexe  $[\text{Fe}(1,4,7\text{-tris}(2\text{-picolyl)-tacn})](\text{ClO}_4)_2$ , la valeur du paramètre  $\Sigma$  est égale à  $83^\circ$ .<sup>144</sup> Ces deux valeurs sont supérieures à celle de notre complexe. La présence de groupements méthylpyridine et phénylamine n'est probablement pas la seule raison de la déformation de l'octaèdre. Notre complexe ne présente pas de liaison hydrogène alors que les complexes  $[\text{Fe}(1,4,7\text{-tris}(2\text{-aminophényl)-tacn})](\text{ClO}_4)_2$  et  $[\text{Fe}(1,4,7\text{-tris}(2\text{-picolyl)-tacn})](\text{ClO}_4)_2$  possèdent des liaisons hydrogènes respectivement fortes et modérées entre le ligand et les anions perchlorate. De telles interactions sont susceptibles de participer à la déformation de l'octaèdre, ce qui permet d'expliquer la différence entre les valeurs de  $\Sigma$  obtenues.

<b>[Fe(L4)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O</b>			
<b>Fe-N1</b>	1,994(3)	<b>Fe-N4</b>	1,836(3)
<b>Fe-N2</b>	2,017(3)	<b>Fe-N5</b>	1,995(3)
<b>Fe-N3</b>	1,990(4)	<b>Fe-N6</b>	1,976(3)
<b>N1-Fe-N2</b>	85,94(14)	<b>N2-Fe-N6</b>	98,10(15)
<b>N1-Fe-N3</b>	86,65(16)	<b>N3-Fe-N4</b>	97,60(15)
<b>N1-Fe-N4</b>	84,22(14)	<b>N3-Fe-N5</b>	166,71(14)
<b>N1-Fe-N5</b>	96,32(14)	<b>N3-Fe-N6</b>	84,04(14)
<b>N1-Fe-N6</b>	169,51(15)	<b>N4-Fe-N5</b>	95,59(15)
<b>N2-Fe-N3</b>	85,49(15)	<b>N4-Fe-N6</b>	92,22(14)
<b>N2-Fe-N4</b>	169,49(15)	<b>N5-Fe-N6</b>	93,85(1)
<b>N2-Fe-N5</b>	81,81(14)		

**Tableau 24 Distances (Å) et angles (°) du complexe [Fe(L4)](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O**

*\* Etude des propriétés magnétiques du complexe [Fe(L4)](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O*

Les études magnétiques ont été réalisées entre 2 et 400 K sur un magnétomètre SQUID (Quantum Design MPMS-XL-5), en collaboration avec le Professeur Carlos J. Gómez García de l'université de Valence. Le produit  $\chi_m T$  est représenté en fonction de la température en mode "refroidissement" et en mode "chauffage" (**Figure 89**). Dans l'intervalle de température 2-300 K, le produit  $\chi_m T$  observé est de  $0,15\text{ emu.K.mol}^{-1}$ . Cette valeur est en accord avec l'état BS du complexe en dessous de la température ambiante. La diminution du

produit  $\chi_m T$  à basse température est attribuée à la levée de dégénérescence à champ nul du cation  $\text{Fe}^{2+}$  (ZFS : Zero Field Sppliting).

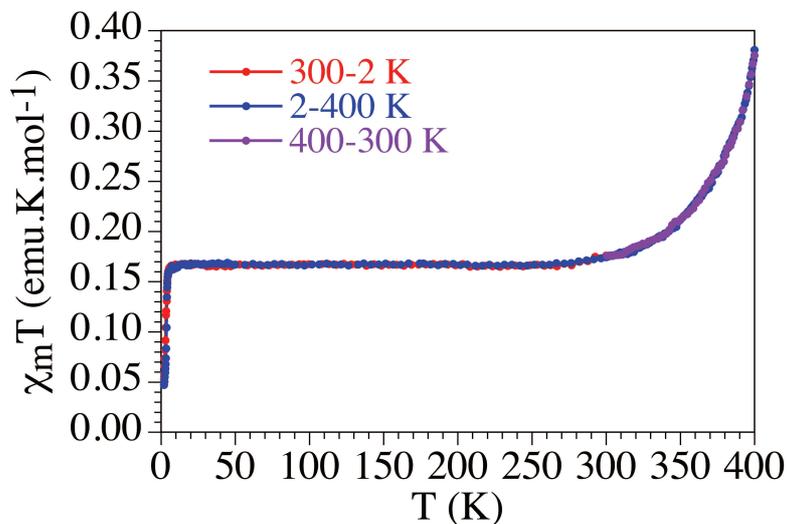


Figure 89: Variation du produit  $\chi_m T$  en fonction de la température

L'augmentation de la température jusqu'à 400 K met en évidence une transition de spin graduelle dont le  $T_{1/2}$  se situe à une température sensiblement supérieure à 400K. Les complexes du fer (II) à haut spin possèdent un moment magnétique de l'ordre de  $3,2 \text{ emu.K.mol}^{-1}$ . À 400 K, le complexe ayant atteint  $0,38 \text{ emu.K.mol}^{-1}$ , celui-ci possède un pourcentage de conversion bas spin / haut spin de 12 %. Cette transition de spin graduelle ne présente pas d'hystérésis. Ceci est en accord avec l'absence d'interactions intermoléculaires importantes dans le réseau cristallin.

## Conclusion

De nouveaux ligands ont été synthétisés pour la complexation du  $\text{Fe}^{2+}$  en vue d'applications dans le domaine de la transition de spin. Parallèlement, la complexation par le cation  $\text{Cu}^{2+}$  a également été étudiée afin de mieux apprécier les propriétés complexantes de ces nouveaux ligands. Les deux ligands synthétisés selon les stratégies précédemment éprouvées sont à base d'un triazacyclononane fonctionnalisé par des groupements *o*-phénylamine et 2-picolyle.

L'étude structurale du complexe du cuivre (II)  $[\text{Cu}(\text{L3})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  issu du ligand L3 porteur de deux bras *o*-phénylamine et d'un bras 2-picolyle, a montré qu'il adopte une géométrie octaédrique de type  $\text{CuN}_4\text{N}_2$ . Les deux liaisons Cu-N les plus longues (2,2 Å contre 2,0 Å pour les quatre autres liaisons Cu-N) mettent en jeu un atome d'azote du macrocycle et l'atome d'azote du groupement 2-picolyle, montrant que la flexibilité du macrocycle permet de s'affranchir de la rigidité apportée par le groupement *o*-phénylamine. Afin de compléter l'étude, ses propriétés électrochimiques ont été étudiées et ont montré que le complexe peut être réduit de façon *quasi*-réversible et oxydé de façon irréversible, les deux processus étant monoélectroniques.

Le complexe de fer (II)  $[\text{Fe}(\text{L4})(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$  du ligand L4 constitué du triazacyclononane porteur de deux bras 2-picolyle et d'un bras *o*-phénylamine, a été étudié d'un point de vue structural. Il présente une géométrie octaédrique déformée, les longueurs de liaison Fe-N à température ambiante sont caractéristiques d'un état bas spin. Les mesures des propriétés magnétiques du complexe, réalisées sur une gamme de température allant de 2 à 400 K, ont mis en évidence une transition de spin graduelle dont la température de transition est située au-dessus de la température ambiante. La substitution de groupements phénylamine par des groupements méthylpyridine conduit à un complexe dont le champ de ligand imposé reste trop fort pour observer une transition de spin complète dans la gamme de température 2-400 K. De plus, la température de transition est déplacée vers des températures supérieures en comparaison du complexe  $[\text{Fe}(1,4,7\text{-tris}(2\text{-aminophényl)-tacn})](\text{ClO}_4)_2$ .

Ce résultat ouvre la voie vers l'extension de ce travail à de nouveaux systèmes à transition de spin. Des ligands plus appropriés peuvent être préparés selon les deux orientations suivantes :

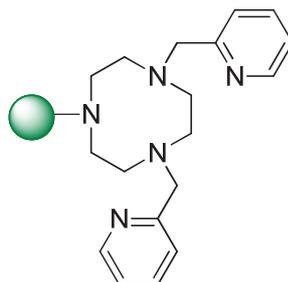
- l'introduction d'un groupement électroattracteur sur le noyau pyridinique, par exemple un atome de fluor ou de chlore ;
- l'utilisation de triazamacrocycles de plus grande taille, du triazacyclo[10]ane au triazacyclo[13]ane, devrait favoriser des champs de ligand plus faibles, mais cela impliquera la mise au point de méthodes de fonctionnalisation sélective qui n'existent pas à ce jour, à notre connaissance, sur ces macrocycles.

# **Conclusion générale**



Les polyamines cycliques sont des ligands particulièrement bien adaptés à la complexation des métaux de transition. Leur nature de base de Lewis modérée est en adéquation parfaite avec la nature d'acide de Lewis modéré des cations des métaux de transition. La structure des polyazamacrocycles, très modulable, offre de plus, de nombreuses possibilités de géométrie et de fonctionnalisation, donnant un accès privilégié à de nombreuses applications dans des domaines très variés où leurs propriétés complexantes sont avantageusement mises à profit.

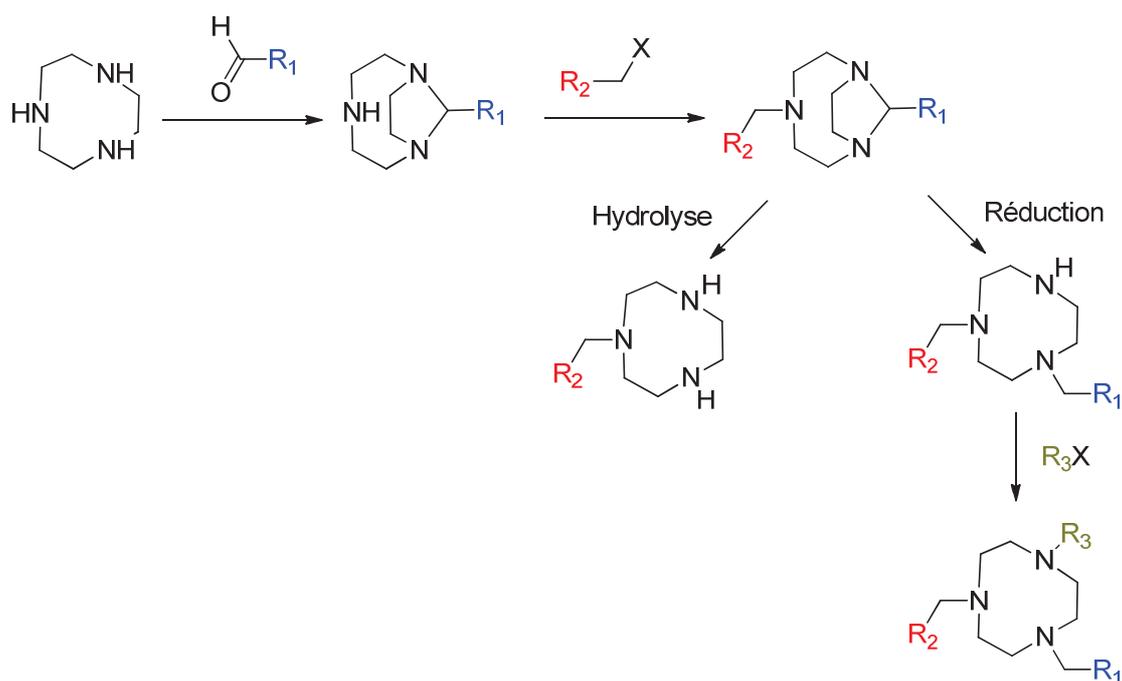
L'objectif de cette thèse concernait la synthèse de ligands à bases d'unités triazacyclononane (tacn) modifiées, et leur mise en œuvre dans différents domaines d'applications au travers de leur affinité marquée pour les métaux de transition. Notre attention s'est tout particulièrement portée sur des dérivés pyridiniques du tacn (**Figure 90**) pour la complexation de cations comme le  $\text{Cu}^{2+}$ , le  $\text{Zn}^{2+}$  et le  $\text{Fe}^{2+}$ , respectivement pour des applications potentielles pour l'imagerie médicale, la détection *in vivo* et la mise en œuvre de nouveaux matériaux à transition de spin.



**Figure 90 : Dérivé di-pyridinique du tacn**

Notre premier travail, décrit dans le premier chapitre de ce manuscrit, a ainsi été de développer une nouvelle stratégie de *N*-fonctionnalisation sélective du tacn. Celle-ci est basée sur la réactivité du macrocycle en présence d'aldéhydes  $\text{R}_1\text{CHO}$  (**Schéma 32**). La fonction aminal obtenue offre une diprotection du tacn. La stéréochimie *exo* de l'intermédiaire aminal a été déterminée par RMN grâce à une séquence NOESY ainsi que par diffraction des rayons X. Il a également été mis en avant que la présence d'un groupement électroattracteur sur la fonction aminal diminuait la réactivité de la fonction amine secondaire; et augmentait le pouvoir protecteur de l'aminal, caractéristique recherchée en présence d'agents électrophiles très réactifs. Dans le cas où l'agent électrophile utilisé est peu réactif, une protection *via* un aminal ne portant pas de groupement électroattracteur sera donc favorisée. La réaction des dérivés protégés avec un agent halogéné ( $\text{R}_2\text{CH}_2\text{X}$  avec  $\text{R}_2$  différent ou égal à  $\text{R}_1$ ) conduit

ainsi à un composé aminal monofonctionnalisé, produit clé de notre synthèse. La déprotection par hydrolyse acide (conditions douces) donne un accès direct à des composés mono-*N*-fonctionnalisés même par des fonctions plutôt "fragiles". En revanche, son traitement en milieu réducteur ( $\text{NaBH}_4$ ) permet, par clivage partiel de la fonction aminal, d'obtenir le composé sélectivement di-*N*-fonctionnalisé recherché, ce dernier pouvant réagir avec divers composés halogénés de type  $\text{R}_3\text{X}$  (**Schéma 32**). Il reste maintenant à optimiser l'utilisation de la fonction aminal en tant que groupement alkylant. La preuve de concept par réduction en présence d'hydrure a été faite, cependant cette étape reste à optimiser.

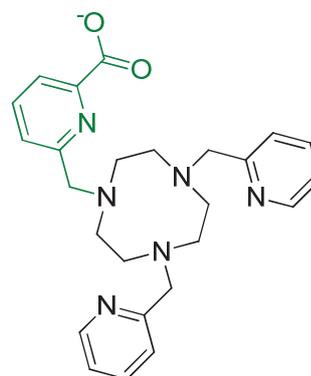


**Schéma 32 : Schéma général de *N*-fonctionnalisation sélective du tacn développée**

L'objectif des travaux décrits au cours du second chapitre était de développer de nouveaux chélates du cuivre (II) à base de tacn pour des applications potentielles en imagerie TEP (Tomographie par Emission de Positons). En nous basant sur des premières études prometteuses effectuées au laboratoire sur des dérivés tétraazamacrocycliques porteurs de fonctions picolines, nous avons cherché à évaluer l'influence de ces groupements chélatants sur le comportement des complexes de cuivre du dérivé pyridinique du tacn. Ce travail s'est effectué en trois temps en débutant par la synthèse des unités chélatantes puis en étudiant les propriétés physico-chimiques des complexes formés avec le cuivre (II) et enfin en abordant de premières études de radiomarquage par du cuivre radioactif  $^{64}\text{Cu}$ .

La maîtrise de la *N*-fonctionnalisation sélective du triazacyclononane nous a permis de décliner le motif chélatant en analogues mono-, di- ou tri-picolinate. Les propriétés physico-chimiques des différents complexes, indispensables à de potentiels radiopharmaceutiques, ont été évaluées par l'intermédiaire de différentes techniques spectroscopiques (RPE, UV-vis), potentiométrique, électrochimique... Les études ont montré qu'un nombre trop élevé de fonctions picolinate était néfaste aux propriétés des chélates de cuivre, les ligands tripyridine (no3py) et dipyridine mono-picolinate (Hno1pa2py, **Figure 91**), possédant des propriétés de complexation des plus intéressantes comparées aux résultats de la littérature:

- complexation rapide du cuivre (II)
- stabilité thermodynamique élevée ( $p[Cu^{2+}]$  élevé)
  - sélectivité du cuivre vis à vis du zinc (II)
- inertie en milieu HCl 3 M à 90°C
- inertie en milieu réducteur (Cu(II) → Cu(I))



**Figure 91 : Ligand Hno1pa2py**

Le ligand Hno1pa2py, équivalent du ligand no3py fonctionnalisé par une fonction acide carboxylique, présentant l'avantage de posséder une fonction de greffage par la présence du groupement carbonyle qui n'intervient pas dans la coordination du cation (schéma de coordination de type  $N_6$ ), a été étudié pour la complexation du cuivre radioactif. Le radiomarquage au  $^{64}Cu$  a montré des résultats très encourageants, le radionucléide étant totalement complexé et stabilisé au bout de 30 minutes. Forts de ces résultats, nous pouvons à présent envisager l'étude *in vitro* et *in vivo* du complexe radiomarqué en abordant son couplage sur biomolécule. Un premier exemple est donné **figure 92**.

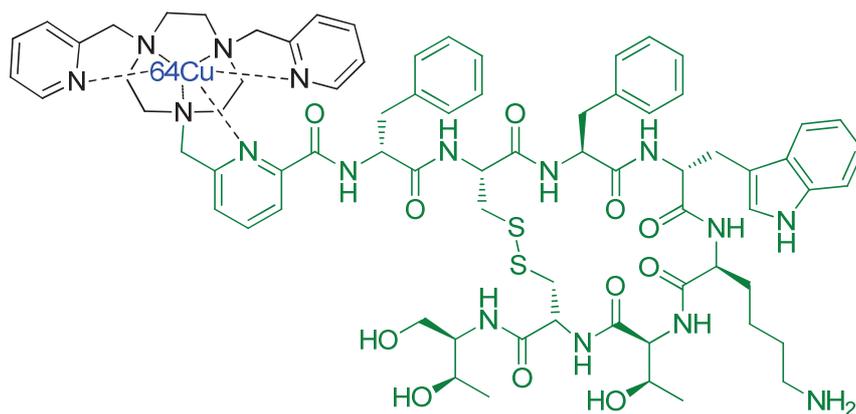


Figure 92 : Exemple de radiopharmaceutique à base de Hno1pa2py

Au cours du troisième chapitre, nous avons cette fois cherché à mettre à profit l'affinité des dérivés polypyridiniques du tacn pour la détection de cations métalliques en milieu biologique. Notre choix s'est dirigé vers l'introduction d'une sonde de type IRM "off-on" qui a l'avantage d'offrir une réponse de bonne sensibilité et d'être applicable, à terme, *in vivo*. Nous avons pour cela développé la synthèse de nouvelles charpentes ditopiques en introduisant sur le motif dipyridine tacn un complexe [do3apy-Gd(III)], connu pour offrir, selon les conditions, un signal en IRM par introduction de molécule(s) d'eau du milieu environnant dans la sphère interne du lanthanide (**Figure 93**). Notre stratégie était en effet basée sur le basculement du noyau pyridinique du linker lors de l'arrivée du zinc (II) dans la cavité tacn au bénéfice d'une molécule d'eau dans l'unité do3a. Ce type d'investigation se fait classiquement par des études de luminescence ( $\text{Ln}^{3+} = \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$ ) et de relaxivité ( $\text{Ln}^{3+} = \text{Gd}^{3+}$ ) pour évaluer, avant et après complexation du zinc (II), le nombre de molécule d'eau coordonné au lanthanide.

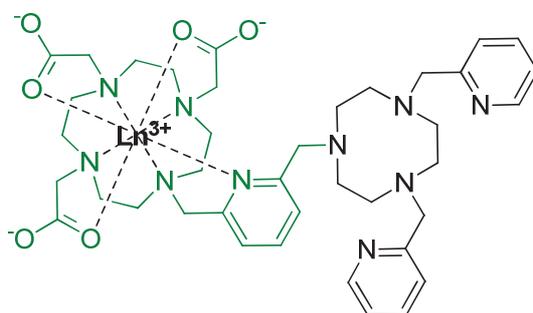


Figure 93 : Exemple d'un complexe ditopique synthétisé

Ces études ont malheureusement montré qu'avant et après l'arrivée du cation  $Zn^{2+}$  dans la cavité tacn, le nombre de molécule d'eau restait nul, démontrant ainsi, la trop forte coordination du linker pyridinique au lanthanide. En revanche, une détection de la complexation du zinc (II) par émission de luminescence du complexe d' $Eu^{3+}$  a été prouvée. De façon plus surprenante, le complexe de  $Gd^{3+}$  a conduit à une importante variation d'émission lors de la complexation de zinc. L'étude complémentaire de l'émission du complexe de lanthanide en présence d'autres cations compétiteurs comme le cuivre (II) a été réalisée et a démontré sans équivoque que la détection par luminescence était sélective du zinc.

Ces résultats inattendus offrent la perspective d'utiliser ce type de composés ditopiques comme système de détection "off-on" bimodale de type IRM-fluorescence à la condition toutefois de résoudre le problème du signal IRM. Notre idée est d'introduire comme bras espaceur un groupement pyridinique fonctionnalisé par un groupement électroattracteur en position para de l'azote afin d'affaiblir à sa juste mesure la force d'interaction entre le gadolinium et le lien et de permettre sa décooordination lors de la complexation du zinc (II) (Schéma 33).

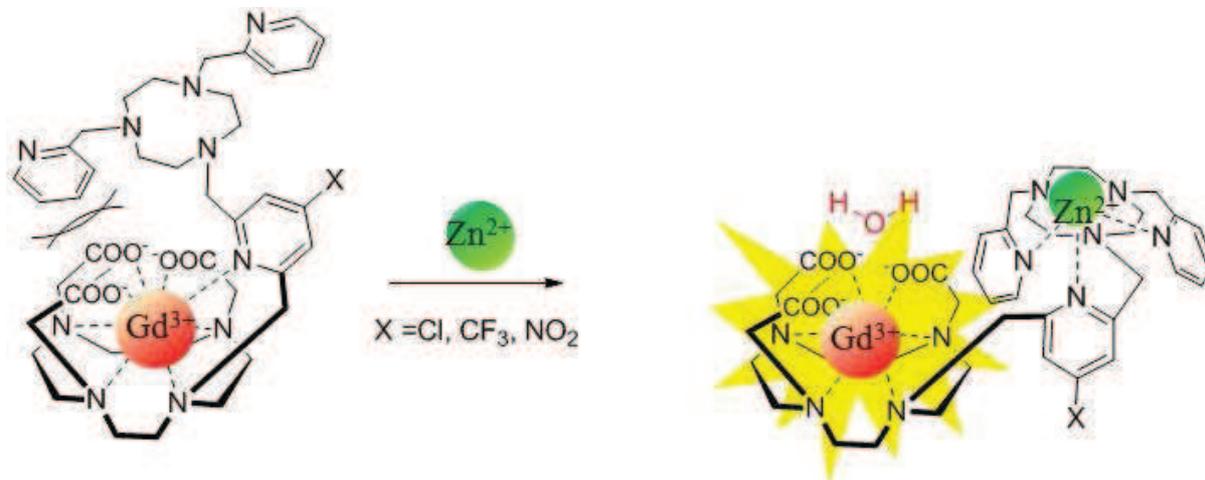
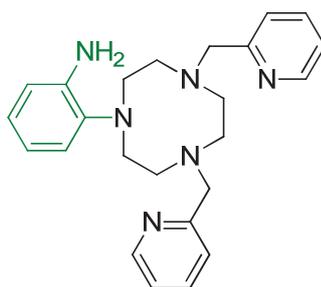


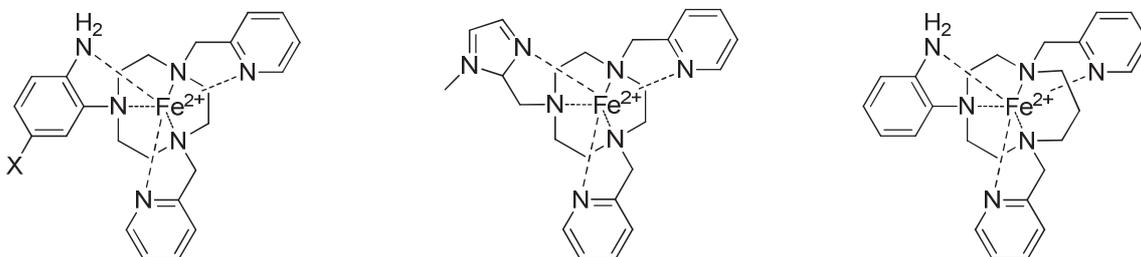
Schéma 33 : Proposition d'amélioration du système de détection bimodale de type IRM-fluorescence

Nous avons enfin, au cours du dernier chapitre, développé un second mode d'interrupteur moléculaire par transition de spin de complexes de  $\text{Fe}^{2+}$ . Pour ce faire, nous avons introduit sur le motif tacn-pyridine de base un groupement ortho-phénylamine et obtenu son complexe de fer (II) (**Figure 94**). L'état bas spin, à température ambiante, du cristal du complexe isolé a été caractérisé par diffraction des rayons X qui révèle des distances Fe-N de l'ordre de 2,0 Å caractéristiques de cet état de spin. La mesure des propriétés magnétiques du complexe a confirmé que l'état bas spin est observé jusqu'à une température de l'ordre de 300 K, température à laquelle une transition de spin s'amorce.



**Figure 94 : Ligand étudié pour la complexation du  $\text{Fe}^{2+}$**

Dans l'optique de diminuer la force du champ de ligand, il est envisagé de greffer un groupement électroattracteur X en position para de la fonction amine du groupement phénylamine (**Figure 95**). Une autre alternative reste d'introduire des bras susceptibles d'abaisser le champ de ligand, tel qu'un groupement (1-méthylimidazol-2-ylméthyl). Afin de vérifier qu'un plus grand cycle abaisse le champ de ligand en série triazamacrocyclique, il est également possible de travailler avec des dérivés du macrocycle  $\text{N}_3[10]$ ane, même si celui-ci est plus difficilement accessible que le tacn (**Figure 95**).



**Figure 95 : Perspectives pour moduler la force du champ de ligand**

Même si le nombre de travaux recensant la mise en œuvre de dérivés du tacn est en constante augmentation, il reste faible comparé à la littérature abondante relatant l'utilisation de composés tels que le cyclam ou le cyclen. La difficulté de *N*-fonctionnalisation sélective de ce petit macrocycle peut sans aucun doute être une explication.

Notre travail a ainsi permis de développer une voie intéressante permettant d'introduire théoriquement trois fonctions différentes sur le triazacyclononane. Pour notre part, nous avons démontré l'apport de ce savoir-faire en démontrant la validité de concepts pour trois applications qui suscitent actuellement l'intérêt de nombreux groupes de recherches. Ces premiers résultats ouvrent à présent la voie à un recours peut-être plus intense du tacn dans ces différents domaines en plein essor.



# Experimental section



The experimental aspect of this study will be presented in this chapter. We describe the measuring devices used. We discuss more precisely the experimental results of the various syntheses and studies carried out.

### Generalities

Commercial reagents were used without further purification. 1,4,7-triazacyclononane was purchased from CheMatech, Dijon, France. Other reagents were purchased from ACROS Organics or Aldrich Chemical Co.

Manipulations requiring inert atmosphere were carried out under a nitrogen-vacuum ramp. The solvents used were distilled over drying agents according to the literature.

Different types of stationary phases were used for column chromatography according to the nature of the sample to purify:

- Silica: silica gel for chromatography, 0.060-0.200 mm, 60 Å
- Alumina: neutral activated aluminum oxide for chromatography, 50-160 ppm
- Alumina type III: neutral aluminum oxide with addition of 6% of water

### Measuring devices

NMR, mass spectrometry and X-ray Diffraction were investigated at the “Services Communs” of the University of Brest.

#### *Spectroscopy by Nuclear Magnetic Resonance (NMR)*

- $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded with:
  - \* Advance 500 Bruker ( $^1\text{H}$ : 500.13 MHz;  $^{13}\text{C}$ : 125.76,  $^{14}\text{N}$  50.69 MHz)
  - \* Advance 400 Bruker ( $^1\text{H}$ : 400.13 MHz;  $^{13}\text{C}$ : 100.62 MHz;  $^{31}\text{P}$ : 161.96 MHz)
  - \* AMX-3 300 Bruker ( $^1\text{H}$ : 300.13 MHz;  $^{13}\text{C}$ : 75.47 MHz)
- 2D NMR  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  homonuclear,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  heteronuclear correlations and homonuclear decoupling experiments permitted as much as possible the assignment of the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  signals.

Spectra are referenced using deuterated solvents. The scales are relative to TMS ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ),  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$  ( $^{15}\text{N}$ ),  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $^{31}\text{P}$ ) and  $\text{CFCl}_3$  ( $^{19}\text{F}$ ).

The signals are indicated as follows: chemical shift (intensity, multiplicity (s, singlet; bs, broad singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; q, quartet), coupling constants  $J$  in hertz (Hz), assignation:  $H_\alpha$ ,  $C_\alpha$  and  $H_\beta$ ,  $C_\beta$  correspond to CH or  $CH_2$  located in respectively  $\alpha$  or  $\beta$  position of N; ar, was used for aromatic.

#### *Mass spectrometry*

Mass spectrometry analyses were performed on an Autoflex MALDI TOF III LRF200 CID by Medhi Taïya.

#### *X-Ray Diffraction*

Crystallographic studies were investigated at the “Services Communs” of the University of Brest. Data were collected by François MICHAUD or Smaïl TRIKI on a circular diffractometer X-Calibur-2 CCD 4 (OXFORD DIFFRACTION), including a four circle goniometer (KM4) and a two dimensional CCD detector (SAPPHIRE 2). The structures are made at the wave length of 0.71073 Å (monochromatic radiation  $MoK\alpha$ ).

Data reduction, including inter-frame scaling, Lorentz, polarization, empirical absorption and detector sensitivity corrections, were carried out using attached programs of CrysAlis software<sup>42</sup> (Oxford Diffraction). Complex scattering factors were taken from the program SHELX9743 running under the WinGX program system. The structure was solved by direct methods with SIR-9745 and refined by full-matrix least-squares on  $F^2$ . All hydrogen atoms were included in calculated positions and refined in riding mode.

#### *UV-visible spectrometry*

UV–vis spectra were measured on a Jasco V-650 spectrophotometer in aqueous solutions. The measurement of the acid-assisted dissociation of the complexes of  $Cu^{2+}$  was released by addition of concentrated aqueous solutions of the relevant acid to an aqueous solution of the preformed complex. Dissociation was followed by the decrease with time in the intensity of the complex d–d transition band in the visible range, at 25.0 °C, and without control of ionic strength.

#### *Elemental analysis*

Elemental analysis were performed at the Service de Microanalyse de l'ICSN (CNRS, 91198 Gif sur Yvette (C, H, N) and at the Laboratoire Central de Microanalyses 69360 Solaize (Cl), France).

*Potentiometric studies.*

The potentiometric setup consisted of a 50 mL glass-jacketed titration cell sealed from the atmosphere and connected to a separate glass-jacketed reference electrode cell by a Wilhelm type salt bridge filled with 0.1 M KNO<sub>3</sub> electrolyte. An Orion 720A+ measuring instruments fitted with a Metrohm 6.0123.100 glass electrode and a Metrohm 6.0733.100 Ag/AgCl reference electrode was used for the measurements. The ionic strength of the experimental solutions was kept at 0.10 M with KNO<sub>3</sub>, temperature was controlled at 298.2 K using a Huber CC3-K6 compact cooling and heating bath thermostat and a previously calibrated Orion 91-70-06 ATC-probe. Atmospheric CO<sub>2</sub> was excluded from the titration cell during experiments by slightly bubbling purified nitrogen on the experimental solution. Titrant solutions were added through capillary tips at the surface of the experimental solution by a Metrohm Dosimat 665 automatic burette.

The potentiometric data were refined with the HYPERQUAD software, and speciation diagrams were plotted using the HySS software.

*Electrochemical studies.*

Cyclic voltammograms were performed in aqueous solution at r.t. with a BAS CV-50W Voltammetric Analyzer operated with BAS data acquisition software. Experiments were run in a glass cell BAS MF-1082 placed inside a BAS C-2 cell stand (Faraday cage). The three-electrode setup consisted of a reference Ag/AgCl electrode (BAS MF-2052) filled with 3 M NaCl in water, a platinum wire auxiliary electrode (BAS MW-1032), and a glassy carbon working electrode (BAS MF-2012).

The electrochemical studies in acetonitrile were performed in a glovebox (Jacomex) (O<sub>2</sub> < 1 ppm, H<sub>2</sub>O < 1 ppm) with a home-designed 3-electrodes cell (working electrode was vitreous carbon electrode, reference electrode was Pt wire in a solution of CH<sub>3</sub>CN/NBu<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> containing equimolar amounts of ferrocene and ferrocenium hexafluorophosphate and auxiliary electrode was Pt). The potential of the cell was controlled by an AUTOLAB PGSTAT 302 (Ecochemie) potentiostat monitored by a computer. Ferrocene (Fc) was added at the end of each experiment to determine accurate redox potential values.

*EPR measurements*

Spectra were recorded on a Bruker EMX 300 spectrometer operating at the X-band and equipped with a continuous-flow cryostat for liquid nitrogen. Experimental spectra were simulated using the SpinCount software to determine the relevant parameters.

### *Computational Studies*

All calculations presented in this work were performed by Carlos PLATAS-IGLESIAS employing the Gaussian 09 package (Revision B.01). Full geometry optimizations of the  $[\text{Cu}(\text{Me-no1pa2py})]^{2+}$ ,  $[\text{Cu}(\text{no1pa2py})]^+$  and  $[\text{Zn}(\text{no1pa2py})]^+$  complexes were performed in aqueous solution employing DFT within the hybrid meta-GGA approximation with the TPSSh exchange correlation functional.

### *Copper-64 radiolabelling.*

Copper-64 dichloride in 0.1 M hydrochloric acid was obtained from the ARRONAX cyclotron (Saint-Herblain, France). Radiochemical purity was determined by gamma spectroscopy and chemical purity was controlled by ICP-OES. For radiolabelling solutions, ammonium acetate, hydrochloric acid 30 % and sodium hydroxide pellets were purchased as trace select grade from Fluka Analytical.

Ammonium chloride A.C.S reagent (Sigma-Aldrich), methanol HPLC grade (Fisher Chemical) and acetonitrile gradient grade (Fisher Scientific) were used for the analytical controls. Water (18.2 Mm.cm) for aqueous solutions was obtained from a Milli-QR Gradient system (Millipore).

Radiolabelled solutions were analyzed by Mathieu FRINDEL on TLC plates (silica gel on TLC-PET foils, Fluka analytical) and HPLC. TLC plates were revealed on a storage phosphor screen using a CycloneR Plus phosphor imager (Perkin Elmer).

HPLC analyses were performed using an Eckert&Ziegler HPLC Module, Knauer pumps K120, Knauer HPLC Degasser and a reverse phase HPLC column (ACE C18.3 lm, 150 × 3 mm).

Radioactive and UV (227 nm) profiles were monitored with an Eckert&Ziegler detector shielding module and a Knauer smartline UV 2520 using Modular-Lab software.

### *Luminescence studies.*

Excitation and emission spectra were recorded on a Perkin-Elmer LS-50B spectrometer by Carlos PLATAS-IGLESIAS. Luminescence lifetimes were calculated from the monoexponential fitting of the average decay data, and they are averages of at least 3 – 5 independent determinations.

*Relaxivity studies.*

Relaxivity measurements were recorded by Célia BONNET at 25°C, and 20 MHz on a Bruker WP80 NMR electromagnet adapted to variable field measurements and controlled by a SMARTracer PC-NMR console. The temperature was monitored by a VTC91 temperature control unit and maintained by a gas flow. The temperature was determined by previous calibration with a platinum-resistance temperature probe. The longitudinal relaxation rates ( $1/T_1$ ) were determined in water.

Variable-temperature magnetic susceptibility measurements were carried out in the temperature range 2-400 K with with a Quantum Design MPMS-XL-5 SQUID magnetometer.

### Protection procedure

To a solution of 1,4,7-triazacyclononane (2.0 mmol) in distilled ethanol (50 mL) containing molecular sieve was added aldehyde (1.0 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure to yield the amination adduct.

#### 1,4,7-triazabicyclo[5.2.1]decane (1)

Aldehyde = paraformaldehyde

Reaction time: 4h

Yield: 95%



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.65-2.84 (8H, m, H<sup>3</sup>, H<sup>1</sup>); 2.90-3.02 (5H, m, H<sup>2</sup>, NH); 4.04 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 9.2 Hz, H<sup>4</sup>); 4.22 (1H, d, <sup>2</sup>J = 9.2 Hz, H<sup>4</sup>)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 48.6, 48.8, 57.4 (C<sup>1</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>); 76.8 (C<sup>4</sup>)

#### Bis(1,4,7-triazabicyclo[5.2.1]decan-4-yl)methane (2)

To a solution of 1,4,7-triazacyclononane (1.0 mmol) dissolved in distilled acetonitrile (20 mL) containing molecular sieves was added dropwise an acetonitrile solution (15 mL) of 1.5 equivalent of paraformaldehyde. The reaction mixture was stirred at room temperature during 24h. Evaporation of CH<sub>3</sub>CN under reduced pressure to yield the dimeric adduct as the major product (250 mg, 94%).



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.66-2.79 (12H, m, H<sub>tacn</sub>); 2.91-3.08 (12H, m, H<sub>tacn</sub>); 3.24 (2H, s, H<sub>5</sub>); 4.02 (2H, d, <sup>2</sup>J = 8.3 Hz, H<sub>4</sub>); 4.11 (2H, d, <sup>2</sup>J = 8.3 Hz, H<sub>4</sub>)

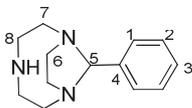
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 48.7, 52.0, 55.2 (C<sub>tacn</sub>); 76.1 (C<sub>4</sub>), 58.3, 80.8 (C<sub>5</sub>)

**10-phenyl-1,4,7-triaza-bicyclo[5.2.1]decane (3)**

Aldehyde = benzaldehyde

Reaction time: 4h

Yield: 90%

**Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>**M:** 217.16 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.89-2.93 (4H, m, *H*<sup>8</sup>); 2.99-3.03 (2H, m, *H*<sup>7</sup>); 3.07-3.17 (4H, m, *H*<sup>6</sup>); 3.32-3.39 (2H, m, *H*<sup>7</sup>); 5.66 (1H, s, *H*<sup>5</sup>); 7.18 (1H, t, <sup>3</sup>*J*= 7.3 Hz, *H*<sup>3</sup>); 7.29 (2H, t, <sup>3</sup>*J*= 7.3 Hz, *H*<sup>2</sup>); 7.50 (2H, d, <sup>3</sup>*J*= 7.3 Hz, *H*<sup>1</sup>)

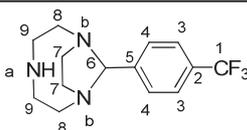
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 49.3 (*C*<sup>6</sup>); 49.6 (*C*<sup>8</sup>); 58.8 (*C*<sup>7</sup>); 88.3 (*C*<sup>5</sup>); 126.6 (*C*<sup>2</sup>); 126.7 (*C*<sup>3</sup>); 128.2 (*C*<sup>1</sup>); 145.8 (*C*<sup>4</sup>)

**10-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4,7-triaza-bicyclo[5.2.1]decane (4)**Aldehyde = α,α,α-trifluoro-*p*-tolualdehyde

Reaction time: 4h

Yield: 80%

The residue was purified by silica gel chromatography (CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N: 9/1 to CHCl<sub>3</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N: 9/0.5/0.5).

**Formula:** C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>**M:** 285.15 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 2.91-2.97 (6H, m, 4*H*<sup>9</sup>, 2*H*<sup>7</sup>); 3.08-3.12 (2H, m, *H*<sup>8</sup>); 3.15-3.19 (2H, m, *H*<sup>7</sup>); 3.31-3.37 (2H, m, *H*<sup>8</sup>); 5.70 (1H, s, *H*<sup>6</sup>); 7.53 (2H, d, <sup>3</sup>*J*= 8.2 Hz, *H*<sup>3</sup>); 7.61 (2H, d, <sup>3</sup>*J*= 8.2 Hz, *H*<sup>4</sup>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz) δ 49.0 (*C*<sup>9</sup>); 49.3 (*C*<sup>7</sup>); 58.7 (*C*<sup>8</sup>); 87.5 (*C*<sup>6</sup>); 124.8 (*C*<sup>1</sup>, <sup>1</sup>*J*= 271.8 Hz); 125.1 (*C*<sup>3</sup>, <sup>3</sup>*J*= 3.8 Hz); 127.1 (*C*<sup>4</sup>); 129.0 (*C*<sup>2</sup>, <sup>2</sup>*J*= 31.9 Hz); 149.7 (*C*<sup>5</sup>)

**<sup>15</sup>N NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ -356.8 (*N*<sub>a</sub>); -332.2 (*N*<sub>b</sub>)

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz) δ -62.77 (*F*)

**MALDI-TOF:** m/z 286.1 [M+1]<sup>+</sup>

**Anal. (%)** calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>·0.2H<sub>2</sub>O C, 58.94; H, 6.36; N, 14.73; Found, C, 58.80; H, 6.22; N, 14.23

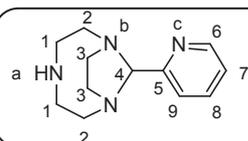
**10-(pyridin-2-yl)-1,4,7-triazabicyclo[5.2.1]decane (5)**

Aldehyde = 2-pyridinecarboxaldehyde

Reaction time: 5h

Yield: 80%

The residue was purified by silica gel chromatography (CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N: 9/1 to CHCl<sub>3</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N: 9/0.5/0.5).

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>**M:** 218.15 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 2.72-2.76 (4H, m, H<sup>1</sup>); 2.89-2.93 (2H, m, H<sup>2</sup>); 2.96-3.06 (4H, m, H<sup>3</sup>); 3.18-3.25 (2H, m, H<sup>2</sup>); 5.61 (1H, s, H<sup>4</sup>); 6.91 (1H, dd, <sup>3</sup>J<sub>7-6</sub>= 5.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7-8</sub>=7.2 Hz, H<sup>7</sup>); 7.29 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>9-8</sub>= 7.7 Hz, H<sup>9</sup>); 7.42 (1H, dd, <sup>3</sup>J<sub>8-7</sub>= 7.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-9</sub>= 7.7 Hz, H<sup>8</sup>); 7.42 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>6-7</sub>= 5.0 Hz, H<sup>6</sup>)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz) δ 48.7 (C<sup>1</sup>); 48.9 (C<sup>3</sup>); 58.0 (C<sup>2</sup>); 89.2 (C<sup>4</sup>); 119.6 (C<sup>9</sup>); 121.0 (C<sup>7</sup>); 135.8 (C<sup>8</sup>); 149.0 (C<sup>6</sup>); 163.7 (C<sup>5</sup>)

<sup>15</sup>N NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ -357.1 (N<sub>a</sub>); -332.0 (N<sub>b</sub>); -76.8 (N<sub>c</sub>)

**MALDI-TOF:** m/z: 219.1 [M+1]<sup>+</sup>

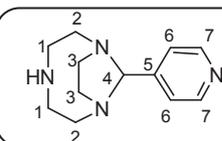
**10-(pyridin-4-yl)-1,4,7-triazabicyclo[5.2.1]decane (6)**

Aldehyde = 4-pyridinecarboxaldehyde

Reaction time: 4h

Yield: 80%

The residue was purified by silica gel chromatography (CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N: 9/1 to CHCl<sub>3</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N: 9/0.5/0.5).

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>**M:** 218.15 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 2.84-2.98 (6H, m, 4H<sup>1</sup>, 2H<sup>3</sup>); 3.04-3.07 (2H, m, H<sup>2</sup>); 3.11-3.17 (2H, m, H<sup>3</sup>); 3.26-3.32 (2H, m, H<sup>2</sup>); 5.61 (1H, s, H<sup>4</sup>); 7.38 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>6-7</sub>= 5.0 Hz, H<sup>6</sup>); 8.46 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>7-6</sub>= 5.0 Hz, H<sup>7</sup>)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  49.2 ( $\text{C}^1$ ); 49.5 ( $\text{C}^3$ ); 58.5 ( $\text{C}^2$ ); 88.9 ( $\text{C}^4$ ); 122.3 ( $\text{C}^6$ ); 145.3 ( $\text{C}^7$ ); 152.7 ( $\text{C}^5$ )

**MALDI-TOF:** m/z 219.1 [M+1]<sup>+</sup>

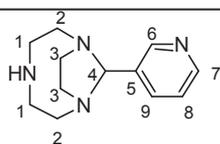
**10-(pyridin-3-yl)-1,4,7-triazabicyclo[5.2.1]decane (7)**

Aldehyde = 3-pyridinecarboxaldehyde

Reaction time: 4h

Yield: 52%

The residue was purified by silica gel chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$ : 9/1 to  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ : 9/0.5/0.5).



**Formula:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_4$

**M:** 218.15  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  2.85-2.91 (6H, m,  $4H^1$ ,  $2H^3$ ); 3.05-3.08 (2H, m,  $H^2$ ); 3.12-3.13 (2H, m,  $H^3$ ); 3.30-3.36 (2H, m,  $H^2$ ); 5.55 (1H, s,  $H^4$ ); 7.01 (1H, dd,  $^3J_{8,7} = 3.9$  Hz,  $^3J_{8,9} = 7.2$  Hz,  $H^8$ ); 7.62 (1H, d,  $^3J_{9,8} = 7.2$  Hz,  $H^9$ ); 7.26 (1H, d,  $^3J_{7,8} = 3.9$  Hz,  $H^2$ ); 8.57 (1H, s,  $H^6$ )

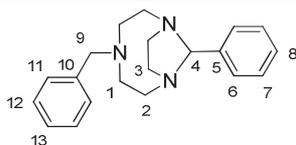
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  49.1 ( $\text{C}^1$ ), 49.4 ( $\text{C}^3$ ); 58.3 ( $\text{C}^2$ ); 84.7 ( $\text{C}^4$ ); 122.1 ( $\text{C}^8$ ); 134.2 ( $\text{C}^9$ ); 140.4 ( $\text{C}^5$ ); 147.9 ( $\text{C}^7$ ); 148.5 ( $\text{C}^6$ )

**MALDI-TOF:** m/z 218.1 [M]<sup>+</sup>

**Mono alkylation procedure**

**4-benzyl-10-phenyl-1,4,7-triaza-bicyclo[5.2.1]decane (8)**

To a solution of **3** (370 mg, 1.7 mmol) in distilled acetonitrile (50 mL) was added potassium carbonate (573 mg, 4.3 mmol (2.5 eq)) and benzyl bromide (203  $\mu\text{L}$ , 1.7 mmol (1.0 eq)). The reaction mixture was stirred at room temperature during 4h. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure to yield a brown oil without any further purification (265 mg, 99%).



**Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>

**M:** 307.20 g.mol<sup>-1</sup>

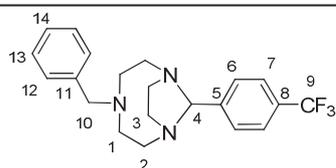
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.48-3.34 (12H, m, *H*<sub>tacn</sub>); 3.81 (2H, s, *H*<sup>9</sup>); 5.72 (1H, s, *H*<sup>4</sup>); 7.18-7.64 (10H, m, *H*<sup>6</sup>, *H*<sup>7</sup>, *H*<sup>8</sup>, *H*<sup>11</sup>, *H*<sup>12</sup>, *H*<sup>13</sup>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 49.6 (*C*<sup>3</sup>); 52.3(*C*<sup>1</sup>); 56.7 (*C*<sup>2</sup>); 62.8 (*C*<sup>9</sup>); 87.7 (*C*<sup>4</sup>); 126.7, 127.2, 128.2, 128.6, 128.8, 130.0 (*C*<sup>6</sup>, *C*<sup>7</sup>, *C*<sup>8</sup>, *C*<sup>11</sup>, *C*<sup>12</sup>, *C*<sup>13</sup>); 140.5 (*C*<sup>10</sup>); 145.7 (*C*<sup>5</sup>)

**MALDI-TOF:** m/z 308.2 [M+1]<sup>+</sup>

#### 4-benzyl-10-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4,7-triaza-bicyclo[5.2.1]decane (10)

To a solution of **4** (254 mg, 0.9 mmol) in distilled acetonitrile (25 mL) was added potassium carbonate (307 mg, 2.2 mmol (2.5 eq)) and benzyl bromide (106 μL, 0.9 mmol (1.0 eq)). The reaction mixture was stirred at room temperature during 4h. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure to yield a brown oil without any further purification (240 mg, 72%).



**Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>

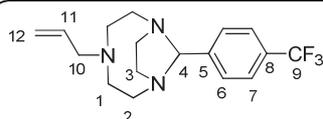
**M:** 375.19 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.58-3.25 (12H, m, *H*<sub>tacn</sub>); 3.73 (2H, s, *H*<sup>10</sup>); 5.66 (1H, s, *H*<sup>4</sup>); 7.16-7.30 (5H, m, *H*<sup>12</sup>, *H*<sup>13</sup>, *H*<sup>14</sup>); 7.47 (2H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>6-7</sub> = 7.9 Hz, *H*<sup>6</sup>); 7.58 (2H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>7-6</sub> = 7.9 Hz, *H*<sup>7</sup>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 49.4 (*C*<sup>3</sup>); 55.2 (*C*<sup>1</sup>); 56.6 (*C*<sup>2</sup>); 62.9 (*C*<sup>10</sup>); 87.1 (*C*<sup>4</sup>); 124.7 (*C*<sup>9</sup>, <sup>1</sup>*J* = 249.5 Hz); 125.0 (*C*<sup>7</sup>, <sup>3</sup>*J* = 3.4 Hz); 127.2 (*C*<sup>8</sup>); 127.3 (*C*<sup>6</sup>); 128.5, 128.8(*C*<sup>13</sup>, *C*<sup>12</sup>); 140.4 (*C*<sup>11</sup>); 149.5 (*C*<sup>5</sup>)

**4-allyl-10-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4,7-triaza-bicyclo[5.2.1]decane (11)**

To a solution of **4** (235 mg, 0.8 mmol) in distilled acetonitrile (25 mL) was added potassium carbonate (283 mg, 2.0 mmol (2.5 eq)) and allyl bromide (70  $\mu$ L, 0.8 mmol (1.0 eq)). The reaction mixture was stirred at room temperature during 4h. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure to yield the alkylated product without any further purification as a brown oil (265 mg, 100%).

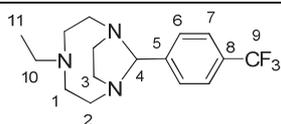
**Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>**M:** 325.18 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  2.62-3.38 (14H, m,  $H_{\text{tacn}}$ ,  $H^{10}$ ); 5.07-5.17 (2H, m,  $H^{12}$ ); 5.67 (1H, s,  $H^4$ ); 5.77-5.95 (1H, m,  $H^{11}$ ); 7.52 (2H, d,  $^3J_{6-7} = 8.1$  Hz,  $H^6$ ); 7.63 (2H, d,  $^3J_{7-6} = 8.1$  Hz,  $H^7$ )

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  49.4 ( $C^3$ ); 55.0 ( $C^1$ ); 56.8 ( $C^2$ ); 61.9 ( $C^{10}$ ); 87.0 ( $C^4$ ); 117.0 ( $C^{12}$ ); 124.7 ( $C^9$ ,  $^1J = 271.7$  Hz); 124.8 ( $C^7$ ); 127.1 ( $C^6$ ); 128.8 ( $C^8$ ,  $^2J = 31.9$  Hz); 136.7 ( $C^{11}$ ); 149.6 ( $C^5$ )

**4-ethyl-10-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4,7-triaza-bicyclo[5.2.1]decane (12)**

To a solution of **4** (263 mg, 0.9 mmol) in distilled acetonitrile (25 mL) was added potassium carbonate (345 mg, 2.3 mmol (2.5 eq)) and iodoethane (74  $\mu$ L, 0.9 mmol (1.0 eq)). The reaction mixture was stirred at room temperature during 64h. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure to yield a yellow oil without any further purification (265 mg, 95%).

**Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>**M:** 313.18 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1.02 (3H, t,  $^3J_{11-10} = 7.1$  Hz,  $H^{11}$ ); 2.57-2.34 (14H, m,  $H_{\text{tacn}}$ ,  $H^{10}$ ); 5.73 (1H, s,  $H^4$ ); 7.51 (2H, d,  $^3J_{6-7} = 8.3$  Hz,  $H^6$ ); 7.62 (2H, d,  $^3J_{7-6} = 8.3$  Hz,  $H^7$ )

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz)  $\delta$  13.4 ( $C^{11}$ ); 49.4 ( $C^3$ ); 54.9 ( $C^1$ ); 56.9 ( $C^2$ ); 52.6 ( $C^{10}$ ); 86.9 ( $C^4$ ); 124.7 ( $C^9$ ,  $^1J = 273.2$  Hz); 124.8 ( $C^7$ ); 127.1 ( $C^6$ ); 128.7 ( $C^8$ ,  $^2J = 32.1$  Hz); 149.7 ( $C^5$ )

**10-phenyl-4-(pyridin-4-ylmethyl)-1,4,7-triazabicyclo[5.2.1]decane (13)**

To a solution of **3** (220 mg, 1.0 mmol) in distilled acetonitrile (50 mL) was added potassium carbonate (352 mg, 2.5 mmol (2.5 eq)) and 4-picolylchloride (100 mg, 0.79 mmol (0.8 eq)). The reaction mixture was stirred at room temperature during 140h. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N: 9/1 to CHCl<sub>3</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N: 9/0.5/0.5) to yield a brown oil (64 mg, 38%).



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.59-3.36 (12H, m, *H*<sub>tacn</sub>); 3.82 (2H, s, *H*<sup>9</sup>); 5.63 (1H, s, *H*<sup>4</sup>); 7.18-7.33 (7H, m, *H*<sup>6</sup>, *H*<sup>7</sup>, *H*<sup>8</sup>, *H*<sup>11</sup>); 7.52 (2H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>12-11</sub> = 7.7 Hz, *H*<sup>12</sup>)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 49.4 (*C*<sup>3</sup>); 55.5 (*C*<sup>1</sup>); 56.4 (*C*<sup>2</sup>); 61.4 (*C*<sup>9</sup>); 87.8 (*C*<sup>4</sup>); 123.6 (*C*<sup>11</sup>); 126.7 (*C*<sup>7</sup>); 126.9 (*C*<sup>8</sup>); 128.2 (*C*<sup>6</sup>); 145.3 (*C*<sup>5</sup>); 149.7 (*C*<sup>10</sup>); 150.1 (*C*<sup>12</sup>)

**4-decyl-10-phenyl-1,4,7-triazabicyclo[5.2.1]decane (14)**

To a solution of **3** (200 mg, 0.7 mmol) in distilled acetonitrile (25 mL) was added potassium carbonate (242 mg, 1.8 mmol (2.5 eq)) and 1-iododecane (150 μL, 0.7 mmol (1.0 eq)). The reaction mixture was stirred at room temperature during 4 days. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography neutralized by Et<sub>3</sub>N (CHCl<sub>3</sub>/hexane: 5/5 to CHCl<sub>3</sub>) to yield a brown oil (119 mg, 47%).

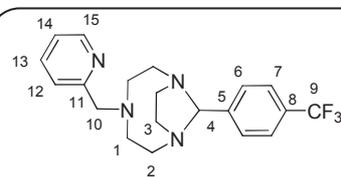


**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.89 (3H, m,  $H^{18}$ ); 1.28 (16H, m,  $H^{10}$ ,  $H^{11}$ ,  $H^{12}$ ,  $H^{13}$ ,  $H^{14}$ ,  $H^{15}$ ,  $H^{16}$ ,  $H^{17}$ ); 2.58-3.21 (12H, m,  $H_{\text{tacn}}$ ); 3.33-3.37 (2H, m,  $H^9$ ); 3.97 (2H, s,  $H^{10}$ ); 5.65 (1H, s,  $H^4$ ); 7.18 (1H, t,  $^3J_{8-7} = 7.3$  Hz,  $H^8$ ); 7.29 (2H, t,  $^3J_{7-6} = ^3J_{7-8} = 7.3$  Hz,  $H^7$ ); 7.50 (2H, d,  $^3J_{6-7} = 7.3$  Hz,  $H^6$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  14.0 ( $C^{18}$ ); 22.6 ( $C^{17}$ ); 27.2 ( $C^{11}$ ); 28.5 ( $C^{10}$ ); 29.2-29.6 ( $C^{12}$ - $C^{15}$ ); 31.9 ( $C^{16}$ ); 49.2 ( $C^3$ ); 55.2 ( $C^1$ ); 56.5 ( $C^2$ ); 58.3 ( $C^9$ ); 87.3 ( $C^4$ ); 126.3, 127.8 ( $C^6$ ,  $C^7$ ,  $C^8$ ); 145.4 ( $C^5$ )

#### 4-(pyridin-2-ylmethyl)-10-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4,7-triazabicyclo [5.2.1]decane (15)

To a solution of **4** (500 mg, 1.8 mmol) in distilled acetonitrile (30 mL) was added potassium carbonate (604 mg, 4.4 mmol (2.5 eq)), sodium iodide (247 mg, 1.65 mmol (0.9 eq)) and 2-picolychloride (214 mg, 1.65 mmol (0.9 eq)). The reaction mixture was stirred at room temperature during 165h. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$ : 9/1 to  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ : 9/0.5/0.5) to yield a brown oil (443 mg, 73%).



**Formula:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3$

**M:** 376.19  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2.70-2.75 (2H, m,  $H^3$ ); 2.88-2.94 (4H, m,  $H^1$ ); 3.04-3.14 (4H, m,  $2H^2$ ,  $2H^3$ ); 3.31-3.36 (2H, m,  $H^2$ ); 3.97 (2H, s,  $H^{10}$ ); 5.65 (1H, s,  $H^4$ ); 7.13 (1H, dd,  $^3J_{14-15} = 4.9$  Hz,  $^3J_{14-13} = 5.7$  Hz,  $H^{14}$ ); 7.43 (1H, d,  $^3J_{12-13} = 7.8$  Hz,  $H^{12}$ ); 7.52 (2H, d,  $^3J_{7-6} = 8.2$  Hz,  $H^7$ ); 7.64 (3H, m,  $2H^6 + 1H^{13}$ ); 8.52 (1H, d,  $^3J_{15-14} = 4.9$  Hz,  $H^{15}$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  49.4 ( $C^3$ ); 55.2 ( $C^1$ ); 56.2, ( $C^2$ ); 63.7 ( $C^{10}$ ); 87.2 ( $C^4$ ); 122.2, 122.8 ( $C^{12}$ ,  $C^{13}$ ); 124.9 ( $C^7$ ,  $^3J = 3.5$  Hz); 124.9 ( $C^9$ ,  $^1J = 278.6$  Hz); 127.2 ( $C^6$ ); 128.9 ( $C^8$ ,  $^2J = 29.7$  Hz); 136.6 ( $C^{14}$ ); 149.4 ( $C^{15}$ ); 149.6 ( $C^5$ ); 160.5 ( $C^{11}$ )

**Mono alkylation procedure: Deprotection**

Compounds **16** to **21** were dissolved in hydrochloric acid 1M (25 mL) and the reaction mixture was stirred during 3h at room temperature. The solution was evaporated under reduced pressure. The residue was washed by chloroform to yield hydrochloride compounds as off-white solids.

***1-benzyl-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-trihydrochloride (16)***

Yield: 100%



<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) δ 3.01 (4H, m, H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup>); 3.18 (4H, m, H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup>); 3.57 (4H, s, H<sup>3</sup>); 3.88 (2H, s, H<sup>4</sup>); 7.38 (5H, m, H<sup>6</sup>, H<sup>7</sup>, H<sup>8</sup>)

<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz) δ 44.9, 46.1, 50.3 (C<sub>tacn</sub>); 61.9 (C<sup>4</sup>); 133.3 (C<sup>8</sup>); 131.7, 133.1 (C<sup>6</sup>, C<sup>7</sup>); 138.1 (C<sup>5</sup>)

**MALDI-TOF:** m/z 220.0 [M+1]<sup>+</sup>; 221.0 [M+2]<sup>+</sup>; 222.0 [M+3]<sup>+</sup>

**Anal. (%)** calcd for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>.3HCl.2.52H<sub>2</sub>O C, 41.73; H 7.82; N, 11.23; Cl, 28.42; Found C, 41.37; H, 7.46; N, 11.27; Cl 28.18

***1-allyl-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-trihydrochloride (17)***

Yield: 100%



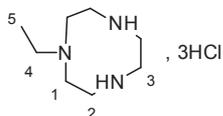
**<sup>1</sup>H NMR** (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) δ 3.07 (4H, m, *H*<sup>1</sup>, *H*<sup>2</sup>); 3.31 (4H, m, *H*<sup>1</sup>, *H*<sup>2</sup>); 3.38 (2H, m, *H*<sup>4</sup>); 3.57 (4H, s, *H*<sup>3</sup>); 5.30 (2H, m, *H*<sup>6</sup>); 5.87 (1H, m, *H*<sup>5</sup>)

**<sup>13</sup>C NMR** (D<sub>2</sub>O, 75 MHz) δ 44.1, 44.4, 49.9 (*C*<sub>taen</sub>); 61.0 (*C*<sup>4</sup>); 125.0 (*C*<sup>6</sup>); 133.5 (*C*<sup>5</sup>)

**MALDI-TOF**: m/z 169.3 [M]<sup>+</sup>

***1-ethyl-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-trihydrochloride (18)***

Yield: 100%



**Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>

**M:** 265.09 g.mol<sup>-1</sup>

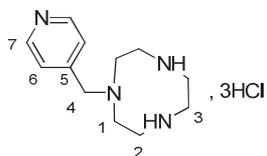
**<sup>1</sup>H NMR** (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) δ 3.21 (3H, t, <sup>3</sup>*J*<sub>5-4</sub> = 7.2 Hz, *H*<sup>5</sup>); 3.19 (2H, q, <sup>3</sup>*J*<sub>4-5</sub> = 7.2 Hz, *H*<sup>4</sup>); 3.55, 3.57, 3.68 (12H, 3s, *H*<sub>taen</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (D<sub>2</sub>O, 75 MHz) δ 12.1 (*C*<sup>5</sup>); 43.3, 43.9, 49.7 (*C*<sub>taen</sub>); 54.7 (*C*<sup>4</sup>)

**MALDI-TOF**: m/z 157.9 [M]<sup>+</sup>

***1-(pyridin-4-ylmethyl)-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-trihydrochloride (19)***

Yield: 100%



**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>

**M:** 328.10 g.mol<sup>-1</sup>

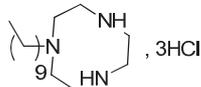
**<sup>1</sup>H NMR** (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) δ 3.16 (4H, m, *H*<sup>1</sup>, *H*<sup>2</sup>); 3.41 (4H, *H*<sup>1</sup>, *H*<sup>2</sup>); 3.73 (4H, s, *H*<sup>3</sup>); 4.26 (2H, s, *H*<sup>4</sup>); 8.09 (2H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>6-7</sub> = 6.3 Hz, *H*<sup>6</sup>); 8.79 (2H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>7-6</sub> = 6.3 Hz, *H*<sup>7</sup>)

**<sup>13</sup>C NMR** (D<sub>2</sub>O, 75 MHz) δ 45.3, 46.7, 50.7 (*C*<sup>1</sup>, *C*<sup>2</sup>, *C*<sup>3</sup>); 59.9 (*C*<sup>4</sup>); 130.6 (*C*<sup>6</sup>); 143.9 (*C*<sup>7</sup>); 160.4 (*C*<sup>5</sup>)

**MALDI-TOF**: m/z 221.0 [M+1]<sup>+</sup>; 222.0 [M+2]<sup>+</sup>; 223.0 [M+3]<sup>+</sup>

**1-Decyl-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-trihydrochloride (20).**

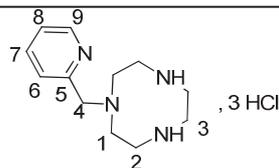
Yield: 100 %

**Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>**M:** 377,21 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) δ 0.79 (3H, t, <sup>2</sup>J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>); 1.21 (14H, m, H<sub>decyl</sub>); 1.56 (2H, m, Hβ<sub>decyl</sub>); 2.88 (2H, m, H<sub>decyl</sub>); 3.19 (4H, m, H<sub>tacn</sub>); 3.38 (4H, m, H<sub>tacn</sub>); 3.54 (4H, m, H<sub>tacn</sub>)  
**<sup>13</sup>C NMR** (D<sub>2</sub>O, 75 MHz) δ 16.6 (CH<sub>3</sub>); 25.3, 26.8, 29.7, 32.0 (2C), 32.2, 32.3 (C<sub>decyl</sub>); 34.6 (Cβ<sub>decyl</sub>); 44.3, 45.2, 50.4 (C<sub>tacn</sub>); 54.5 (Cα<sub>decyl</sub>)

**1-(2-Picolyl)-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-trihydrochloride (21)**

Yield: 100%

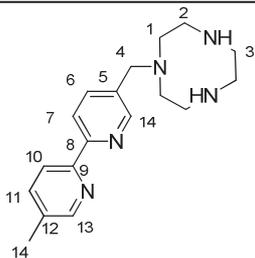
**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>**M:** 328.10 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) δ 1.13 (4H, m, H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup>); 3.41 (4H, m, H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup>); 3.71 (4H, bs, H<sup>3</sup>); 4.32 (2H, s, H<sup>4</sup>); 8.03 (1H, dd, <sup>3</sup>J<sub>8-9</sub> = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-7</sub> = 8.3 Hz, H<sup>8</sup>); 8.11 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>6-7</sub> = 8.3 Hz, H<sup>6</sup>); 8.60 (1H, dd, <sup>3</sup>J<sub>7-8</sub> = <sup>3</sup>J<sub>7-6</sub> = 8.3 Hz, H<sup>7</sup>); 8.77 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>9-8</sub> = 6.4 Hz, H<sup>9</sup>)  
**<sup>13</sup>C NMR** (D<sub>2</sub>O, 100 MHz) δ 45.3, 46.7, 50.9 (C<sub>tacn</sub>); 58.1 (C<sup>4</sup>); 129.4 (C<sup>8</sup>); 131.1 (C<sup>6</sup>); 144.8 (C<sup>7</sup>); 150.2 (C<sup>9</sup>); 153.1 (C<sup>5</sup>)

**4-((5'-methyl-2,2'-bipyridin-5-yl)methyl)-10-phenyl-1,4,7-triazabicyclo[5.2.1]decane (22) (Erreur ! Source du renvoi introuvable.)**

To a solution of **3** (216 mg, 1.0 mmol) in distilled acetonitrile (30 mL) was added potassium carbonate (345 mg, 2.5 mmol (2.5 eq)) and 5-(bromomethyl)-5'-methyl-2,2'-bipyridine (262 mg, 1.0 mmol (1.0 eq)). The reaction mixture was stirred at 50°C during 24h. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue

was purified by alumina neutral gel chromatography (CHCl<sub>3</sub> to CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 98/2) to yield a yellow oil (100 mg, 32 %)



**Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>

**M:** 311.21 g.mol<sup>-1</sup>

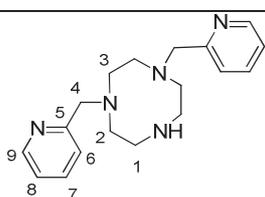
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.35 (3H, s, H<sup>14</sup>); 2.66 (4H, m, H<sub>tacn</sub>); 2.78 (4H, m, H<sub>tacn</sub>); 3.02 (4H, m, H<sub>tacn</sub>); 3.4 (2H, s, H<sup>4</sup>); 7.58 (1H, d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, H<sup>6</sup> or H<sup>11</sup>); 7.76 (1H, d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, H<sup>6</sup> or H<sup>11</sup>); 8.22 (1H, d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, H<sup>7</sup> or H<sup>10</sup>); 8.28 (1H, d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, H<sup>7</sup> or H<sup>10</sup>); 8.46 (1H, s, H<sup>13</sup> or H<sup>14</sup>); 8.57 (1H, s, H<sup>13</sup> or H<sup>14</sup>)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18.2 (C<sup>14</sup>); 45.7, 52.2, 55.4 (C<sub>tacn</sub>); 58.3 (C<sup>4</sup>); 120.4 (2C); (C<sup>6</sup>, C<sup>11</sup>); 133.2 (C<sup>8</sup>, C<sup>9</sup>); 137.3, 137.5 (C<sup>7</sup>, C<sup>10</sup>); 149.5 (C<sup>13</sup>, C<sup>14</sup>); 153.2, 155.2 (C<sup>5</sup>, C<sup>12</sup>)

**MALDI-TOF:** m/z 312.1 [M+1]<sup>+</sup>

### 1,4-bis(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,7-triazacyclononane (23)

To a solution of **5** (227 mg, 1.0 mmol) in distilled acetonitrile (50 mL) was added potassium carbonate (359 mg, 2.6 mmol (2.5 eq)) and 2-picolylchloride (132 mg, 1.0 mmol (1.0 eq)). The reaction mixture was stirred at room temperature during 115h. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure to yield a brown oil. The crude product was dissolved in distilled ethanol (30 mL) and sodium borohydride (230 mg, 6.1 mmol (8.2 eq)) was added. The reaction mixture was stirred at 55°C during 85h. Allowed to cool to room temperature, water (50 mL) and sodium hydroxide 10M were added until pH 12. The aqueous layer was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (CHCl<sub>3</sub> to CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 9/1) to yield a brown oil (77 mg, 33%).



**Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>

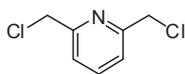
**M:** 311.21 g.mol<sup>-1</sup>

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2.61 (4H, s,  $H^3$ ); 2.85 (4H, m,  $H^1$ ,  $H^2$ ); 2.95 (4H, s,  $H^1$ ,  $H^2$ ); 3.79 (4H, s,  $H^4$ ); 7.08 (2H, dd,  $^3J_{8-7}=6.6$  Hz,  $^3J_{8-9}=4.9$  Hz,  $H^8$ ) 7.21 (2H, d,  $^3J_{6-7}=7.7$  Hz,  $H^6$ ); 7.50 (2H, dd,  $^3J_{7-6}=7.7$  Hz,  $^3J_{7-8}=6.6$  Hz,  $H^7$ ); 8.47 (2H, d,  $^3J_{9-8}=4.9$  Hz,  $H^9$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  44.6, 49.7, 52.3 ( $C_{\text{tacn}}$ ); 61.6 ( $C^4$ ); 122.5, 123.2 ( $C^6$ ,  $C^8$ ); 136.8 ( $C^7$ ); 149.3 ( $C^9$ ); 158.7 ( $C^5$ )

### 2,6-bis(chloromethyl)pyridine (24)

2,6-bis(hydroxymethyl)pyridine (5 g, 35.9 mmol) was dissolved in thionyl chloride (52 mL, excess) and the solution was stirred at  $0^\circ\text{C}$  during 3h. Toluene (30 mL) was added then the organic layer was washed with a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$ . The aqueous layer was extracted with toluene (3 x 50 mL) and the organic layers were combined and dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated under reduced pressure to yield a white solid (6.1 g, 96%).



**Formula:**  $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}$

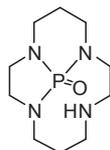
**M:**  $175.00 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.63 (4H, s,  $\text{CH}_2\text{-Cl}$ ); 7.40 (2H, d,  $^3J=8.0$  Hz,  $H_{\text{ar}}$ ); 7.72 (1H, t,  $^3J=8.0$  Hz,  $H_{\text{ar}}$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  46.4 ( $\text{CH}_2$ ); 122.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 138.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 156.3 ( $\text{C}_q$ )

**Phosphoryl cyclam (25)**

To a solution of dry cyclam (2.7 g, 13.5 mmol) in toluene (300 mL), solvent (70 mL) was removed by distillation with Dean-Stark. After cooling to room temperature, a solution of tris-dimethylaminophosphine (2.4 mL, 13.1 mmol (0.97 eq)) was added under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was heated to reflux during 3 days. The progress of the reaction was controlled by tracking color of a hydrochloric acid solution (1M) in presence of phenolphthalein trapping the dimethylamine released. After cooling to room temperature, carbone tetrachloride (20 mL) was added to give a white precipitate. The solvent was evaporated under reduced pressure and sodium hydroxide solution (4M) was added. The aqueous layer was extracted with chloroform (4 x 30 mL). The combined organics layers were dried under  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. Acetonitrile was added and the reaction mixture was filtered to remove the residual cyclam. The filtrate was evaporated under reduced pressure to yield an off-white powder (2.7 g, 84%).

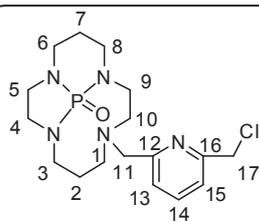
**Formula:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OP}$ **M:**  $244.15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  21.9 ( $C_\beta$ ); 28.2 ( $C_\beta$ ); 41.6 ( $C_\alpha$ ); 41.9 ( $C_\alpha$ ); 42.2 ( $C_\alpha$ ); 44.2 ( $C_\alpha$ ,  $^2J_{\text{PC}} = 11 \text{ Hz}$ ); 45.8 ( $C_\alpha$ ); 46.1 ( $C_\alpha$ ,  $^2J_{\text{PC}} = 15 \text{ Hz}$ ); 46.4 ( $C_\alpha$ ); 51.5 ( $C_\alpha$ )

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz)  $\delta$  26.8

**2-(6-(chloromethyl)-pyridynyl)methylcyclam-phosphoryl (26)**

A solution of phosphoryl-cyclam **25** (1.0 g, 4.09 mmol,) in distilled acetonitrile (180 mL) was added dropwise over 2h to a stirred solution of 2,6-bis(chloromethyl)pyridine **24** (3.6 g, 20.5 mmol (5.0 eq)) and potassium carbonate (2.8 g, 20.5 mmol (5.0 eq)) in distilled acetonitrile (75 mL), and heated to  $45^\circ\text{C}$  during 4h. The reaction mixture was filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel ( $\text{CHCl}_3$  to  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  98:2). The residue was precipitated in diethyl ether to yield an off-white powder (915 mg, 58%).



**Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>5</sub>OP

**M:** 383.16 g.mol<sup>-1</sup>

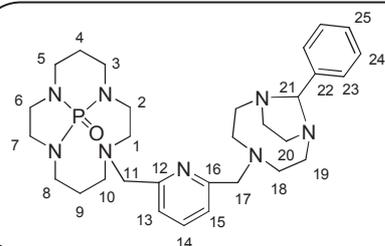
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.28-1.45 (2H, m, *H*<sup>2</sup>); 1.51-1.61 (1H, m, *H*<sup>7</sup>); 1.63-1.71 (1H, m, *H*<sup>7</sup>); 2.12-2.18 (1H, m, *H*<sup>10</sup>); 2.31-2.49 (5H, m, 1*H*<sup>10</sup>, 1*H*<sup>9</sup>, 1*H*<sup>3</sup>, 2*H*<sup>1</sup>); 2.59-2.90 (4H, m, 2*H*<sup>8</sup>, 1*H*<sup>4</sup>, 1*H*<sup>6</sup>); 2.93-3.00 (1H, m, *H*<sup>5</sup>); 3.08, 3.18 (3H, m, *H*<sup>5</sup>, *H*<sup>6</sup>, *H*<sup>4</sup>); 3.33 (1H, d, <sup>2</sup>*J*<sub>gem</sub> = 15.0 Hz, *H*<sup>11</sup>); 3.40-3.45 (1H, m, *H*<sup>9</sup>); 3.60-3.69 (1H, m, *H*<sup>3</sup>); 3.68 (1H, d, <sup>2</sup>*J*<sub>gem</sub> = 15.0 Hz, *H*<sup>11</sup>); 4.36 (2H, s, *H*<sup>17</sup>); 7.05 (1H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>15-14</sub> = 7.5 Hz, *H*<sup>15</sup>); 7.50 (1H, dd, <sup>3</sup>*J*<sub>14-15</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>14-13</sub> = 7.7 Hz, *H*<sup>14</sup>); 7.76 (1H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>13-14</sub> = 7.7 Hz, *H*<sup>13</sup>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 21.4 (*C*<sup>7</sup>); 25.9 (*C*<sup>2</sup>); 40.3 (*C*<sup>3</sup>); 41.3 (*C*<sup>4</sup>); 41.6 (*C*<sup>8</sup>); 43.8 (*C*<sup>6</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 11 Hz); 45.1 (*C*<sup>5</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 15 Hz); 46.3 (*C*<sup>17</sup>); 51.1 (*C*<sup>9</sup>); 52.3 (*C*<sup>1</sup>); 53.0 (*C*<sup>10</sup>); 59.7 (*C*<sup>11</sup>); 120.3 (*C*<sup>15</sup>); 122.2 (*C*<sup>13</sup>); 137.3 (*C*<sup>14</sup>); 154.6 (*C*<sup>16</sup>); 159.6 (*C*<sup>12</sup>)

**<sup>31</sup>P NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz) δ 26.0

### 2-(6-((1,4,7-triaza-bicyclo[5.2.1]decane)methyl)pyridinyl)-methylcyclamphosphoryl (27)

To a solution of **3** (250 mg, 1.1 mmol) in distilled acetonitrile (20 mL) was added potassium carbonate (396 mg, 2.9 mmol (2.5 eq)) and **26** (440 mg, 1.1 mmol (1.0 eq)). The reaction mixture was stirred at 50°C during 4 days. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography neutralized by Et<sub>3</sub>N (CHCl<sub>3</sub>/hexane: 5/5 to CHCl<sub>3</sub>) to yield a yellow oil without any further purification (650 mg, 100%)



**Formula:** C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>N<sub>8</sub>OP

**M:** 564.35 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.51-1.44 (2H, m, *H*<sup>9</sup>); 1.68-1.78 (2H, m, *H*<sup>4</sup>); 2.28-2.32 (2H, m, *H*<sup>1</sup>); 2.38-2.41 (2H, m, *H*<sup>2</sup>); 3.87 (18H, m, *H*<sub>a</sub>); 3.23-3.33 (4H, m, *H*<sup>3</sup>, *H*<sup>5</sup>); 3.45-3.84 (4H, m, *H*<sup>11</sup>, *H*<sub>a</sub>); 3.87 (2H, s, *H*<sup>17</sup>); 5.57 (1H, s, *H*<sup>21</sup>); 7.09 (1H, m, *H*<sup>25</sup>); 7.20 (3H, m, *H*<sup>24</sup>, *H*<sup>15</sup>); 7.41 (2H, m, *H*<sup>23</sup>); 7.62 (1H, m, *H*<sup>14</sup>); 7.77 (1H, m, *H*<sup>13</sup>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 21.7 (*C*<sup>4</sup>); 26.2 (*C*<sup>9</sup>); 40.6 (*C*<sup>10</sup>); 41.6, 41.9 (*C*<sub>α-cyclam</sub>); 44.1 (<sup>2</sup>*J*= 11.3 Hz, *C*<sub>α-cyclam</sub>); 45.3 (<sup>2</sup>*J*= 16.3 Hz, *C*<sub>α-cyclam</sub>); 48.7, 48.9 (*C*<sup>20</sup>); 51.5 (*C*<sub>α-cyclam</sub>); 52.5, 52.6 (*C*<sub>α-cyclam</sub>); 53.1 (*C*<sub>α-cyclam</sub>); 54.5, 54.6 (*C*<sup>18</sup>); 55.6, 55.7 (*C*<sup>19</sup>); 58.2 (*C*<sub>α-cyclam</sub>); 60.1 (*C*<sup>11</sup>); 62.8 (*C*<sup>17</sup>); 87.2, 87.7 (*C*<sup>21</sup>); 120.2 (*C*<sup>15</sup>); 121.3 (*C*<sup>13</sup>); 126.0 (*C*<sup>25</sup>); 126.1 (*C*<sup>23</sup>); 127.5 (*C*<sup>24</sup>); 137.0 (*C*<sup>14</sup>); 145.1 (*C*<sup>22</sup>); 158.9 (*C*<sup>16</sup>); 159.2 (*C*<sup>12</sup>)

**<sup>31</sup>P NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 161.9 MHz) δ 25.9

**MALDI-TOF:** m/z 565.3 [M+1]

### 2-(6-((1,4,7-triaza-bicyclo[5.2.1]decane)methyl)pyridinyl)-methylcyclam phosphoryl (28)

A solution of **27** (750 mg, 1.1 mmol) in hydrochloric acid 6M (30 mL) was stirred at room temperature during 14h. The solution was evaporated under reduce pressure. The residue was treated by anion exchange resin Dowex. The solution was evaporated and the crude was dissolved in a minimum of absolute ethanol. The product was purified by addition of HCl 37% to obtain chlorhydrate and acetone was added to complet the precipitation to yield an off-white solid (205 mg, 29% minimum).



**<sup>1</sup>H NMR** (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) δ 1.86 (2H, m, *H*<sup>4</sup>); 2.14 (2H, m, *H*<sup>9</sup>); 2.78 (2H, m, *H*<sub>a</sub>); 2.96 (2H, m, *H*<sub>a</sub>); 3.10 (4H, m, *H*<sub>a</sub>); 3.23 (4H, m, *H*<sub>a</sub>); 3.37 (6H, m, *H*<sub>a</sub>); 3.44 (2H, m, *H*<sub>a</sub>); 3.59 (4H, m, *H*<sub>a</sub>); 3.68 (2H, bs, *H*<sub>a</sub>); 3.87 (2H, s, *H*<sup>11</sup>); 4.07 (2H, s, *H*<sup>17</sup>); 7.36 (1H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>15-14</sub>= 8.2 Hz, *H*<sup>15</sup>); 7.52 (1H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>13-14</sub>= 8.2 Hz, *H*<sup>13</sup>); 7.93 (1H, dd, <sup>3</sup>*J*<sub>14-15</sub>= 8.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>14-13</sub>= 8.2 Hz, *H*<sup>14</sup>)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 100 MHz)  $\delta$  22.2 ( $\text{C}^9$ ); 25.0 ( $\text{C}^4$ ); 42.7 ( $\text{C}_{\text{atacn}}$ ); 42.8 ( $\text{C}_{\text{acyclam}}$ ); 44.2 ( $\text{C}_{\text{atacn}}$ ); 44.4 ( $\text{C}_{\text{acyclam}}$ ); 45.0 ( $\text{C}^8$ ); 46.5 ( $\text{C}_{\text{acyclam}}$ ); 46.7 ( $\text{C}_{\text{acyclam}}$ ); 48.6 ( $\text{C}_{\text{atacn}}$ ); 49.7 ( $\text{C}_{\text{acyclam}}$ ); 49.8 ( $\text{C}_{\text{acyclam}}$ ); 51.5 ( $\text{C}_{\text{acyclam}}$ ); 52.9 ( $\text{C}_{\text{acyclam}}$ ); 57.5 ( $\text{C}^{11}$ ); 60.5 ( $\text{C}^{17}$ ); 123.8, 124.1 ( $\text{C}^{15}$ ,  $\text{C}^{13}$ ); 139.2 ( $\text{C}^{14}$ ); 156.4, 157.2 ( $\text{C}^{16}$ ,  $\text{C}^{12}$ )

**Anal. (%) calcd** for  $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{Cl}_3\text{N}_8 \cdot 8\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  C, 33.92; H, 7.67; N, 13.76; Cl, 34.83; Found C, 33.66; H, 7.72; N, 13.62; Cl, 34.89.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.79 (2H, m,  $H^4$ ); 1.88 (2H, m,  $H^9$ ); 2.64 (2H, m,  $H^{10}$ ); 2.71 (2H, m,  $H^1$ ); 2.75 (4H, m,  $H^{18}$ ); 2.78-2.86 (16, m,  $H_{\text{acyclam}}$ ,  $H_{\text{atacn}}$ ); 2.98 (4H, s,  $H^{20}$ ); 3.84 (2H, s,  $H^{11}$ ); 3.88 (2H, s,  $H^{17}$ ); 4.86 (5H, s, NH); 7.13 (1H, d,  $^3J_{15-14} = 8.2$  Hz,  $H^{15}$ ); 7.33 (1H, d,  $^3J_{13-14} = 8.2$  Hz,  $H^{13}$ ); 7.64 (1H, dd,  $^3J_{14-15} = ^3J_{14-13} = 8.2$  Hz,  $H^{14}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  25.0 ( $\text{C}^9$ ); 26.5 ( $\text{C}^4$ ); 43.3 ( $\text{C}^{20}$ ); 45.4 ( $\text{C}^{19}$ ); 46.6 ( $\text{C}_a$ ); 46.7 ( $\text{C}_a$ ); 47.9 ( $\text{C}^8$ ); 48.2 ( $\text{C}_a$ ); 49.0 ( $\text{C}_a$ ); 50.2 ( $\text{C}_a$ ); 51.7 ( $\text{C}^{18}$ ); 52.8 ( $\text{C}^{10}$ ); 53.0 ( $\text{C}^1$ ); 58.7 ( $\text{C}^{11}$ ); 61.1 ( $\text{C}^{17}$ ); 121.3 ( $\text{C}^{15}$ ); 121.9 ( $\text{C}^{13}$ ); 137.2 ( $\text{C}^{14}$ ); 158.1 ( $\text{C}^{16}$ ); 158.4 ( $\text{C}^{12}$ )

**MALDI-TOF:**  $m/z$  433.38  $[\text{M}]^+$ , 434.39  $[\text{M}+1]^+$ .

### *1,4,7-tripicolyl-1,4,7-triazacyclononane trihydrochloride (29)*

To a solution of tacn (350 mg, 2.7 mmol) in distilled acetonitrile (25 mL) were added sodium carbonate (1.3 g, 9.5 mmol (3.5 eq)) and a solution of 2-picolyl chloride (8.9 mmol (3.3 eq)) in distilled acetonitrile (25 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature during 5 days. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography ( $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ : 25/75) to yield a brown oil (900 mg, 83%). The product was chlorhydrated in HCl 1 M.



<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) δ 2.92 (12H, m, H<sup>1</sup>); 4.26 (6H, m, H<sup>2</sup>); 7.74-7.86 (6H, H<sub>ar</sub>); 8.30 (3H, H<sub>ar</sub>); 8.48 (3H, H<sub>ar</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz) δ 52.7 (C<sup>1</sup>); 58.4 (C<sup>2</sup>); 130.0, 131.4 (C<sup>4</sup>, C<sup>6</sup>); 145.2 (C<sup>5</sup>); 150.2 (C<sup>7</sup>)

### 1-picolinic-acid-4,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,7-triazacyclononane hydrochloride (30)

A solution of **40** in hydrochloric acid (6M) was stirred at 55°C during 2 days. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was precipitated in diethyl ether to yield an off-white powder (94%).



<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) δ 2.89 (4H, s, H<sup>3</sup>); 2.91 (4H, bs, H<sup>1</sup> or H<sup>2</sup>); 3.42 (4H, bs, H<sup>1</sup> or H<sup>2</sup>); 4.16 (4H, s, H<sup>4</sup>); 4.61 (2H, s, H<sup>10</sup>); 7.83 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>12-13</sub> = 7.6 Hz, H<sup>12</sup>); 7.89 (2H, dd, <sup>3</sup>J<sub>8-7</sub> = <sup>3</sup>J<sub>8-9</sub> = 6.6 Hz, H<sup>8</sup>); 8.06 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>6-7</sub> = 8.0 Hz, H<sup>6</sup>); 8.18 (1H, dd, <sup>3</sup>J<sub>13-12</sub> = <sup>3</sup>J<sub>13-14</sub> = 7.6 Hz, H<sup>13</sup>); 8.31 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>14-13</sub> = 7.6 Hz, H<sup>14</sup>); 8.48 (2H, dd, <sup>3</sup>J<sub>7-8</sub> = 6.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7-6</sub> = 8.0 Hz, H<sup>7</sup>); 8.56 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>9-8</sub> = 6.6 Hz, H<sup>9</sup>)

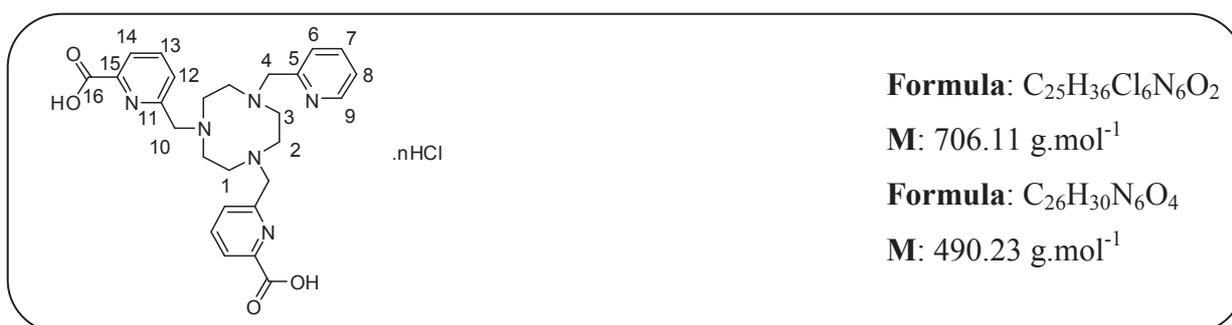
<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 100 MHz) δ 47.5, 52.8, 54.2 (C<sub>tacon</sub>); 58.0 (C<sup>4</sup>); 61.2 (C<sup>10</sup>); 129.2, 130.7 (C<sup>12</sup>, C<sup>14</sup>); 129.5, 132.1 (C<sup>6</sup>, C<sup>8</sup>); 143.6, 144.3 (C<sup>7</sup>, C<sup>9</sup>); 150.2 (C<sup>13</sup>); 150.8 (C<sup>15</sup>); 153.4 (C<sup>5</sup>); 154.3 (C<sup>11</sup>); 170.3 (C<sup>16</sup>)

**MALDI-TOF:** m/z 447.2 [M+1]<sup>+</sup>

**Anal. (%)** calcd for  $C_{25}H_{30}N_6O_2 \cdot 6HCl \cdot 2H_2O$  C, 42.81; H, 5.75; N, 11.98; Found C, 42.57; H, 5.72; N, 11.73.

**1,4-dipicolinic acid-7-(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,7-triazacyclononane hydrochloride (31)**

A solution of **41** in hydrochloric acid (6M) was stirred at 55°C during 2 days. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was precipitated in diethyl ether to yield an off-white powder (88%).



**<sup>1</sup>H NMR** (D<sub>2</sub>O, 400 MHz)  $\delta$  3.19 (4H, t,  $^3J_{2-3} = 5.0$  Hz;  $H^2$  or  $H^3$ ); 3.64 (4H, t,  $^3J_{2-3} = 5.0$  Hz;  $H^2$  or  $H^3$ ); 3.93 (4H, s,  $H^1$ ); 4.33 (2H, s,  $H^4$ ); 4.77 (4H, s,  $H^{10}$ ); 7.76 (2H, d,  $^3J_{12-13} = 7.6$  Hz,  $H^{12}$ ); 7.88 (1H, dd,  $^3J_{8-7} = ^3J_{8-9} = 6.6$  Hz,  $H^8$ ); 7.95 (2H, d,  $^3J_{6-7} = 8.0$  Hz,  $H^6$ ); 8.07 (2H, dd,  $^3J_{13-12} = ^3J_{13-14} = 7.6$  Hz,  $H^{13}$ ); 8.11 (2H, d,  $^3J_{14-13} = 7.6$  Hz,  $H^{14}$ ); 8.39 (1H, dd,  $^3J_{7-8} = 6.6$  Hz,  $^3J_{7-6} = 8.0$  Hz,  $H^7$ ); 8.58 (1H, d,  $^3J_{9-8} = 6.6$  Hz,  $H^9$ )

**<sup>13</sup>C NMR** (D<sub>2</sub>O, 100 MHz)  $\delta$  47.2, 50.1, 55.0 ( $C_{tacn}$ ); 57.2 ( $C^4$ ); 62.9 ( $C^{10}$ ); 128.8, 130.7 ( $C^{12}$ ,  $C^{14}$ ); 129.5, 130.9 ( $C^6$ ,  $C^8$ ); 143.9 ( $C^{13}$ ); 144.6 ( $C^7$ ); 148.6 ( $C^{15}$ ); 150.1 ( $C^9$ ); 152.8 ( $C^5$ ); 153.6 ( $C^{11}$ ); 169.3 ( $C^{16}$ )

**MALDI-TOF:** m/z 491.2 [M+1]<sup>+</sup>

**1,4,7-tripicolinic acid--1,4,7-triazacyclononane (32)**

A solution of **42** in hydrochloric acid (3M) was stirred at 50°C during 2 days. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was precipitated in diethyl ether to yield an off-white powder (84%).

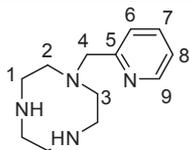


<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) δ 3.86 (12H, bs, H<sup>1</sup>); 4.62 (6H, bs, H<sup>2</sup>); 7.45 (3H, d, <sup>3</sup>J= 9,0 Hz, H<sub>ar</sub>); 7.65 (3H, d, <sup>3</sup>J= 9,0 Hz, H<sub>ar</sub>); 7.79 (3H, dd, <sup>3</sup>J= 9,0 Hz, H<sup>5</sup>)

<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz) δ 57.2 (C<sup>1</sup>); 65.3 (C<sup>2</sup>); 130.6, 132.7, 145.0 (C<sup>4</sup>, C<sup>5</sup>, C<sup>6</sup>); 150.7, 158.8 (C<sup>4</sup> or C<sup>6</sup>); 171.8 (C<sup>5</sup>)

### 1-(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,7-triazacyclononane (36)

To a solution of 1,4,7-triazacyclononane (880 mg, 6.8 mmol) in a minimum of chloroform and distilled toluene (8 mL) heated to 50°C was added *N*-dimethoxymethyl-*N,N*-dimethylamine (910 μL, 6.8 mmol (1.0 eq)). The reaction mixture was stirred at 50°C during 1,5h and the solvent was evaporated under reduced pressure to yield a colorless liquid (**33**). To a solution of the product **33** dissolved in distilled THF (20 mL) was added dropwise a solution of 2-chloromethylpyridine (1.23 g, 1.1 eq) in distilled THF (50 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature during 1 week. The solvent was evaporated under reduced pressure to yield a brown powder (**34**). The product **34** was dissolved in distilled water and stirred at reflux overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure to yield a brown oil (**35**). The product **35** was dissolved in methanol (30 mL) and HCl 37% (5mL) was added. The reaction mixture was stirred during 3h at 50°C. Distilled water was added (40 mL) and the solution was extracted with chloroform (40 mL). The aqueous layer was basified until pH 14 with a solution of sodium hydroxide then extracted with chloroform (3 x 50 mL). Organics layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure to yield a brown oil (1.3 g, 87%).



**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>

**M:** 220.17 g.mol<sup>-1</sup>

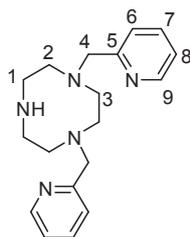
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.51 (8H, m, H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup>); 2.62 (4H, s, H<sup>3</sup>); 3.71 (4H, s, H<sup>4</sup>); 6.99 (2H, dd, <sup>3</sup>J<sub>8-7</sub>= 6.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-9</sub>= 4.9 Hz, H<sup>8</sup>); 7.26 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>6-7</sub>= 7.6 Hz, H<sup>6</sup>); 7.48 (2H, dd, <sup>3</sup>J<sub>7-6</sub>= 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7-8</sub>= 6.6 Hz, H<sup>7</sup>); 8.36 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>9-8</sub>= 4.9 Hz, H<sup>9</sup>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 45.8, 46.1, 52.4 (C<sub>tacn</sub>); 62.2(C<sup>4</sup>); 121.7, 122.8 (C<sup>6</sup>, C<sup>8</sup>); 136.1 (C<sup>7</sup>); 148.7 (C<sup>9</sup>); 159.5 (C<sup>5</sup>)

### 1,4-bis(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,7-triazacyclononane (38)

To a solution of the product **35** dissolved in distilled acetonitrile (20 mL) was added a solution of 2-chloromethylpyridine (1.23 g, 1.1 eq) in distilled acetonitrile (20 mL) and potassium carbonate (2.5 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature during 4 days, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure to yield a brown oil (**37**). The crude product (**37**) was dissolved in methanol (30 mL) and a hydrochloric aqueous solution 37% (5mL) was added. The reaction mixture was stirred during 3h at 50°C. Distilled water was added (40 mL) and the solution was extracted with chloroform (40 mL). The aqueous layer was basified until pH 12 with a solution of sodium hydroxide then extracted with chloroform (3 x 50 mL). Aqueous layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure to yield a brown oil. The residue was purified by neutral alumina gel chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 95/5) to yield a brown oil (1.2 g, 60%).

The 2-chloromethylpyridine dechlorhydrated was obtained by extraction with chloroform (5x 40 mL) of the aqueous solution of 2-chloromethylpyridine hydrochloride made basic with NaOH (pH>12).



**Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>

**M:** 311.21 g.mol<sup>-1</sup>

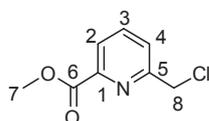
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.51 (8H, m, *H*<sup>1</sup>, *H*<sup>2</sup>); 2.62 (4H, m, *H*<sup>3</sup>); 3.74 (4H, s, *H*<sup>4</sup>); 6.99 (2H, dd, <sup>3</sup>*J*<sub>8-7</sub> = 6.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>8-9</sub> = 4.9 Hz, *H*<sup>8</sup>); 7.36 (2H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>6-7</sub> = 7.6 Hz, *H*<sup>6</sup>); 7.47 (2H, dd, <sup>3</sup>*J*<sub>7-6</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>7-8</sub> = 6.6 Hz, *H*<sup>7</sup>); 8.37 (2H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>9-8</sub> = 4.9 Hz, *H*<sup>9</sup>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 46.3, 51.5, 52.4 (*C*<sub>tacon</sub>); 63.0 (*C*<sup>4</sup>); 121.6, 122.8 (*C*<sup>6</sup>, *C*<sup>8</sup>); 136.0 (*C*<sup>7</sup>); 148.6 (*C*<sup>9</sup>); 159.9 (*C*<sup>5</sup>)

### ***Methyl-6-(chloromethyl)picolinate (39)***

To a solution of dimethyl-4-methoxypyridine-2,6-dicarboxylate (4.0 g, 20.7 mmol) in MeOH (150 mL) at 0°C was added NaBH<sub>4</sub> (2.3 g, 0.61 mol (2.9 eq)) in small portions over a period of 0.5 hour. The mixture was stirred at 0°C for 4 hours, and then a saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution (100 mL) was added. The resulting solution was extracted with CHCl<sub>3</sub> (6 x 40 mL). Organics layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure to yield a white solid, the methyl-6-(hydroxymethyl)picolinate (2.95 g, 85 %).

To a solution of methyl-6-(hydroxymethyl)picolinate (2.95 g, 17.6 mmol) was added SOCl<sub>2</sub> (12 mL, 0.18 mol (10 eq)) at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 1.5h, and the excess of SOCl<sub>2</sub> was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (100 mL), and the organic solution was washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution. The aqueous layer was extracted with toluene (30 mL). Organics layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane to hexane/AcOEt 8:2) to yield a yellow solid (2.2 g, 69%).



**Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>

**M:** 185.02 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.91 (3H, s, *H*<sup>7</sup>); 4.68 (2H, s, *H*<sup>8</sup>); 7.68 (1H, dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4-2</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4-3</sub> = 8.0 Hz, *H*<sup>4</sup>); 7.85 (1H, dd, <sup>3</sup>*J*<sub>3-2</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3-4</sub> = 8.0 Hz, *H*<sup>3</sup>); 8.03 (1H, dd, <sup>4</sup>*J*<sub>2-4</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2-3</sub> = 7.6 Hz, *H*<sup>2</sup>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 46.2 (*C*<sup>8</sup>); 53.0 (*C*<sup>7</sup>); 124.4, 126.1, 138.1 (*C*<sup>2</sup>, *C*<sup>3</sup>, *C*<sup>4</sup>); 147.4, 157.2, 165.3 (*C*<sup>1</sup>, *C*<sup>5</sup>, *C*<sup>6</sup>)

**1-methylpicolinate-4,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,7-triazacyclononane (40)**

To a solution of **38** (100 mg, 0.3 mmol) in distilled acetonitrile (10 mL) were added sodium carbonate (88 mg, 0.8 mmol (2.5 eq)) and a solution of methylpicolinate (62 mg, 0.3 mmol (1.0 eq)) in distilled acetonitrile (10 mL). The reaction mixture was stirred at 50°C during 3 days. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by neutral alumina gel chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 98/2) to yield a brown oil (137 mg, 93%).



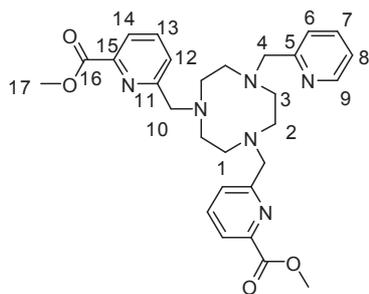
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.86 (12H, s, H<sub>tacn</sub>); 3.80 (4H, s, H<sup>4</sup>); 3.92 (2H, s, H<sup>10</sup>); 3.95 (3H, s, H<sup>17</sup>); 7.11 (2H, dd, <sup>3</sup>J<sub>8-9</sub> = 4.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-7</sub> = 7.6 Hz, H<sup>8</sup>); 7.46 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>6-7</sub> = 7.6 Hz, H<sup>6</sup>); 7.61 (2H, t, <sup>3</sup>J<sub>7-6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>7-8</sub> = 7.6 Hz, H<sup>7</sup>); 7.78-7.76 (2H, m, H<sup>12</sup>, H<sup>14</sup>); 7.96 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 3.6 Hz, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, H<sup>13</sup>); 8.47 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>9-8</sub> = 4.8 Hz, H<sup>9</sup>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 52.8 (C<sup>17</sup>); 55.8 (C<sub>tacn</sub>); 64.6 (C<sup>4</sup>, C<sup>10</sup>); 121.8, 123.1 (C<sup>6</sup>, C<sup>8</sup>); 123.4, 126.4 (C<sup>12</sup>, C<sup>14</sup>); 136.2 (C<sup>7</sup>); 137.1 (C<sup>13</sup>); 147.0 (C<sup>15</sup>); 148.8 (C<sup>9</sup>); 160.3, 161.4 (C<sup>5</sup>, C<sup>11</sup>); 165.9 (C<sup>16</sup>)

**MALDI-TOF:** m/z 461.2 [M+1]<sup>+</sup>; 462.2 [M+2]<sup>+</sup>; 463.2 [M+3]<sup>+</sup>;

**1,4-dimethylpicolinate-7-(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,7-triazacyclononane (41)**

To a solution of **36** (425 mg, 1.9 mmol) in distilled acetonitrile (30 mL) were added sodium carbonate (510 mg, 4.8 mmol (2.5 eq)) and a solution of methylpicolinate (749 mg, 4.0 mmol (2.1 eq)) in distilled acetonitrile (30 mL). The reaction mixture was stirred at 50°C during 4 days. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by neutral alumina gel chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 98/2) to yield a brown oil (700 mg, 70%).



**Formula:** C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

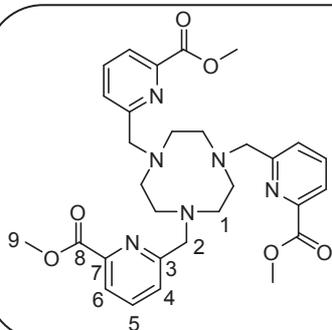
**M:** 518.26 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.96 (4H, s, H<sup>1</sup>); 3.13 (4H, m, H<sup>2</sup> or H<sup>3</sup>); 3.41 (4H, m, H<sup>2</sup> or H<sup>3</sup>); 3.92 (6H, s, H<sup>17</sup>); 4.14 (4H, s, H<sup>10</sup>); 4.39 (2H, s, H<sup>4</sup>); 7.21 (1H, ddd, <sup>3</sup>J<sub>8-7</sub>= 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-9</sub>= 4.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>8-6</sub>= 1.2 Hz, H<sup>8</sup>); 7.61 (1H, dm, <sup>3</sup>J<sub>6-7</sub>= 7.6 Hz, H<sup>6</sup>); 7.69 (1H, ddd, <sup>3</sup>J<sub>7-8</sub>= 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7-6</sub>= 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>7-9</sub>= 1.6 Hz, H<sup>7</sup>); 7.67-7.71 (4H, m, H<sup>12</sup> and H<sup>14</sup>); 8.00 (2H, dd, <sup>3</sup>J= 6.6 Hz, <sup>3</sup>J= 1.8 Hz, H<sup>13</sup>); 8.41 (1H, dm, <sup>3</sup>J<sub>9-8</sub>= 4.6 Hz, H<sup>9</sup>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 50°C) δ 52.6, 53.1, 53.4 (C<sub>tacn</sub>); 52.7 (C<sup>17</sup>); 123.3, 124.9 (C<sup>6</sup>, C<sup>8</sup>); 124.2, 127.5 (C<sup>12</sup>, C<sup>14</sup>); 137.1 (C<sup>7</sup>); 137.8 (C<sup>13</sup>); 147.9 (C<sup>15</sup>); 149.4 (C<sup>9</sup>); 154.5 (C<sup>5</sup>); 157.6 (C<sup>11</sup>); 165.5 (C<sup>16</sup>)

#### 1,4,7-trimethylpicolinate-1,4,7-triazacyclononane (42)

To a solution of tacn (233 mg, 1.8 mmol) in distilled acetonitrile (50 mL) were added sodium carbonate (870 mg, 6.3 mmol (3.5 eq)) and methylpicolinate (1.0 g, 5.4 mmol (3 eq)). The reaction mixture was stirred at room temperature during 5 days. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by neutral alumina gel chromatography type III (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH: 98/2) to yield a brown oil (710 mg, 68%).



**Formula:** C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

**M:** 576.27 g.mol<sup>-1</sup>



***[Cu(Me-Hno1pa2py)Cl](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; pH=1.5 (44)***

Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (40 mg, 0.108 mmol) was added to a solution of **Hno1pa2py** (50 mg, 0.11 mmol) in water (5 mL), and the pH of the solution was adjusted to ≈ 1.5 with an aqueous HCl solution (1 M). Methanol was added and the mixture was heated at 40°C during 14h. The solution was evaporated; the resulting blue solid was dissolved in a minimum amount of methanol, and diethylether was added. The precipitate was filtered to yield a turquoise powder. Single crystals suitable for X-ray diffraction analysis were obtained upon slow evaporation of an aqueous solution of the turquoise powder (68 mg, 80%).

**Anal. (%)** calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>CuN<sub>6</sub>O<sub>10</sub>·HCl·1.2H<sub>2</sub>O: C, 39.98; H, 4.57; N, 10.76. Found: C, 39.82; H, 4.45; N, 10.37.

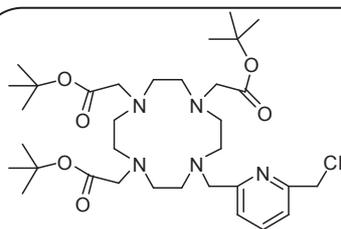
***[Cu(Me-no1pa2py)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; ph=4.5 (45)***

Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (40 mg, 0.108 mmol) was added to a solution of **Hno1pa2py** (50 mg, 0.11 mmol) in water (5 mL), and the pH of the solution was adjusted to ≈ 4.5 with an aqueous HCl solution. Methanol was added and the mixture was heated at 40°C during 14h. The solution was evaporated; the resulting blue solid was dissolved in a minimum amount of methanol, and diethylether was added. The precipitate was filtered to yield a turquoise powder. Single crystals suitable for X-ray diffraction analysis were obtained upon slow evaporation of an aqueous solution of the turquoise powder (73 mg, 83%).

**Anal. (%)** calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>CuN<sub>6</sub>O<sub>10</sub>·5.1HCl: C, 34.36; H, 4.11; N, 9.25. Found: C, 34.75; H, 3.88; N, 8.85.

***tert-butyl 2,2',2''-(10-((6-(chloromethyl)pyridin-2-yl)methyl)-1,4,7,10-tetraaza cyclododecane-1,4,7-triyl)triacetate (46)***

A solution of (*t*Bu)<sub>3</sub>-do3a (1.0 g, 1.9 mmol) in distilled acetonitrile (120 mL) was added dropwise over 1h to a stirred solution of 2,6-bis(chloromethyl)pyridine (1.7 g, 9.7 mmol (5.0 eq)) and potassium carbonate (1.3 g, 9.7 mmol (5.0 eq)) in distilled acetonitrile (30 mL), and heated to 50°C during 14h. The reaction mixture was filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on neutral alumina gel (CHCl<sub>3</sub> to CHCl<sub>3</sub>/ MeOH 98:2) to yield a brown oil (420 mg, 33%).



**Formula:** C<sub>33</sub>H<sub>56</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

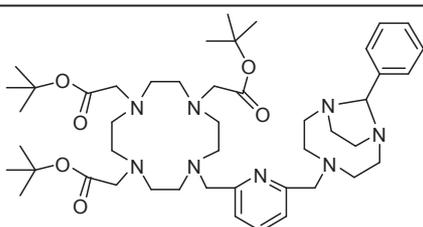
**M:** 653.39 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.36-1.48 (27H, m, CH<sub>3</sub>); 1.90-3.84 (24H, m, CH<sub>2</sub>); 4.58 (2H, m, CH<sub>2</sub>Cl); 7.18 (1H, m, H<sub>ar</sub>); 7.36 (1H, m, H<sub>ar</sub>); 7.69 (1H, m, H<sub>ar</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 27.9 (CH<sub>3</sub>); 46.1 (CH<sub>2</sub>Cl); 50.4 (CH<sub>2</sub><sub>cyclen</sub>); 55.9, 56.6 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-*t*Bu); 59.5 (CH<sub>2</sub>-Bz); 81.7, 82.3 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 121.2, 123.1, 138.1 (CH<sub>ar</sub>); 156.7, 157.6 (C<sub>q</sub>Bz); 172.6 (COO-*t*Bu)

***tert-butyl 2,2',2''-(10-((6-((10-phenyl-1,4,7-triazabicyclo[5.2.1]decan-4-yl)methyl) pyridin-2-yl)methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacetate (47)***

To a solution of **3** (400 mg, 1.9 mmol) in distilled acetonitrile (65 mL) was added potassium carbonate (590 mg, 5.6 mmol (3.0 eq)) and **46** (1.20 g, 1.9 mmol (1.0 eq)). The reaction mixture was stirred at 50°C during 5 days. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by neutral alumina gel chromatography (CHCl<sub>3</sub> to CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 95/5) to yield a brown oil (810 mg, 53%).



**Formula:** C<sub>46</sub>H<sub>74</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>

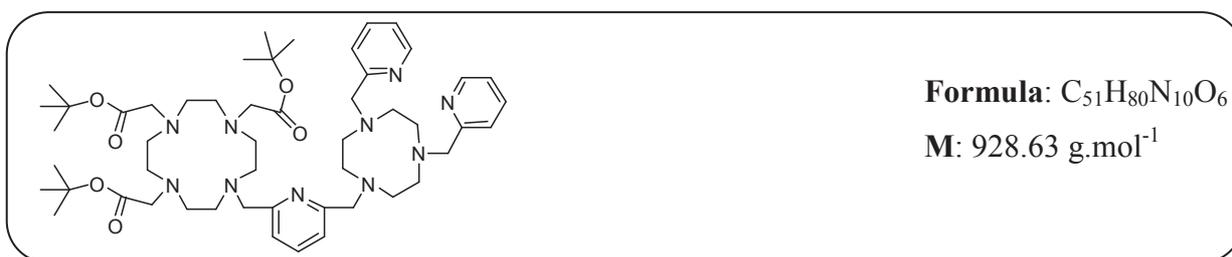
**M:** 834.57.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.39 (27H, m, CH<sub>3</sub>); 2.53-3.98 (38H, m, CH<sub>2</sub>); 5.64 (1H, s, H<sub>aminal</sub>); 7.09-7.67 (8H, m, H<sub>ar</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 28.1 (CH<sub>3</sub>); 48.8, 49.1, 51.9, 52.2, 52.6, 54.8, 55.9, 56.3, 58.4, 61.7, 63.3 (CH<sub>2</sub>); 80.4 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 87.4 (C<sub>aminal</sub>); 120.1, 121.2 (CH<sub>ar-pyr</sub>); 126.2, 126.3 (CH<sub>ar-benz</sub>); 136.6 (CH<sub>ar-pyr</sub>); 159.2 (C<sub>q-pyr</sub>); 170.9, 171.1 (CO)

***tert-butyl 2,2',2''-(10-((6-((4,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,7-triazacyclononan-1-yl) methyl)-pyridin-2-yl)methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacetate (48)***

To a solution of 1,4-bis(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,7-triazacyclononane **38** (325 mg, 1.0 mmol (1.3 eq)) was added potassium carbonate (270 mg, 1.9 mmol (2.5 eq)) and **46** (510 mg, 0.8 mmol) in distilled acetonitrile (20 mL). The reaction mixture was stirred at 50°C during 4 days. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by neutral alumina gel chromatography (CHCl<sub>3</sub> to CHCl<sub>3</sub>: MEOH 95/5) to yield a brown oil (245 mg, 34%).

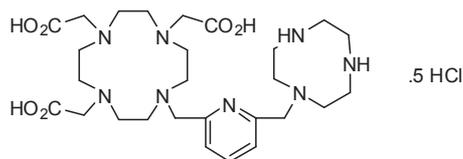


**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.30-1.46 (27H, m, CH<sub>3</sub>); 2.05-4.63 (42H, m, CH<sub>2</sub>); 7.99-7.55 (9H, m, H<sub>ar</sub>); 8.36 (2H, m, H<sub>ar</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 27.9 (CH<sub>3</sub>); 50.4, 56.2, 56.3, 59.6, 64.2 (CH<sub>2</sub>); 81.8, 82.1 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 119.6, 121.8, 122.1, 123.2, 136.2, 137.3, 148.7 (CH<sub>ar</sub>); 157.2, 161.3, 171.7, 172.3 (C<sub>q</sub>)

### ***H<sub>3</sub>LI***

A solution of **47** (340 mg, 0.4 mmol) in hydrochloric acid 6M (12 mL) was stirred at reflux during 12h. The solution was evaporated under reduced pressure to yield an off-white powder (260 mg, 86%).



**Formula:** C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>

**M:** 578.35 g.mol<sup>-1</sup>

**Formula:** C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> 5HCl

**M:** 758.24 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) δ 2.90-4.38 (38H, m, CH<sub>2</sub>); 7.43-8.14 (3H, m, H<sub>ar</sub>)

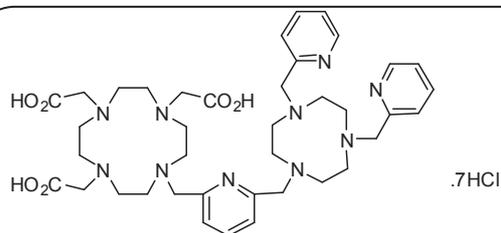
**<sup>13</sup>C NMR** (D<sub>2</sub>O, 100 MHz) δ 43.9, 45.2, 46.2, 51.0, 51.3, 53.5, 55.1, 55.8, 56.6, 57.4, 58.3 (CH<sub>2</sub>); 130.3, 130.2, 150.5 (CH<sub>ar</sub>); 154.7, 155.3 (C<sub>q-ar</sub>); 171.5, 182.4 (CO)

**MALDI-TOF:** m/z 579.3 [M+1]<sup>+</sup>

**Anal. (%)** calcd for C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>·5HCl·5.5H<sub>2</sub>O C, 37.70; H, 7.27; N, 13.03; Cl, 20.61; O, 21.39; Found C, 37.50; H, 7.06; N, 13.19; Cl, 20.96.

### H<sub>3</sub>L2

A solution of **48** (245 mg, 0.3 mmol) in hydrochloric acid 6M (30 mL) was stirred at reflux during 2 days. The solution was evaporated under reduced pressure to yield a brown powder (238 mg).



**Formula:** C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>

**M:** 760.44 g.mol<sup>-1</sup>

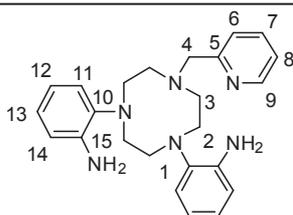
**Formula:** C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>·nHCl

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.93-4.40 (28H, m, CH<sub>2</sub>); 4.97-4.99 (24H, m, CH<sub>2</sub>); 7.46-8.82 (11H, m, H<sub>ar</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (D<sub>2</sub>O, 100 MHz, 70°C) δ 51.6, 51.7, 53.2, 54.3, 55.8, 56.5, 57.2, 60.0, 63.4 (CH<sub>2</sub>); 128.1, 129.9, 130.4, 130.6, 147.0, 149.1, 151.02 (CH<sub>ar</sub>); 153.1, 160.9, 172.0, 178.0 (C<sub>q</sub>)

**1,4-bis(2,2'-dianiline)-7-(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,7-triazacyclononane (49)**

To a solution of **58** (325 mg, 0.7 mmol) in absolute ethanol (30 mL) were added under nitrogen atmosphere activated carbon and a solution of hydrazine monohydrate (10 mL, excess). The reaction mixture was stirred at reflux under nitrogen during 3 days. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) and  $\text{MgSO}_4$  was added. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure to yield a brown oil (205 mg, 73%).

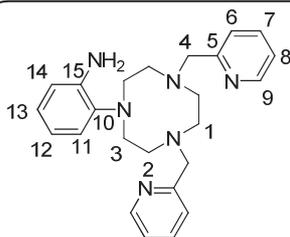
**Formula:**  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6$ **M:**  $402.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 

**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.98-3.01 (4H, m,  $H^2$  or  $H^3$ ); 3.29-3.31 (4H, m,  $H^2$  or  $H^3$ ); 3.34 (4H, s,  $H^1$ ); 3.92 (2H, s,  $H^4$ ); 6.65-6.71 (4H, m,  $H^{11}$ ,  $H^{12}$ ); 6.88 (2H, ddd,  $^3J_{13-12} = ^3J_{13-14} = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{13-11} = 1.6 \text{ Hz}$ ,  $H^{13}$ ); 7.06 (2H, dd,  $^3J_{14-13} = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{14-12} = 1.6 \text{ Hz}$ ,  $H^{14}$ ); 7.17 (1H, ddd,  $^3J_{8-7} = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{8-9} = 4.8 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{8-6} = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $H^8$ ); 7.45 (1H, d,  $^3J_{6-7} = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $H^6$ ); 7.67 (1H, ddd,  $^3J_{7-6} = ^3J_{7-8} = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{7-9} = 1.6 \text{ Hz}$ ,  $H^7$ ); 8.55 (1H, dm,  $^3J_{9-8} = 4.8 \text{ Hz}$ ,  $H^9$ )

**$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  55.7, 55.9, 56.7 ( $C_{\text{tacn}}$ ); 64.9 ( $C^4$ ); 115.2, 118.1, 123.2, 124.3 ( $C^{11}$ ,  $C^{12}$ ,  $C^{13}$ ,  $C^{14}$ ); 121.9, 123.3 ( $C^6$ ,  $C^8$ ); 136.1 ( $C^7$ ); 140.9, 142.6 ( $C^{10}$ ,  $C^{15}$ ); 149.0 ( $C^9$ ); 159.4 ( $C^5$ )

**MALDI-TOF:**  $m/z$  403.2  $[\text{M}+1]^+$ **2-(4,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,7-triazacyclononan-1-yl)aniline (50)**

To a solution of **59** (350 mg, 0.8 mmol) in absolute ethanol (15 mL) were added under nitrogen atmosphere activated carbon and a solution of hydrazine monohydrate (5 mL, excess). The reaction mixture was stirred at reflux under nitrogen during 1,5 day. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) and  $\text{MgSO}_4$  was added. The solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure to yield a brown oil (260 mg, 80%).



**Formula:** C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>

**M:** 402.25 g.mol<sup>-1</sup>

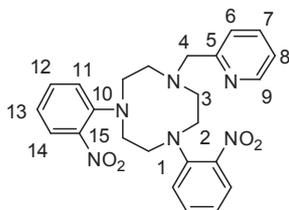
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.84 (4H, s, H<sup>1</sup>); 2.92 (4H, m, H<sup>2</sup> or H<sup>3</sup>); 3.19 (4H, m, H<sup>2</sup> or H<sup>3</sup>); 3.83 (4H, s, H<sup>4</sup>); 6.58 (1H, dd, <sup>3</sup>J<sub>13-12</sub>=<sup>3</sup>J<sub>13-14</sub>= 7.6 Hz, H<sup>13</sup>); 6.64 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>11-12</sub>= 7.6 Hz, H<sup>11</sup>); 6.81 (1H, dd, <sup>3</sup>J<sub>12-13</sub>=<sup>3</sup>J<sub>12-11</sub>= 7.6 Hz, H<sup>12</sup>); 6.98 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>14-13</sub>= 7.6 Hz, H<sup>14</sup>); 7.11 (2H, dd, <sup>3</sup>J<sub>8-9</sub>= 4.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-7</sub>= 7.6 Hz, H<sup>8</sup>); 7.42 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>6-7</sub>= 7.6 Hz, H<sup>6</sup>); 7.65 (2H, dd, <sup>3</sup>J<sub>7-6</sub>= 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7-8</sub>= 7.6 Hz, H<sup>7</sup>); 8.48 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>9-8</sub>= 4.8 Hz, H<sup>9</sup>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 55.2, 56.3, 56.9 (C<sub>tacn</sub>); 64.6 (C<sup>4</sup>); 115.0, 117.5, 123.1, 123.9 (C<sup>11</sup>, C<sup>12</sup>, C<sup>13</sup>, C<sup>14</sup>); 121.8, 123.1 (C<sup>6</sup>, C<sup>8</sup>); 136.2 (C<sup>7</sup>); 140.0, 143.0 (C<sup>10</sup>, C<sup>15</sup>); 148.9 (C<sup>9</sup>); 159.9 (C<sup>5</sup>)

**MALDI-TOF:** m/z 403.19 [M+1]<sup>+</sup>

#### 1,4-bis(2-nitrophenyl)-7-(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,7-triazacyclononane (51)

To a solution of **36** (355 mg, 1.6 mmol) in distilled acetonitrile (20 mL) stirred under a nitrogen atmosphere, were added potassium carbonate (553 mg, 4.0 mmol (2.5 eq)) and a solution of 1-fluoro-2-nitrobenzene (370 μL, 3.5 mmol (2.2 eq)). The reaction mixture was stirred at reflux under nitrogen atmosphere overnight. The hot solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (CHCl<sub>3</sub> to CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 98/2) to yield an orange oil (690 mg, 93%).



**Formula:** C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

**M:** 462.20 g.mol<sup>-1</sup>

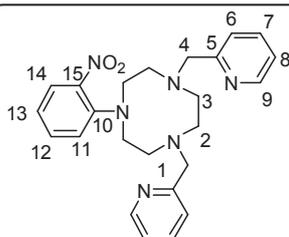
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.88 (4H, m, *H*<sup>2</sup> or *H*<sup>3</sup>); 3.37 (4H, m, *H*<sup>2</sup> or *H*<sup>3</sup>); 3.67 (4H, s, *H*<sup>1</sup>); 3.76 (2H, s, *H*<sup>4</sup>); 6.81 (2H, ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>13-14</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>13-12</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>13-11</sub> = 1.2 Hz, *H*<sup>13</sup>); 6.99 (2H, dd, <sup>3</sup>*J*<sub>11-12</sub> = 8.4 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>11-13</sub> = 1.2 Hz, *H*<sup>11</sup>); 7.06 (1H, ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>8-7</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>8-9</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>8-6</sub> = 1.2 Hz, *H*<sup>8</sup>); 7.31-7.36 (3H, m, *H*<sup>6</sup>, *H*<sup>12</sup>); 7.50 (1H, ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>7-6</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>7-8</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>7-9</sub> = 1.6 Hz, *H*<sup>7</sup>); 7.57 (2H, dd, <sup>3</sup>*J*<sub>14-13</sub> = 8.0 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>14-12</sub> = 1.6 Hz, *H*<sup>14</sup>); 8.43 (1H, dd, <sup>3</sup>*J*<sub>9-8</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>9-7</sub> = 1.6 Hz, *H*<sup>9</sup>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 53.9, 54.5, 55.2 (*C*<sub>tacn</sub>); 64.3 (*C*<sup>4</sup>); 118.7, 119.4 (*C*<sup>11</sup>, *C*<sup>13</sup>); 121.9, 123.3 (*C*<sup>6</sup>, *C*<sup>8</sup>); 126.1 (*C*<sup>14</sup>); 132.8 (*C*<sup>12</sup>); 136.2 (*C*<sup>7</sup>); 141.2, 143.8 (*C*<sup>10</sup>, *C*<sup>15</sup>); 148.8 (*C*<sup>9</sup>); 159.2 (*C*<sup>5</sup>)

**MALDI-TOF:** m/z 463.2 [M+1]<sup>+</sup>

### *1-(2-nitrophenyl)-4,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,7-triazacyclononane (52)*

To a solution of **38** (450 mg, 1.4 mmol) in distilled acetonitrile (20 mL) stirred under a nitrogen atmosphere, were added potassium carbonate (500 mg, 3.6 mmol (2.5 eq)) and a solution of 1-fluoro-2-nitrobenzene (170 μL, 1.6 mmol (1.1 eq)). The reaction mixture was stirred at reflux under nitrogen atmosphere during 2 days. The hot solution was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 8/2 to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to yield an orange oil (350 mg, 56%).



**Formula:** C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

**M:** 432.23 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.70 (4H, s, *H*<sup>1</sup>); 2.98 (4H, m, *H*<sup>2</sup> or *H*<sup>3</sup>); 3.49 (4H, m, *H*<sup>2</sup> or *H*<sup>3</sup>); 3.78 (4H, s, *H*<sup>4</sup>); 6.74 (1H, dd, <sup>3</sup>*J*<sub>13-12</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>13-14</sub> = 7.6 Hz, *H*<sup>13</sup>); 6.99 (1H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>11-12</sub> = 7.6 Hz, *H*<sup>11</sup>); 7.10 (2H, dd, <sup>3</sup>*J*<sub>8-7</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>8-9</sub> = 4.8 Hz, *H*<sup>8</sup>); 7.29 (1H, dd, <sup>3</sup>*J*<sub>12-11</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>12-13</sub> = 7.6 Hz, *H*<sup>12</sup>); 7.38 (2H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>6-7</sub> = 7.6 Hz, *H*<sup>6</sup>); 7.55-7.59 (3H, m, *H*<sup>7</sup>, *H*<sup>14</sup>); 8.46 (1H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>9-8</sub> = 4.8 Hz, *H*<sup>9</sup>)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  54.1, 55.3, 56.2 ( $C_{\text{tacn}}$ ); 64.3 ( $C^4$ ); 117.8, 119.5, 126.2, 132.6 ( $C^{11}$ ,  $C^{12}$ ,  $C^{13}$ ,  $C^{14}$ ); 121.9, 123.2 ( $C^6$ ,  $C^8$ ); 136.3 ( $C^7$ ); 140.2, 144.2 ( $C^{10}$ ,  $C^{15}$ ); 148.9 ( $C^9$ ); 159.7 ( $C^5$ )

MALDI-TOF:  $m/z$  433.22  $[\text{M}+1]^+$ .

#### ***[Cu(L3)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (53)***

To a solution of **L3** (20 mg, 0.05 mmol) in distilled methanol (1 mL) was added dropwise a solution of  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (18 mg, 0.05 mmol) in methanol (2 mL). After slow evaporation the blue solution yield to blue crystals.

#### ***[Fe(L4)](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (54)***

A solution of **L4** (2 mL, 18 mM) in mixture  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}:1/1$  was placed in a capillary diameter 0.5mm. A solution of  $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (2 mL, 18 mM) in methanol (2 mL) was added slowly.

# Bibliographie



- <sup>1</sup> P. A. Wright, R. E. Morris, P. S. Wheatley, *Dalton Trans.* **2007**, 5359
- <sup>2</sup> W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 227
- <sup>3</sup> X. H. Huang, Y. Lu, Y. B. He, Z. H. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1921
- <sup>4</sup> R. M. Almeida, C. Geraldes, S. R. Pauleta, J. J. G. Moura, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 10600
- <sup>5</sup> R. E. Mewis, S. J. Archibald, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 1686
- <sup>6</sup> T. J. Wadas, E. H. Wong, G. R. Weisman, C. J. Anderson, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2858
- <sup>7</sup> E. L. Que, C. J. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 51
- <sup>8</sup> M. Querol, A. Bogdanov, *J. Magn. Reson. Imaging* **2006**, 971
- <sup>9</sup> X. Zhang, X. Jing, T. Liu, G. Han, H. Li, C. Duan, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 2325
- <sup>10</sup> D. K. Cabbiness, D. W. Margerum *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6540
- <sup>11</sup> I. Gardinier, A. Roignant, N. Oget, H. Bernard, J.-J. Yaouanc, H. Handel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7711
- <sup>12</sup> H. Bernard, J.-J. Yaouanc, J.-C. Clément, H. des Abbayes, H. Handel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 639
- <sup>13</sup> V. Patinec, I. Gardinier, J.-J. Yaouanc, J.-C. Clément, H. Handel, H. des Abbayes, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *244*, 105
- <sup>14</sup> A. Roignant, I. Gardinier, H. Bernard, J.-J. Yaouanc, H. Handel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1233
- <sup>15</sup> L. Lima, D. Esteban-Gómez, R. Delgado, C. Platas-Iglesias, R. Tripier, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 6916
- <sup>16</sup> F. El Hajj, G. Sebki, V. Patinec, M. Marchivie, S. Triki, H. Handel, S. Yefsah, R. Tripier, C. J. Gómez-García, E. Coronado, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 10416
- <sup>17</sup> N. Bernier, J. Costa, R. Delgado, V. Félix, G. Royal, R. Tripier, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 4514
- <sup>18</sup> V. Patinec, G. A. Rolla, M. Botta, Mauro, R. Tripier, D. Esteban-Gomez, C. Platas-Iglesias, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 11173
- <sup>19</sup> F. El Hajj, V. Patinec, S. Triki, H. Handel, M. Marchivie, *Inorg. Chem. Commun.* **2010**, 1314
- <sup>20</sup> J.-F. Morfin, R. Tripier, M. Le Baccon, H. Handel, *Polyhedron* **2009**, *28*, 3691
- <sup>21</sup> J. Pouessel, N. Le Bris, A. Bencini, C. Giorgi, B. Valtancoli, R. Tripier, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 10521
- <sup>22</sup> P. Miéville, H. Jaccard, F. Reviriego, R. Tripier, L. Helm, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 4260
- <sup>23</sup> E. Balogh, R. Tripier, P. Fousková, F. Reviriego, H. Handel, E. Tóth, *Dalton Trans.* **2007**, 3572
- <sup>24</sup> J.-F. Morfin, R. Tripier, M. Le Baccon, H. Handel, *Inorganica Chimica Acta*, **2009**, *362*, 1781
- <sup>25</sup> A.-S. Delépine, R. Tripier, M. Le Baccon, H. Handel, *Eur. J. Chem.* **2010**, 5380
- <sup>26</sup> a) J. Pouessel, C. Bazzicalupi, A. Bencini, H. Bernard, C. Giorgi, H. Handel, I. Matera, N. Le Bris, R. Tripier, B. Valtancoli, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1582; b) J. Pouessel, Thèse à l'Université de Bretagne Occidentale, Brest, **2011**
- <sup>27</sup> X. Liang, P. J. Sadler, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 246
- <sup>28</sup> M. De Toni, F.-X. Coudert, S. Paranthaman, P. Pullumbi, A. Boutin, A. H. Fuchs, *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116*, 2952
- <sup>29</sup> H. Chong, M. W. Brechbiel, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1147
- <sup>30</sup> J. E. W. Scheuermann, K. F. Sibbons, D. M. Benoit, M. Motevalli, M. Watkinson, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2664
- <sup>31</sup> W. J. Kruper, P. R. Rudolf, C. A. Langhoff, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3869
- <sup>32</sup> P. J. Riss, C. Kroll, V. Nagel, F. Rösch, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *18*, 5364
- <sup>33</sup> S. Kimura, E. Bill, E. Bothe, T. Weyhermüller, K. Wierghardt, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6025
- <sup>34</sup> L. Tjioe, T. Joshi, C. M. Forsyth, B. Moubaraki, K. S. Murray, J. Brugger, B. Graham, L. Spiccia, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 939
- <sup>35</sup> J. L. Sessler, J. W. Sibert, V. Lynch, *Inorg. Chem.* **1990**, 4143
- <sup>36</sup> L. Tei, A. Bencini, A. J. Blake, V. Lippolis, A. Perra, B. Valtancoli, C. Wilson, M. Schröder, *Dalton Trans.* **2004**, 1934
- <sup>37</sup> J. van Westrenen, A. D. Sherry, *Bioconjugate Chem.* **1992**, *3*, 524
- <sup>38</sup> T. J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6364
- <sup>39</sup> G. R. Weisman, D. J. Vachon, Van B. Johnson, D. A. Gronbeck, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 886
- <sup>40</sup> a) A. J. Blake, I. A. Fallis, R. O. Gould, S. Parsons, S. A. Ross, M. Schröder, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 4379; b) A. J. Blake, I. A. Fallis, S. Parsons, S. A. Ross, M. Schröder, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 525
- <sup>41</sup> a) A. Warden, B. Graham, M. T. W. Hearn, L. Spiccia, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2855; b) A. R. Battle, L. Spiccia, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7499.
- <sup>42</sup> C. J. Broan, E. Cole, K. J. Jankowski, D. Parker, K. Pulukkody, B. A. Boyce, N. R. A. Beeley, K. Millar, A. T. Millican, *Synthesis* **1992**, 63

- <sup>43</sup> R. Tripier, J.-M. Lagrange, E. Espinosa, F. Denat, R. Guillard, *Chem. Commun.* **2001**, 2728
- <sup>44</sup> G. R. Weisman, S. C. H. Ho, V. Jonhson, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 335
- <sup>45</sup> M. Le Baccon, F. Chuburu, L. Toupet, H. Handel, M. Soibinet, I. Déchamps-Olivier, J.-P. Barbier, M. Aplincourt, *New J. Chem.* **2001**, 25, 1168
- <sup>46</sup> J. Kotek, P. Hermann, P. Vojtišek, J. Rohovec, I. Lukeš, *Collect. Czech. Chem. Comm.* **2000**, 65, 243
- <sup>47</sup> G. Royal, V. Dahaoui-Gidrey, S. Dahaoui, A. Tabard, R. Guillard, P. Pullumbi, C. Comte, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1971
- <sup>48</sup> C. Anda, A. Bencini, E. Berni, F. Chuburu, A. Danesi, C. Giorgi, H. Handel, M. Le Baccon, P. Paoletti, R. Tripier, V. Turcry, B. Valtancoli, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 2044
- <sup>49</sup> V. Turcry, R. Tripier, M. Le Baccon, F. Chuburu, H. Handel, J. Costa, E. Balogh, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6841
- <sup>50</sup> G. Claudon, N. Le Bris, H. Bernard, H. Handel, *Eur. J. Chem.* **2004**, 5027
- <sup>51</sup> K. P. Wainwright, *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 1396
- <sup>52</sup> a) N. Bernier, M. Allali, R. Tripier, F. Conan, V. Patinec, S. Develay, M. Le Baccon, H. Handel, *New J. Chem.* **2006**, 30, 435; b) D. N. Pandya, J. Y. Kim, J. C. Park, H. Lee, P. B. Phapale, W. Kwak, T. H. Choi, G. J. Cheon, Y. -R. Yoon, J. Yoo, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3517
- <sup>53</sup> R. A. Koliński, *Polish J. Chem.* **1995**, 69, 1039
- <sup>54</sup> G. R. Weisman, M. E. Rogers, E. H. Wong, J. P. Jasinski, E. S. Paight, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8604
- <sup>55</sup> A. Bencini, S. Biagini, C. Giorgi, H. Handel, M. Le Baccon, P. Mariani, P. Paoletti, P. Paoli, P. Rossi, R. Tripier, B. Valtancoli, *Eur. J. Chem.* **2009**, 5610
- <sup>56</sup> J. C. Timmons, T. J. Hubin, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 1661
- <sup>57</sup> a) A. J. Blake, T. M. Donlevy, P. A. England, I. A. Fallis, S. Parsons, S. A. Ross, M. Schröder, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1981; b) S. J. Brudenell, L. Spiccia, A. M. Bond, G. D. Fallon, D. C. Hockless, G. Lazarev, P. J. Mahon, E. R. T. Tiekink, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 881; c) L. Wei, Y. Shao, M. Zhou, H.-W. Hua, G.-Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8484
- <sup>58</sup> a) A. Filali, Thèse à l'Université de Bretagne Occidentale, Brest, **1991**; b) A. Filali, J.-J. Yaouanc, H. Handel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 560
- <sup>59</sup> T. Clifford, C. A. Boswell, G. B. Biddlecombe, J. S. Lewis, M. W. Brechbiel, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4297
- <sup>60</sup> D. E. Milenic, E. D. Brady, M. W. Brechbiel, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, 3, 488
- <sup>61</sup> C. Bleiholder, H. Boerzel, P. Comba, R. Ferrari, M. Heydt, M. Kerscher, S. Kuwata, G. Laurency, G. A. Lawrance, A. Lienke, B. Martin, M. Merz, B. Nuber, H. Pritzkow, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 8145
- <sup>62</sup> D. Ma, F. Lu, T. Overstreet, D. E. Milenic, M. W. Brechbiel, *Nucl. Med. Biol.* **2002**, 29, 91
- <sup>63</sup> W. C. Cole, S. J. Denardo, C. F. Meares, M. J. McCall, G. L. Denardo, A. L. Epstein, H. A. O'Brien, M. K. Moi, *J. Nucl. Med.* **1987**, 28, 83
- <sup>64</sup> M. K. Moi, C. F. Meares, M. J. McCall, W. C. Cole, S. J. DeNardo, *Anal. Biochem.* **1985**, 148, 249
- <sup>65</sup> K. S. Woodin, K. J. Heroux, C. A. Boswell, E. H. Wong, G. R. Weisman, W. Niu, S. A. Tomellini, C. J. Anderson, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 23, 4829
- <sup>66</sup> G. R. Weisman, E. H. Wong, D. C. Hill, M. E. Rogers, D. P. Reed, J. C. Calabrese, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 947
- <sup>67</sup> A. Ramasubba, K. P. Wainwright, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 277
- <sup>68</sup> a) R. W. Alder, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1215; b) R. D. Hancock, A. E. Martell, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1875; c) A. Bencini, A. Bianchi, E. Garcia-Espan, M. Micheloni, J. A. Ramirez, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 188, 97; d) H. A. Staab, T. Saupe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 865
- <sup>69</sup> R. D. Hancock, G. Patrick, P. W. Wade, G. D. Hosken, *Pure & Appl. Chem.* **1993**, 65, 473
- <sup>70</sup> P. V. Bernhardt, R. Bramley, L. M. Engelhardt, J. M. Harrowfield, D. C. R. Hockless, B. R. Korybut-Daszkiwicz, E. R. Krausz, T. Morgan, A. M. Sargeson, *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 3589
- <sup>71</sup> T. J. Wadas, E. H. Wong, G. R. Weisman, C. J. Anderson, *Current Pharmaceutical Design* **2007**, 13, 3
- <sup>72</sup> A. Bevilacqua, R. I. Gelb, W. B. Hebard, L. J. Zompa, *Inorg. Chem.* **1987**, 26, 2699
- <sup>73</sup> a) J. P. Holland, P. J. Barnard, D. Collision, J. R. Dilworth, R. Edge, J. C. Green, E. J. L. McInnes, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5890; b) X. Sun, M. Wuest, Z. Kovacs, A. D. Sherry, R. Motekaitis, Z. Wang, A. E. Martell, M. J. Welch, C. J. Anderson, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2003**, 8, 217; c) F. K. Kalman, Z. Baranyai, I. Toth, I. Banyai, R. Kiraly, E. Bruecher, S. Aime, X. Sun, A. D. Sherry, Z. Kovacs, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 3851; d) J. Kotek, P. Lubal, P. Hermann, I. Cisarova, I. Lukes, T. Godula, I. Svobodova, P. Taborsky, J. Havel, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 233
- <sup>74</sup> J. Šimeček, O. Zemek, P. Herrmann, H. J. Wester, J. Notni, *ChemMedChem* **2012**, 7, 1375
- <sup>75</sup> K. Wieghardt, U. Bossek, P. Chaudhuri, W. Herrmann, B. C. Menke, J. Weiss, *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 4308
- <sup>76</sup> J. D. Silversides, C. C. Allan, S. J. Archibald, *Dalton Trans.* **2007**, 9, 971
- <sup>77</sup> A. Riesen, M. Zehnder, T. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 2067

- <sup>78</sup> C.A. Boswell, X. Sun, W. Niu, G. R. Weisman, E. H. Wong, A. L. Rheingold, C. J. Anderson, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1465
- <sup>79</sup> E. H. Wong, G. R. Weisman, D. C. Hill, D. P. Reed, M. E. Rogers, J. P. Condon, M. A. Fagan, J. C. Calabrese, K.-C. Lam, I. A. Guzei, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10561.
- <sup>80</sup> R. Delgado, J. J. R. Fráusto da Silva and M. C. T. A. Vaz, *Talanta* **1986**, *33*, 285
- <sup>81</sup> K. J. Heroux, K. S. Woodin, D. J. Tranchemontagne, P. C. B. Widger, E. Southwick, E. H. Wong, G. R. Weisman, S. A. Tomellini, T. J. Wadas, C. J. Anderson, S. Kassel, J. A. Golend, A. L. Rheingold, *Dalton Trans.* **2007**, 2150
- <sup>82</sup> R. Delgado, M. C. Figueira, S. Quintino, *Talanta* **1997**, *45*, 451
- <sup>83</sup> X. Sun, M. Wuest, G. R. Weisman, E. H. Wong, D. P. Reed, C. A. Boswell, R. Motekaitis, A. E. Martell, M. J. Welch, C. J. Anderson, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 469
- <sup>84</sup> G. Anderegg, F. Arnaud-Neu, R. Delgado, J. Felcman, K. Popov, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1445
- <sup>85</sup> F. McLaren, P. Moore, A. M. Wynn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 798
- <sup>86</sup> R. A. Dumont, F. Dieninger, R. Haubner, H. R. Maecke, W. A. Weber, M. Fani, *J. Nucl. Med.* **2011**, *52*, 1276
- <sup>87</sup> M. Fani, L. Del Pozzo, K. Abiraj, R. Mansi, M. L. Tamma, R. Cescato, B. Waser, W. A. Weber, J. C. Reubi, H. R. Maecke, *J. Nuc. Med.* **2011**, *52*, 1110
- <sup>88</sup> S. Ait-Mohand, P. Fournier, V. Dumulon-Perreault, G. E. Kiefer, P. Jurek, C. L. Ferreira, F. Bénard, B. Guérin, *Bioconjugate Chem.* **2011**, *22*, 1729
- <sup>89</sup> G. Gasser, L. Tjioe, B. Graham, M. J. Belousoff, S. Juran, M. Walther, J. U. Künstler, R. Bergmann, H. Stephan, L. Spiccia, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 719
- <sup>90</sup> H. Tsukube, K. Yamashita, T. Iwachido, M. Zenki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1661
- <sup>91</sup> A. S. Chauvin, F. Gumy, D. Imbert, J.-C. G. Buenzli, *Spectroscopy Letters* **2004**, *37*, 517
- <sup>92</sup> a) A. M. Nonat, C. Gateau, P. H. Fries, L. Helm, M. Mazzanti, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2049; b) C. Gateau, M. Mazzanti, J. Pécaut, F. A. Dunand, L. Helm, *Dalton Trans.* **2003**, 2428; c) G. Nocton, A. Nonat, C. Gateau, M. Mazzanti, *Helvetica Chimica Acta* **2009**, *92*, 2257
- <sup>93</sup> M. Mato-Iglesias, A. Roca-Sabio, Z. Pálincás, D. Esteban-Gómez, C. Platas-Iglesias, E. Tóth, A. de Blas, T. Rodríguez-Blas, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 7840
- <sup>94</sup> R. Ferreirós-Martínez, D. Esteban-Gómez, A. de Blas, C. Platas-Iglesias, T. Rodríguez-Blas, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 11821
- <sup>95</sup> E. Boros, J. F. Cawthray, C. L. Ferreira, B. O. Patrick, M. J. Adam, C. Orvig, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 6279
- <sup>96</sup> M. A. Tetilla, M. C. Aragoni, M. Arca, C. Caltagirone, C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Garau, F. Isaia, A. Laguna, V. Lippolis, V. Meli, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3805
- <sup>97</sup> L. Tjioe, T. Joshi, J. Brugger, B. Graham, L. Spiccia, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 621
- <sup>98</sup> R. Yang, L. J. Zompa, *Inorg. Chem.* **1976**, *15*, 1499
- <sup>99</sup> M. J. Van der Merve, J. C. A. Boeyens, R. D. Hancock, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 1208
- <sup>100</sup> P. Chaudhuri, K. Wieghardt, *Prog. Inorg. Chem.* **1987**, *35*, 329
- <sup>101</sup> W. Han, Z.-D. Wang, C.-Z. Xie, Z.-Q. Liu, S.-P. Yan, D.-Z. Liao, Z.-H. Jiang, P. Cheng, *J. Chem. Crystallogr.* **2004**, *34*, 495
- <sup>102</sup> S. L. Sensi, P. Paoletti, A. I. Bush, I. Sekler, *Nat. Rev. Neurosci.* **2009**, *10*, 780
- <sup>103</sup> a) X. Zhang, K. S. Lovejoy, A. Janasoff, S. J. Lippard, *PNAS* **2007**, *104*, 10780; b) T. Lee, X. Zhang, S. Dhar, H. Faas, S. J. Lippard, A. Janasoff, *Chemistry & Biology* **2010**, *17*, 665
- <sup>104</sup> A. C. Esquada, J. A. López, G. Andreu-de-Riquer, J. C. Alvarado-Monzón, J. Ratnakar, A. J. M. Lubag, A. D. Sherry, L. M. De León-Rodríguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11387
- <sup>105</sup> D. Grieshaber, R. MacKenzie, J. Vörös, E. Reimhult, *Sensors* **2008**, *8*, 1400
- <sup>106</sup> B. Valeur, I. Leray, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *205*, 3
- <sup>107</sup> C.-T. Yang, K.-H. Chuang, *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 552
- <sup>108</sup> L. M. P. Lima, R. Tripier, *Curr. Inorg. Chem.* **2011**, *1*, 36
- <sup>109</sup> S. Aime, M. Botta, S. Geninatti Crich, G. Giovenzana, R. Pagliarin, M. Sisti, E. Terreno, *Magn. Reson. Chem.* **1998**, S200
- <sup>110</sup> R. Ruloff, E. Tóth, R. Scopelliti, R. Tripier, H. Handel, A. E. Merbach, *Chem. Commun.* **2002**, 2630
- <sup>111</sup> R. S. Ranganathan, M. E. Fernandez, S. I. Kang, A. D. Nunn, P. C. Ratsep, K. M. R. Pillai, X. Zhang, M. F. Tweedle, *Invest. Radiol.* **1998**, *33*, 779
- <sup>112</sup> P. Hermann, J. Kotek, V. Kubíek, I. Lukěš, *Dalton Trans.* **2008**, 3027
- <sup>113</sup> Y. Song, E. K. Kohlmeir, T. J. Meade, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6662
- <sup>114</sup> a) K. Hanaoka, K. Kikuchi, Y. Urano, T. Nagano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1840
- <sup>115</sup> a) E. L. Que, E. Gianolio, S. L. Baker, A. P. Wong, S. Aime, C. J. Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15942; b) E. L. Que, E. Gianolio, S. L. Baker, S. Aime, C. J. Chang, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 469

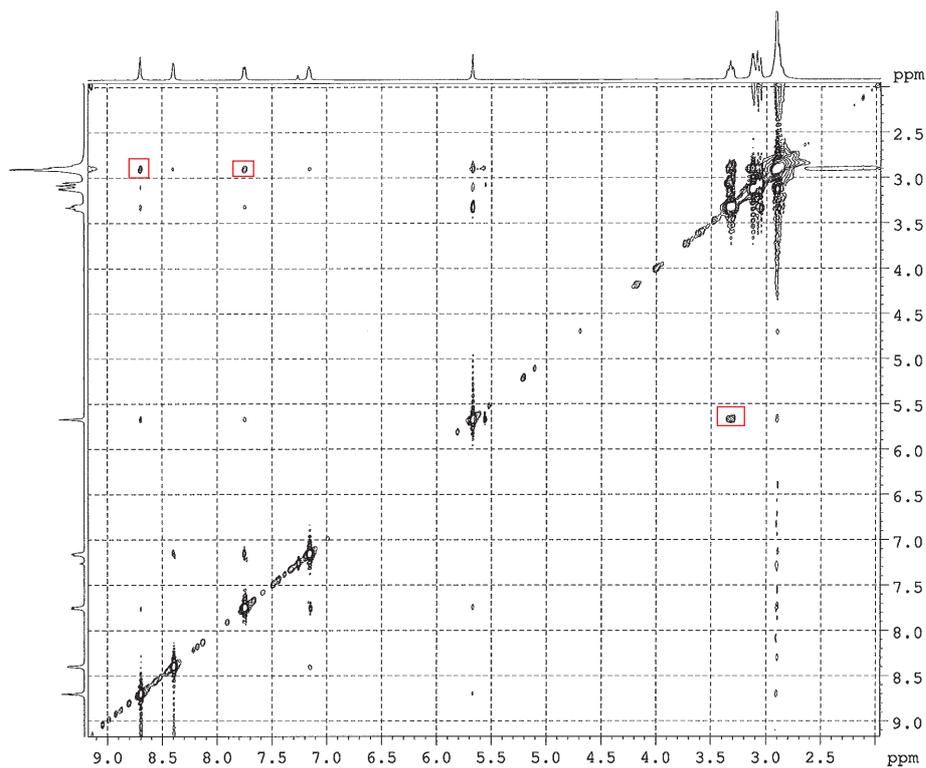
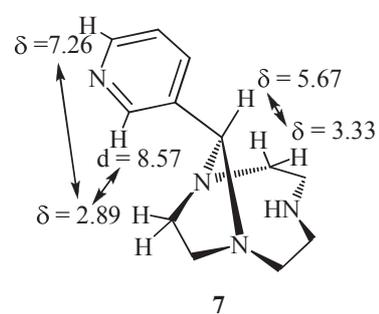
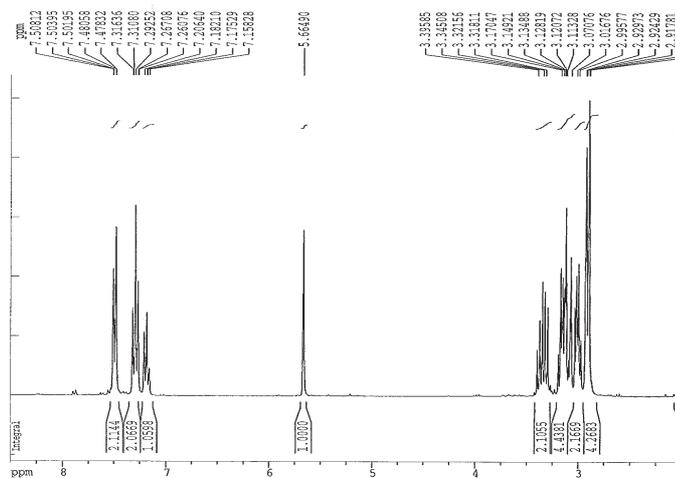
- <sup>116</sup> a) A. Beitat, S. P. Foxon, C.-C. Brombach, H. Hausmann, F. W. Heinemann, F. Hampel, U. Monkowius, C. Hirtenlehner, G. Knör, S. Schindler, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 5090; b) J. W. Canary, C. S. Allen, J. M. Castagnetto, Y.-H. Chiu, P. J. Toscano, Y. Wang, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 6255
- <sup>117</sup> R. M. Supkowski, W. D. Horrocks, *Inorg. Chim. Acta.* **2002**, 340, 44
- <sup>118</sup> A. Borel, J. F. Bean, R. B. Clarkson, L. Helm, L. Moriggi, A. D. Sherry, M. Woods, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2658
- <sup>119</sup> a) R. S. Dickins, D. Parker, J. I. Bruce, D. J. Tozer, *Dalton Trans.* **2003**, 1264; b) L. M. P. Lima, A. Lecointre, J.-F. Morfin, A. de Blas, D. Visvikis, L. J. Charbonnière, C. Platas-Iglesias, R. Tripier, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 12508; c) B. S. Murray, E. J. New, R. Pal, D. Parker, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2085; d) Y. Bretonniere, M. J. Cann, D. Parker, R. Slater, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1624
- <sup>120</sup> C. S. Bonnet, F. Buron, F. Caillé, C. M. Shade, B. Drahoš, L. Pellegatti, J. Zhang, S. Villette, L. Helm, C. Pichon, F. Suzenet, S. Petoud, É. Tóth, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1419
- <sup>121</sup> D. Parker, J. W. Walton, L. Lamarque, J. M. Zwier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 3961
- <sup>122</sup> a) A. D'Aleo, M. Allali, A. Picot, P. L. Baldeck, L. Toupet, C. Andraud, O. Maury, *C. R. Chimie* **2010**, 13, 681; b) M. Regueiro-Figueroa, B. Bensenane, E. Ruscsak, D. Esteban-Gomez, L. J. Charbonniere, G. Tircso, I. Toth, A. de Blas, T. Rodriguez-Blas, C. Platas-Iglesias, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 4125; c) E. J. New, D. Parker, R. D. Peacock, *Dalton Trans.* **2009**, 672; d) A. Nonat, M. Regueiro-Figueroa, D. Esteban-Gomez, A. de Blas, T. Rodriguez-Blas, C. Platas-Iglesias, L. J. Charbonniere, *Chem Eur. J.* **2012**, 18, 8163
- <sup>123</sup> a) S. J. A. Pope, R. H. Laye, *Dalton Trans.* **2006**, 3108; b) M. Andrews, A. J. Amoroso, L. P. Harding, S. J. A. Pope, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 3407
- <sup>124</sup> S. Aime, A. S. Batsanov, M. Botta, J. A. K. Howard, M. P. Lowe, D. Parker, *New J. Chem.* **1999**, 23, 669
- <sup>125</sup> C. Platas-Iglesias, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2023
- <sup>126</sup> a) L. Cambi, A. Cagnasso, *Atti. Accad. Naz. Lincei* **1931**, 13, 809; b) L. Cambi, L. Szegö, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 259; c) L. Cambi, L. Szegö, A. Cagnasso, *Atti. Accad. Naz.* **1932**, 15, 266; d) L. Cambi, L. Szegö, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, 66, 656; e) L. Cambi, L. Malatesta, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1937**, 70, 2067
- <sup>127</sup> K. Madeja, E. König, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1963**, 25, 377
- <sup>128</sup> W. A. Baker, H. M. Bobonich, *Inorg. Chem.* **1964**, 3, 1184
- <sup>129</sup> P. Gültlich, Y. Garcia, H. Spiering in *Magnetism : molecules to materials* (Ed. J. S. Miller; M. Drillon), vol 4.; Wiley-VCH, **2003**, p. 271
- <sup>130</sup> A. Bousseksou, L. Salmon, F. Varret, J.-P. Tuchagues, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 282, 209
- <sup>131</sup> G. Dupouy, M. Marchivie, S. Triki, J. Sala-Pala, J.-Y. Salaün, C. J. Gómez-García, P. Guionneau, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 8921
- <sup>132</sup> a) W. A. Baker Jr, G. J. Long, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1965**, 15, 368; b) E. König, K. Madeja, *Inorg. Chem.* **1967**, 6, 48; c) E. König, K. Madeja, *Spectrochim. Acta* **1967**, 23A, 45
- <sup>133</sup> E. W. Müller, J. Ensling, H. Spiering, P. Gültlich, *Inorg. Chem* **1983**, 22, 2074
- <sup>134</sup> a) R. Herber, L. M. Casson, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 847; b) R. H. Herber, *Inorg. Chem.* **1987**, 26, 173; c) D. C. Figg, R. H. Herber, *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 2170
- <sup>135</sup> A. Bousseksou, J. J. McGarvey, F. Varret, J. A. Real, J.-P. Tuchaues, A. C. Dennis, M. L. Boillot, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 318, 409
- <sup>136</sup> a) E. König, *Prog. Inorg. Chem.* **1987**, 35, 527; b) J. K. Beattie, *Adv. Inorg. Chem.* **1988**, 32, 1; c) H. Toftlund, *Coord. Chem. Rev.* **1989**, 94, 67; d) P. Gültlich, A. Hauser, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, 97, 1
- <sup>137</sup> L. Salmon, A. Bousseksou, B. Donnadieu, J.-P. Tuchagues, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 1763
- <sup>138</sup> S. Hayami, Z. Gu, Y. Einaga, K. Kobayashi, Y. Ishukawa, A. Fujishima, O. Sato, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 3240.
- <sup>139</sup> S.M. Nelson, P.D. McLlroy, C.S. Stevenson, E. Konig, G. Ritter, J. Waigel, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1986**, 991.
- <sup>140</sup> N. Bréfuel, H. Watanabe, L. Toupet, J. Come, N. Matsumoto, E. Collet, K. Tanaka, J.-P. Tuchagues, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9304
- <sup>141</sup> H. Toftlund, J. J. McGarvey, *Top. Curr. Chem.* **2004**, 233, 151
- <sup>142</sup> C. Dabrowiak, P. H. Merrell, D. H. Busch, *Inorg. Chem.* **1972**, 11, 1979
- <sup>143</sup> D. W. Blakesley, S. C. Payne, K. S. Hagen, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 1979.
- <sup>144</sup> L. Christiansen, D. N. Hendrickson, H. Toftlund, S. R. Wilson, C.-L. Xie, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 2813
- <sup>145</sup> A. H. R. Al-Obaidi, J. J. McGarvey, K. P. Taylor, S. E. J. Bell, K. B. Jensen, H. Toftlund, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 536
- <sup>146</sup> G. de Martino Norante, M. Di Vaira, F. Mani, S. Mazzi, P. Stoppioni, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 361
- <sup>147</sup> V. Stavila, M. Allali, L. Canaple, Y. Stortz, C. Franc, P. Maurin, O. Beuf, O. Dufay, J.Samarut, M. Janier, J. Hasserodt, *New J. Chem.* **2008**, 32, 428

- 
- <sup>148</sup> M. Koikawa, K. B. Jensen, H. Matsushima, T. Tokii, H. Toftlund, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 1085
- <sup>149</sup> a) I. A. Fallis, R. D. Farley, K. M. Abdul Malik, D. M. Murphy, H. J. Smith, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 3632; b) H. J. Shepherd, P. Rosa, I. A. Fallis, P. Guionneau, J. A. K. Howard, A. E. Goeta, *Journal of Physics and Chemistry of Solids* **2012**, *73*, 193
- <sup>150</sup> M. Di Vaira, F. Mani, P. Stoppioni, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 1375
- <sup>151</sup> V. Stavila, M. Allali, L. Canaple, Y. Stortz, C. Franc. P. Maurin, O. Beuf, O. Dufay, J. Samarut, M. Janier, J. Hasserodt, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 428
- <sup>152</sup> M. Koikawa, K. B. Jensen, H. Matsushima, T. Tokii, H. Toftlund, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 1085
- <sup>153</sup> S. J. Brudenell, L. Spiccia, A. M. Bond, P. Comba, D. C. R. Hockless, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3705
- <sup>154</sup> L. Yang, W.B. Tolman, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2012**, *17*, 285



# Annexes



Annexe 1 : Détermination de la stéréoisométrie *exo* du composé

**Annexe 2 : Constantes thermodynamiques globales en présence  
de cuivre (II) et de zinc (II)**

Equilibres de réactions	Tacn c,109, 112	H <sub>3</sub> nota b,111, 112	no3py b,c	Hno1pa2py a,c	H <sub>2</sub> no2pa1py c	H <sub>3</sub> no3pa <sup>c</sup>
log β <sub>ML<sub>2</sub>H<sub>n</sub></sub>						
Cu <sup>2+</sup> + L ⇌ CuL	15,52; <sup>98</sup> 15,4 <sup>100</sup>	21,63 <sup>72</sup>	25,6(1)	20,96(5)	17,43(5)	16,57(2)
Cu <sup>2+</sup> + L + H <sup>+</sup> ⇌ CuLH	-	24,37 <sup>72</sup>	27,73(1)	23,67(3)	21,46(4)	20,49(1)
Cu <sup>2+</sup> + L + 2H <sup>+</sup> ⇌ CuLH <sub>2</sub>	-	-	-	-	23,61(6)	23,22(1)
Cu <sup>2+</sup> + L ⇌ CuLOH + H <sup>+</sup>	9,97 <sup>98</sup>	-	13,94(3)	9,65	5,85(5)	5,46(3)
Cu <sup>2+</sup> + 2 L ⇌ CuL <sub>2</sub>	27,4 <sup>100</sup>	-	-	-	21,65(7)	-
Cu <sup>2+</sup> + 2 L ⇌ CuL <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> + 2H <sup>+</sup>	-	-	-	-	6,66(6)	-
3 Cu <sup>2+</sup> + 2 L ⇌ Cu <sub>3</sub> L <sub>2</sub>	-	-	-	-	43,96(9)	41,85(3)
3 Cu <sup>2+</sup> + 2 L + H <sup>+</sup> ⇌ Cu <sub>3</sub> L <sub>2</sub> H	-	-	-	-	-	44,99(3)
3 Cu <sup>2+</sup> + 2 L ⇌ Cu <sub>3</sub> L <sub>2</sub> OH + H <sup>+</sup>	-	-	-	-	37,28(10)	34,62(5)
3 Cu <sup>2+</sup> + 2 L ⇌ Cu <sub>3</sub> L <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> + 2 H <sup>+</sup>	-	-	-	-	-	25,39(6)
Zn <sup>2+</sup> + L ⇌ ZnL	11,62; <sup>98</sup> 11,3 <sup>100</sup>	18,3 <sup>100</sup>	17,25(4)	16,49(6)	17,78(6)	16,24(2)
Zn <sup>2+</sup> + L + H <sup>+</sup> ⇌ ZnLH	-	-	19,16(9)	19,0(1)	21,53(5)	20,00(0,6)
Zn <sup>2+</sup> + L + 2 H <sup>+</sup> ⇌ ZnLH <sub>2</sub>	-	-	-	-	23,41(7)	22,38(1)
Zn <sup>2+</sup> + L ⇌ ZnLOH + H <sup>+</sup>	-	-	5,67(5)	5,30(7)	6,27(6)	5,33(2)
Zn <sup>2+</sup> + 2 L ⇌ ZnL <sub>2</sub>	20,5 <sup>100</sup>	-	-	-	-	-
3 Zn <sup>2+</sup> + 2 L ⇌ Zn <sub>3</sub> L <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	37,70(12)
3 Zn <sup>2+</sup> + 2 L ⇌ Zn <sub>3</sub> L <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> + 2 H <sup>+</sup>	-	-	-	-	-	22,94(5)

Les valeurs entre parenthèses correspondent à la déviation standard sur le dernier chiffre significatif ; <sup>a</sup> Les valeurs de  $K_{ML}$  ont été déterminées par compétition avec H<sub>4</sub>edta par titration en milieu Hno1pa2py:Cu<sup>2+</sup>:H 1:1:1 ; <sup>a</sup> Les valeurs de  $K_{ML}$  ont été déterminées par compétition avec H<sub>4</sub>cyclam par titration en milieu no3py:Cu<sup>2+</sup>:H 1:1:1 ; <sup>c</sup> I = 0.1 M NaNO<sub>3</sub>

**Annexe 3 : Constantes thermodynamiques partielles en présence  
de cuivre (II) et de zinc (II)**

Equilibres de réactions	Tacn <sup>98,100</sup>	H <sub>3</sub> nota 72,100	no3py	Hno1pa2py	H <sub>2</sub> no2pa1py	H <sub>3</sub> no3pa
	log K <sub>ML/Hh</sub>					
Cu <sup>2+</sup> + L ⇌ CuL	15,52, <sup>98</sup> 15,4 <sup>100</sup>	21,63 <sup>72</sup>	25,6	20,96	17,43	16,57
CuL + H <sup>+</sup> ⇌ CuLH	-	2,74 <sup>72</sup>	2,13	2,71	4,03	3,92
CuLH + H <sup>+</sup> ⇌ CuLH <sub>2</sub>	-	-	-	-	2,15	2,73
CuLOH + H <sup>+</sup> ⇌ CuL	5,55 <sup>98</sup>	-	11,66	11,31	11,31	11,11
Cu <sup>2+</sup> + 2 L ⇌ CuL <sub>2</sub>	12,01 <sup>100</sup>	-	-	-	-	-
3 Cu <sup>2+</sup> + 2 L ⇌ Cu <sub>3</sub> L <sub>2</sub>	-	-	-	-	43,96	41,85
3 Cu <sup>2+</sup> + 2 L + H <sup>+</sup> ⇌ Cu <sub>3</sub> L <sub>2</sub> H	-	-	-	-	-	3,14
3 Cu <sup>2+</sup> + 2 L ⇌ Cu <sub>3</sub> L <sub>2</sub> OH + H <sup>+</sup>	-	-	-	-	6,68	7,23
Cu <sub>3</sub> L <sub>2</sub> OH + H <sup>+</sup> ⇌ Cu <sub>3</sub> L <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> + 2 H <sup>+</sup>	-	-	-	-	-	9,23
Zn <sup>2+</sup> + L ⇌ ZnL	11,62, <sup>98</sup> 11,3 <sup>112</sup>	18,3 <sup>100</sup>	17,5	16,49	17,78	16,24
ZnL + H <sup>+</sup> ⇌ ZnLH	-	-	1,94	2,51	4,35	3,76
ZnLH + H <sup>+</sup> ⇌ ZnLH <sub>2</sub>	-	-	-	-	1,88	2,38
ZnLOH + H <sup>+</sup> ⇌ ZnL	-	-	11,58	11,19	15,26	10,91
Zn <sup>2+</sup> + 2 L ⇌ ZnL <sub>2</sub>	9,2	-	-	-	-	-
3 Zn <sup>2+</sup> + 2 L ⇌ Zn <sub>3</sub> L <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	37,70
3 Zn <sup>2+</sup> + 2 L ⇌ Zn <sub>3</sub> L <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> + 2 H <sup>+</sup>	-	-	-	-	-	14,76

**Annexe 4 : Angles et distances des deux conformations d'énergie minimale déterminées  
par calculs DFT**

	$\Lambda(\delta\delta\delta)$ , Cu	$\Lambda(\delta\delta\delta)$ , Zn		$\Delta(\delta\delta\delta)$ , Cu	$\Delta(\delta\delta\delta)$ , Zn
M-N1	2,377	2,339	M-N1	2,453	2,328
M-N2	2,069	2,217	M-N2	2,150	2,232
M-N3	2,174	2,263	M-N3	2,133	2,246
M-N4	2,056	2,097	M-N4	2,146	2,091
M-N5	2,077	2,183	M-N6	2,066	2,209
M-O1	2,009	2,086	M-O1	2,143	2,093
N1-M-N2	83,56	97,82	N1-M-N2	78,79	80,08
N1-M-N3	79,74	80,18	N1-M-N3	78,93	78,83
N1-M-N4	76,31	74,72	N1-M-N4	71,15	73,87
N1-M-N5	100,16	97,82	N1-M-N6	83,56	110,96
N1-M-O1	152,15	151,14	N1-M-O1	142,81	146,75
N2-M-N3	84,08	80,47	N2-M-N3	83,55	80,26
N2-M-N4	158,99	153,47	N2-M-N4	106,79	113,68
N2-M-N5	81,24	77,43	N2-M-N6	158,44	150,20
N2-M-O1	123,84	128,36	N2-M-O1	94,93	96,28
N3-M-N4	98,00	102,93	N3-M-N4	145,32	146,13
N3-M-N5	165,22	157,82	N3-M-N6	79,87	75,24
N3-M-O1	96,87	98,14	N3-M-O1	137,30	133,52
N4-M-N5	96,31	97,75	N4-M-N6	94,66	96,10
N4-M-O1	76,84	77,66	N4-M-O1	75,92	77,63
N5-M-O1	89,96	94,02	N6-M-O1	88,07	88,61

## Annexe 5 : Distances et angles des complexes du cuivre (II) de Me-no1pa2py

[Cu(Me-no1pa2py)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O		[Cu(Me-Hno1pa2py)Cl](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	
Cu(1)–N(1)	2,084(3)	Cu(1)–N(1)	2,043(4)
Cu(1)–N(2)	2,235(3)	Cu(1)–N(2)	2,064(4)
Cu(1)–N(3)	2,040(3)	Cu(1)–N(3)	2,383(5)
Cu(1)–N(4)	2,504	Cu(1)–N(5)	1,988(4)
Cu(1)–N(5)	2,009(3)	Cu(1)–Cl(1)	2,2520(12)
Cu(1)–N(6)	2,008(3)		
N(6)–Cu(1)–N(5)	96,17(12)	N(5)–Cu(1)–N(1)	168,30(16)
N(6)–Cu(1)–N(3)	82,67(12)	N(5)–Cu(1)–N(2)	83,04(16)
N(5)–Cu(1)–N(3)	164,87(12)	N(1)–Cu(1)–N(2)	85,26(16)
N(6)–Cu(1)–N(1)	166,69(12)	N(5)–Cu(1)–Cl(1)	96,15(11)
N(5)–Cu(1)–N(1)	97,03(12)	N(1)–Cu(1)–Cl(1)	95,55(12)
N(3)–Cu(1)–N(1)	85,02(12)	N(2)–Cu(1)–Cl(1)	178,75(13)
N(6)–Cu(1)–N(2)	101,56(12)	N(5)–Cu(1)–N(3)	95,95(17)
N(5)–Cu(1)–N(2)	80,67(12)	N(1)–Cu(1)–N(3)	82,22(19)
N(3)–Cu(1)–N(2)	84,78(12)	N(2)–Cu(1)–N(3)	81,02(17)
N(1)–Cu(1)–N(2)	82,29(12)	N(3)–Cu(1)–Cl(1)	98,13(12)

**Annexe 6 : Distances de liaisons du complexe[Cu(L1)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O**

<b>Liaisons</b>	<b>Distances (Å)</b>	<b>Liaisons</b>	<b>Distances (Å)</b>
<b>O3-H19a-C19</b>	3,454	<b>O8-H3b-C3</b>	3,468
<b>O1-H5b-C5</b>	3,446	<b>O7-H14-C14</b>	3,523
<b>O2-H22-C22</b>	3,378	<b>O4-H24-C24</b>	3,180
<b>O6-H1b-C1</b>	3,276	<b>N4-H5N-O7</b>	3,056
<b>O5-H6a-C6</b>	3,574	<b>N4-H4N-O2</b>	3,162
<b>O2-H16-C16</b>	3,273	<b>N5-H7N-O4</b>	3,001
<b>O7-H5a-C5</b>	3,487	<b>C9-H4b-C4</b>	3,477
<b>O7-H19b-C19</b>	3,441	<b>N4-H5N-C12</b>	3,686

**Annexe 7 : Distances de liaisons hydrogènes du complexe[Fe(L2)](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>**

<b>Liaisons</b>	<b>Distances (Å)</b>	<b>Liaisons</b>	<b>Distances (Å)</b>
<b>C13-H13b-B1</b>	3,653	<b>C11-H11-F4a</b>	3,227
<b>C13-H13b-F3</b>	3,309	<b>C19-H19a-B2</b>	4,091
<b>C13-H13b-F4</b>	3,245	<b>C19-H19a-F1a</b>	3,540
<b>C22-H22-F3</b>	3,544	<b>C19-H19a-F3a</b>	3,299
<b>C5-H5b-B1</b>	3,857	<b>C5-H5a-F1a</b>	3,314
<b>C21-H21-B2</b>	3,850	<b>N4-H4c-B2</b>	3,807
<b>C13-H13a-B2</b>	3,962	<b>N4-H4c-F1a</b>	3,283
<b>C13-H13a-F1a</b>	3,341	<b>C4-H4a-F2</b>	3,634
<b>C2-H2a-F2a</b>	3,303	<b>C6-H6b-F2</b>	3,331



## **Nouveaux chélates [triazacyclononane-métaux de transition] : synthèse, complexation et premières applications**

### **Résumé :**

Les polyazamacrocycles trouvent de nombreuses applications dans le domaine de la complexation de cations métalliques ou d'anions. Le laboratoire à longterm a étudié la fonctionnalisation des dérivés tétraazamacrocycliques et leurs propriétés de complexation.

Afin d'accroître le savoir-faire du laboratoire et d'explorer de nouvelles propriétés de complexation des polyamines cycliques, nous nous sommes intéressés à transposer ce savoir à la fonctionnalisation d'un macrocycle plus petit : le tacn.

Ce travail repose sur la mise au point d'une nouvelle stratégie de fonctionnalisation sélective du tacn et la synthèse de nouveaux dérivés. Les composés obtenus ont permis l'étude de leurs propriétés de complexation vis-à-vis de différents métaux de transition.

Les propriétés de complexes de cuivre (II) ont été étudiées pour des applications en imagerie TEP ou en radioimmunothérapie.

La détection de zinc (II) basée sur une détection IRM par de nouvelles sondes ditopiques tacn-do3a a été étudiée.

La complexation de fer (II) pour des applications en transition de spin ont également permis de déterminer les propriétés de complexation de dérivés du tacn.

**Mots clés :** Synthèse organique, tacn, fonctionnalisation sélective, complexation, TEP, détection de zinc, IRM, transition spin

## **New chelates [triazacyclononane-transition metals]: synthesis, complexation and first applications**

### **Summary:**

The polyazamacrocycles have many applications in the field metal cations or anions complexation. Our laboratory studied the functionalization of tetraazamacrocyclic derivatives and their complexation properties during a long time.

To enhance the expertise of our laboratory and to explore new properties of complexation of cyclic polyamines, we were interested in transposing his expertise to the functionalization of a smaller macrocycle: the tacn.

This work is based on the development of a new synthetic strategy of selective functionalization of tacn and the synthesis of new derivatives. The complexation properties of this new functionalized macrocycles with different transition metals were also studied.

The properties of copper (II) complexes have been studied for applications in Positron Emission Tomography (PET) imaging or radioimmunotherapy (RIT).

The detection of zinc (II) based on Magnetic Resonance Imaging (MRI) detection by new ditopic probes tacn-do3a has been studied.

Complexation of iron (II) for applications in spin crossover also revealed the complexation properties of the tacn derivatives.

**Keywords:** Organic synthesis, tacn, selective functionalization, complexation, PET, detection of zinc, MRI, spin crossover