

17540-0921
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur
Université de Guelma
Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière

Mémoire du projet de fin d'étude
Master 2



Spécialité : Chimie physique et analytique

Présenté par :

MEDAREG-NAROU SANA

CHIAOUI AMEL

*Etude Des Complexes de Rhénium Tricarbonyle par des
Ligands Polyazotés*

Sous la Direction de :

Dr. SERIDIA

Juin 2013



Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Dr. Seridi .A son précieux conseil et son aide durant toute la période du travail. Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail et plus particulièrement Melle Nigri .S pour les analyses par spectrométrie infrarouge.

Nous nous pouvons oublier tout les enseignants qui ont participé à notre formation.

Ce travaille à été réalisé au sein du laboratoire de chimie-physique de l'université 08 Mai 45 Guelma, nous remercions vivement son directeur Mr : le professeur Kadri. M

« Sana & Amel »

Dédicace

Je dédie ce mémoire : A notre encadreur : Dr.Seridi .A

A mon père A ma mère qui m'a éclairée mon chemin et qui m'a encouragé et soutenue toute au long de mes études

A mes sœurs ; Sara, Lamia , Khadidja, Ahlam , Souhila et ces enfants

Hayam, Aya, Badro, Mouin

A ma frère ; Tarek

A mon cher mari Hamza, pour son soutien aux moments difficiles de mon travail et surtout pour sa patience

A ma belle-famille, A tous mes ami(e) s

Sana, Hind, LouLou, Ibtissam, Amina, soumai

« Amel »

Dédicace

Je dédie ce mémoire : A notre encadreur : Dr.Seridi .A

*A mon père A ma mère qui m'a éclairée mon chemin et qui m'a encouragé et
soutenu toute au long de mes études*

A mes sœurs ; Hadjer, Issal, Sara et leur enfant houdaifa

A ma frère ; Souhaibe

*A mon mari Madjid, pour son soutien aux moments difficiles de mon travail et
surtout pour sa patience*

*A ma belle-famille, A tous mes ami(e) s
surtout Hind, Loulou, Rym, Soumia, Hasna et Ibtissam*

« Sana »

Liste des schémas	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction Générale	1
Chapitre I : Chimie Click	
I.1 Définition de la Chimie Click.....	3
I.2 Les critères qui définissent la réaction de la Chimie Click.....	3
I.3 Les différentes réactions de la Chimie Click.....	4
I.3.1 Les réactions nucléophiles d'ouverture de cycle.....	5
I.3.2 Les réactions de cycloaddition.....	5
I.4 Application de la cycloaddition de Huisgen.....	6
I.4.1 Développement d'inhibiteurs de l'HIV protéase.....	6
I.4.2. Synthèse d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE).....	7
I.5. Mécanisme réactionnel de la CuAAC.....	8
Chapitre II : Synthèse des ligands polyazotés	
II.1 Stratégie de synthèses.....	10
II.1.1 Exemple du Concept « Click to Chélate ».....	11
II.2 Stratégie de synthèse de chélate bifonctionnelle.....	11
II.3 ligands bidenté et tridenté.....	12
II.3.1. Synthèse d'un ligand triazole tridenté.....	13
II.3.2. Synthèse d'un ligand triazole bidenté.....	14
Chapitre III : Les complexes de rhénium tricarbonyl	
III.1 La chimie de rhénium.....	15
III.1.1 Découvert.....	15
III.1.2. Propriétés physico-chimique.....	15
III.2 Les complexes de rhénium.....	16
III.3 Aspect structurel de complexe de rhénium (I) tricarbonyl.....	16
III.4 Stabilité des complexes métallique.....	17
III.5 Méthode de synthèse.....	19
III.5.1 Exemple (1) : Préparation des complexes de rhénium $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{dppz})(\text{py}^+-\text{OR})]^+$	20
III.5.2. Exemple (2) : préparation des complexes de rhénium pyridytriazole....	21
III.6 Méthode de caractérisation des complexes de rhénium tricarbonyl.....	22
III.6.1 Spectroscopie Infrarouge (IR).....	22
III.6.2 Spectroscopie d'absorption UV-visible.....	23
III.6.3 Spectroscopie de rayon X.....	24

Chapitre VI : Résultats et discussion

VI.1 Synthèse du synthon azide (1).....	24
VI.2 Synthèse du bloc acétylénique (1).....	24
VI.3 Synthèse du 2-(((1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methylamino) methyl)phénol (ligand 1).....	25
VI.3.1 Spectrométrie Infrarouge du ligand (1).....	25
VI.3.2 Spectre UV-visible du ligand (1).....	26
VI.4 Synthèse du complexe (1).....	26
VI.4.1 Spectrométrie Infrarouge du complexe (1).....	27
VI.4.2 Spectre UV-visible du complexe (1).....	28
VI.5 Synthèse du synthon azide (2).....	28
VI.6 Synthèse du bloc acétylénique (2).....	29
VI.7 Synthèse du N-méthyl-1-(2-(2methyl-5-1H-imidazol-1-yl)-1H-1, 2, 3, triazol-4-yl)methyl)(pyridin-2-yl)methanamine (ligand 2).....	29
VI.7.1 Spectrométrie Infrarouge du ligand (2).....	30
VI.7.2 Spectre UV-visible du ligand (2).....	31
VI.8 Synthèse du complexe (2).....	31
VI.8.1 Spectrométrie Infrarouge du complexe (2).....	32
VI.8.2 Spectre UV-visible du complexe (2).....	33
VI.9 Synthèse du 1-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (ligand 3).....	33
VI.9.1 Spectrométrie Infrarouge du ligand (3).....	34
VI.9.2 Spectre UV-visible du ligand (3).....	35

Partie Expérimentales

1. Conditions expérimentale.....	37
1.1 Spectrométrie Infrarouge.....	37
1.2 Spectrophotomètre UV-visible.....	37
1.3 Chromatographie sur couche mince.....	37
1.4 Chromatographie sur colonne.....	37
1.5 Température de fusion.....	37
2. Mode opératoire.....	38
2.1 Synthèse du 2-(((1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methylamino)methyl) phenol (ligand 1).....	38
2.2 Synthèse du complexe (1).....	38
2.3 Synthèse N-méthyl-1-(2-(2methyl-5-1H-imidazol-1-yl)-1H-1, 2, 3, triazol-4-	

Table des matières

yl)methyl(pyridin-2-yl)methanamine (ligand 2).....	39
2.4 Synthèse de complexe (2).....	40
2.5 Synthèse du 1-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (ligand 3).....	40
Conclusion	42
Bibliographie.....	43

<i>Schéma 1</i> : Critères définissant une réaction de Chimie Click.....	3
<i>Schéma 2</i> : Présentant l'ensemble des réactions de Chimie Click.....	4
<i>Schéma 3</i> : De la régiosélectivité de l'ouverture d'un oxirane.....	5
<i>Schéma 4</i> : De l'ouverture régiosélective d'une aziridine	5
<i>Schéma 5</i> : La réaction de Huisgen entre un alcyne terminal et un azide.....	6
<i>Schéma 6</i> : Synthèse et activités de triazoles inhibiteurs de l'hiv protéase.....	7
<i>Schéma 7</i> : Synthèse de deux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	8
<i>Schéma 8</i> : Réaction classique de cycloaddition, par voie thermique.....	8
<i>Schéma 9</i> : Mécanisme de 1,3-cycloaddition catalysée par le Cu(I).....	9
<i>Schéma 10</i> : La stratégie de synthèses de l'approche « Click to chelate »	10
<i>Schéma 11</i> : Exemple du Concept « Click to Chelate ».....	11
<i>Schéma 12</i> : Représentation schématique d'un Chélate Bifonctionnel.....	11
<i>Schéma 13</i> : Le complexe du rhénium tricarbonyle avec du ligand tridenté.....	12
<i>Schéma 14</i> : Le complexe du rhénium tricarbonyle avec du ligand bidenté.....	12
<i>Schéma 15</i> : Les étapes successives pour la synthèse du ligand 1, 2,3-triazole tridenté.	13
<i>Schéma 16</i> : Les étapes successives pour la synthèse du ligand bidenté triazole-pyridine inversé.....	14
<i>Schéma 17</i> : Complexe tricarbonyl dimine de rhenium bpy=2,2-bipyridine py=pyridine.....	16
<i>Schéma 18</i> : Environnement de coordination pour la structure du complexe tricarbonyle de rhénium.....	17
<i>Schéma 19</i> : Règles des 18 électrons.....	18

***Schéma 20* :**

Gauches : les Orbitales CO impliquées aux complexes de métaux de transition.

Milieu : Interactions orbitales impliquées en deux modes : σ -donation et π -

backbonding.

Droites : Types de complexes communs de carbonyle métallique ; le type I décrit la coordination qui est observée dans complexes $\text{Re}(\text{CO})_3$	19
Schéma 21 : Synthèse des composés généraux de rhénium tricarbonyl du type $\text{Fac-}[\text{Re I}(\text{CO})_3\text{L}_3]^z$	20
Schéma 22 : Synthèse de $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{dppz})(\text{py}')^+]$	21
Schéma 23 : Synthèse de complexe de rhenium pyridyltriazole.....	21
Schéma 24 : Structure moléculaire du composé 2-Re (ellipsoïdes dessinés au niveau de probabilité de 50%) ; des atomes d'hydrogène ont été omis pour la clarté.....	25
Schéma 25 : Synthèse du 1-azido-4-nitrobenzène.....	26
Schéma 26 : Synthèse du 2((prop-2-ynylamine)méthyl)phénol.....	26
Schéma 27 : Synthèse du 2-(((1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthylamino)méthyl)phénol (ligand 1).....	27
Schéma 28 : Synthèse du complexe (1).....	29
Schéma 29 : Synthèse du 1-(2-azidoéthyl)-2-méthyl-5-nitro-1H-imidazole.....	31
Schéma 30 : Synthèse de N-(pyridin-2-ylméthyl) prop-2-yn-1-amine.....	31
Schéma 31 : Synthèse du N-méthyl-1-(2-(2-méthyl-5-1H-imidazol-1-yl)-1H-1, 2, 3, triazol-4-yl)méthyl(pyridin-2-yl)méthylamine (ligand 2).....	32
Schéma 32 : Synthèse du complexe (2).....	34
Schéma 33 : Synthèse du 1-(4-nitrophenyl)-4-phényl-1H-1,2,3-triazole (ligand 3).....	36

<i>Figure 1</i> : Spectre d'infrarouge de $[\text{Re}(\text{Co})_3 \text{Cl} (\text{bpy})]$ dans THF à 298 K.....	22
<i>Figure 2</i> : Spectre d'infrarouge des bandes de vibration $\nu (\text{CO})$ de $[\text{A}'(1) + \text{A}'(2) + \text{A}'']$	23
<i>Figure 3</i> : Spectre d'absorption d'UV-vis de $[\text{Re} (\text{CO})_3 \text{Cl} (\text{bpy})]$ dans le dichlorométhane à 298°K.....	24
<i>Figure 4</i> : Spectre Infrarouge du ligand (1).....	27
<i>Figure 5</i> : Spectre d'absorption UV-visible d'une solution (10^{-4}M) du ligand (1) dans le méthanol à $T=25\text{C}^\circ$	28
<i>Figure 6</i> : Spectre Infrarouge du complexe (1).....	29
<i>Figure 7</i> : Spectre d'absorption UV-visible d'une solution (10^{-4}M) du complexe (1) dans le méthanol à $T=25\text{C}^\circ$	30
<i>Figure 8</i> : Spectre Infrarouge du ligand (2).....	32
<i>Figure 9</i> : Spectre d'absorption UV-visible d'une solution (10^{-4}M) du ligand (2) dans le méthanol à $T=25\text{C}^\circ$	33
<i>Figure 10</i> : Spectre Infrarouge du complexe (2).....	34
<i>Figure 11</i> : Spectre d'absorption UV-visible d'une solution (10^{-4}M) du complexe (2) dans le méthanol à $T=25\text{C}^\circ$	35
<i>Figure 12</i> : Spectre Infrarouge du ligand (3).....	36

Liste des abréviations

IR : Infrarouge

UV-VIS : Ultraviolet visible

RX : Rayon X

HIV : Virus de l'immunodéficience humaine

SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise

AchE : Acétylcholinestérase

BFCA : L'approche Bi -Fonctionnel Chelating Agent

RMN : Résonance magnétique nucléaire

DMF : Déméthyle forme amide

DIPEA : Diisopropyléthylamine

bpy : 2,2'-bipyridine

py : Pyridine

ν : Fréquence de vibration

MLCT : Metal to ligand charge transfere

FT-IR : Fourier transform infrared

Dppz : Di-pyrido[3,2-a:2',3'-c]phenazine

Pyta : Pyridine triazol

THF : Tétra hydro Furane

T.F.A : Triéthylamine

DMSO : Diméthylsulfoxyde

C.C.M : Chromatographie sur couche mince

EDTA : Ethylène diamine tétracétique

La recherche de nouvelles molécules pour la médecine nucléaire est un domaine en expansion croissante. Ces dernières années, le développement de nouveaux radio pharmaceutiques à visée diagnostic et thérapeutique a relancé l'intérêt pour la chimie du rhénium [1]. En effet, le rhénium, du fait de ces propriétés adéquates et de son analogie avec le ^{99m}Tc , largement utilisé pour les examens cliniques, semblent très prometteurs pour la préparation de radiopharmaceutiques [1].

De plus, le rhénium et le technétium, tous deux éléments semblables de la colonne VII du tableau périodique, possèdent un caractère iso-structural qui permet, dans de nombreux cas, d'observer des propriétés physiques et chimiques similaires.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés dans le cadre de ce sujet à la synthèse de nouveaux ligands polyazotés pour la complexation du rhénium modèle du technicium. La stratégie de synthèse adoptée s'articule autour de la Chimie Click. Ce concept a été introduit par Barry Sharpless en 2001 [2], décrivant les réactions chimiques générant des substances simplement et rapidement en liant deux unités différentes.

Dans le premier chapitre de ce manuscrit, nous avons décrit la Chimie Click et ces applications pour accéder à divers molécules d'intérêt biologiques.

Ensuite, dans le deuxième chapitre on a décrit la stratégie de synthèse qui va être employé en utilisant l'approche « *bi fonctionnelle* » qui implique des synthèses multi étapes, et leur incorporation dans des biomolécules. Cette dernière est souvent entravée par une activité hétérospecificité. Pour éviter cet inconvénient, une autre approche va être utilisée en se basant sur le concept « *Click to Chelate* » qui représente une amélioration significative aux méthodes classiques par l'incorporation des systèmes de chélation du métal dans des biomolécules.

Par ailleurs, le troisième chapitre a été consacré à la chimie du rhénium, la stabilité des ces complexes et quelques aspects structuraux.

Ensuite une description a été donnée concernant les méthodes de préparation des complexes de rhénium tricarbonyl. Nous détaillerons à la fin du chapitre les méthodes de caractérisations de ces complexes avec les différentes méthodes de détection (IR, UV-Visible, RX).

En fin, dans le quatrième chapitre on a donné les résultats et des discussions, on a décrit également les voies d'accès à nos ligands et les méthodes de préparation de leurs complexes de rhénium tricarbonyl. A la fin du manuscrit, on a rassemblé les différentes techniques expérimentales utilisées dans le cadre de ce travail, ainsi que certains modes opératoires.



Chapitre I :

Chimie Click

I.1 Définition de la Chimie Click :

La chimie click est un concept introduit par Barry Sharpless en 2001, décrivant les réactions chimiques générant des substances simplement et rapidement en liant deux unités différentes [2]. Parmi ces réactions, la plus populaire est la cycloaddition de Huisgen qui est une réaction 1,3-dipolaire entre la fonction azide et la fonction alcyne conduisant à la formation du cycle triazole. Il s'agit d'une cycloaddition [4+2] qui procède de manière similaire à la réaction de Diels-Alder. Une catalyse au cuivre permet, en outre, d'obtenir exclusivement le régioisomère 1,4. Cette réaction présente de très nombreux avantages. En particulier, elle mène à des produits purs, requiert des conditions de réactions très simples, utilise des solvants peu dangereux, conduit à des rendements très importants, ne génère pas de produits secondaires et peut être appliquée à de nombreux domaines.

I.2 Les critères qui définissent la réaction de la Chimie Click :

La recherche de réactions chimiques à la fois modulables et efficaces a longtemps fait partie des priorités de la communauté scientifique. Forts de cette idée, Sharpless et Introdusent en 2001 le concept de la chimie click ayant pour objectif de développer une large gamme de blocs sélectifs, modulables et facilement assemblables pour un large champ d'applications. Selon cette première définition, la chimie click englobe les réactions répondant à une série de critères précis rappelés sur la Schéma 1 [3].

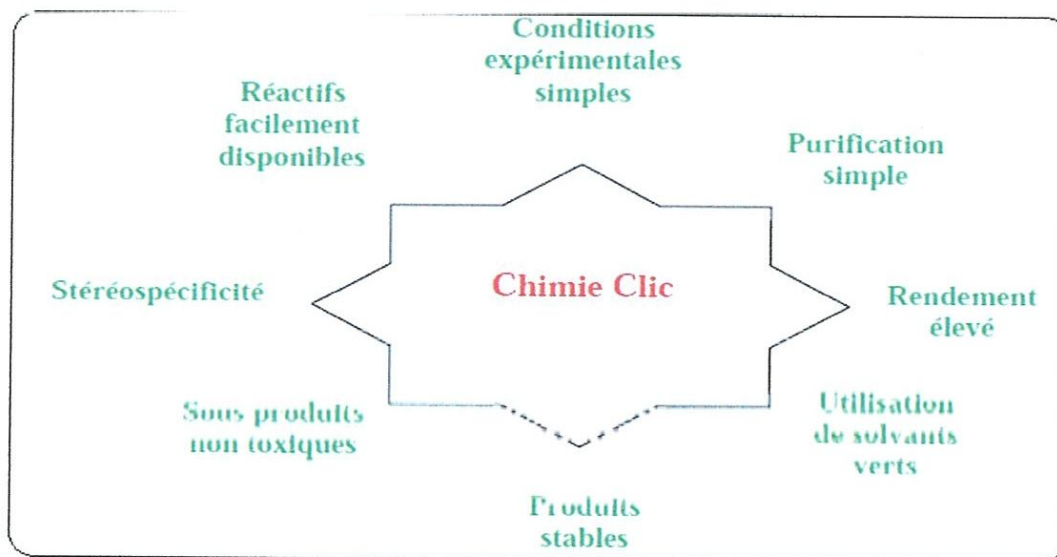


Schéma 1: Critères définissant la chimie click.

I.3 Les différentes réactions de la Chimie Click :

Les réactions remplissant ces critères nécessitent généralement une forte enthalpie de réaction ($> 20 \text{ Kcal mol}^{-1}$) afin de conduire rapidement à un produit unique. Ainsi, selon Sharpless, plusieurs classes de transformations chimiques peuvent être considérées comme réactions de Chimie Click telles que les cycloadditions d'espèces insaturées (1,3-dipolaire, Diels-Alder), certaines substitutions nucléophiles (ouverture d'hétérocycles électrophiles), ou les additions sur liaisons C-C (époxydation, dihydroxylation, aziridination, addition de Michaël) [4]. Cependant, ces dernières réactions ont rapidement été éclipsées par la cycloaddition 1,3- dipolaire catalysée par le Cu(I) entre un alcyne et un azoture (CuAAC) simultanément découverte en 2002 par les équipes de Meldal et Sharpless [5]. Sa simplicité et sa fiabilité ont font rapidement le « must » des réactions de Chimie Click. Ainsi, les recherches en Chimie Click de ces dernières années sont principalement consacrées à cette dernière réaction qui concentre la grande majorité des publications du domaine. Elle est si efficace qu'elle est désormais devenue un outil incontournable aussi bien pour les biologistes que pour les organiciens ou les chimistes des matériaux. (Schéma 2) [3].

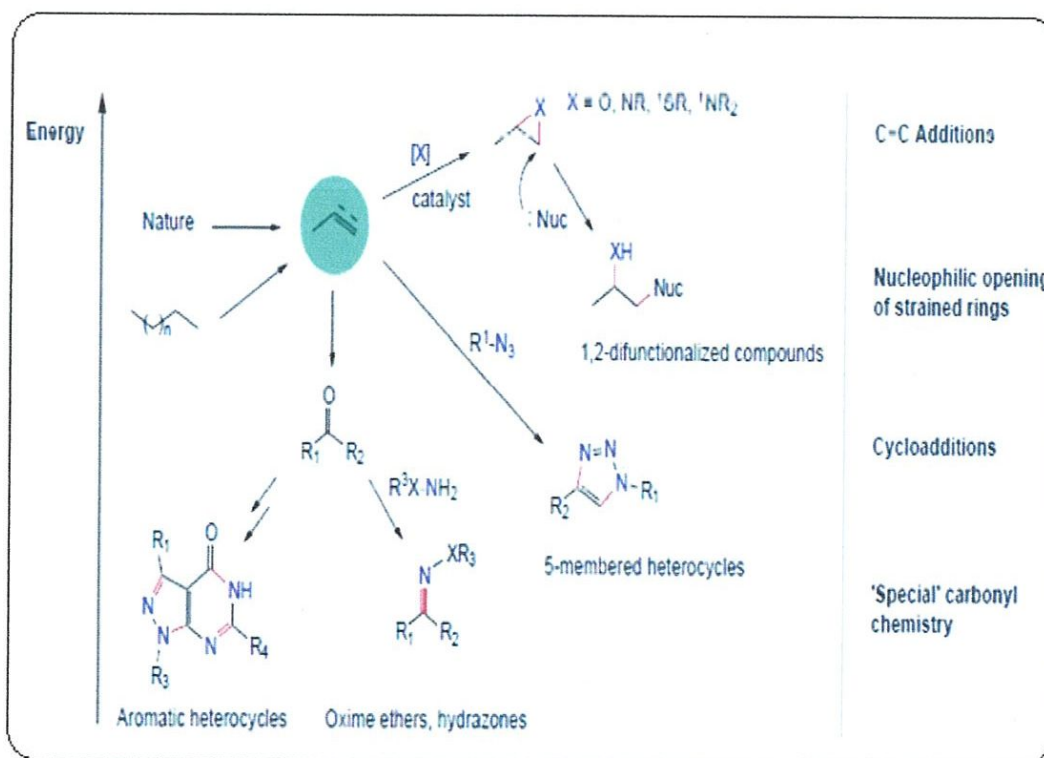


Schéma 2 : Schéma présentant l'ensemble des réactions de Chimie Click.

I.3.1 Les réactions nucléophiles d'ouverture de cycle :

Les réactions nucléophiles d'ouverture de cycle requièrent toutes les conditions pour faire partie de la Chimie Click. Une grande diversité de composé pourra être atteinte à partir de l'ouverture nucléophile d'époxydes, aziridines, d'ions épisulfonium ou d'ions aziridinium. De plus, la régiosélectivité pourra être contrôlée.

❖ Par exemple :

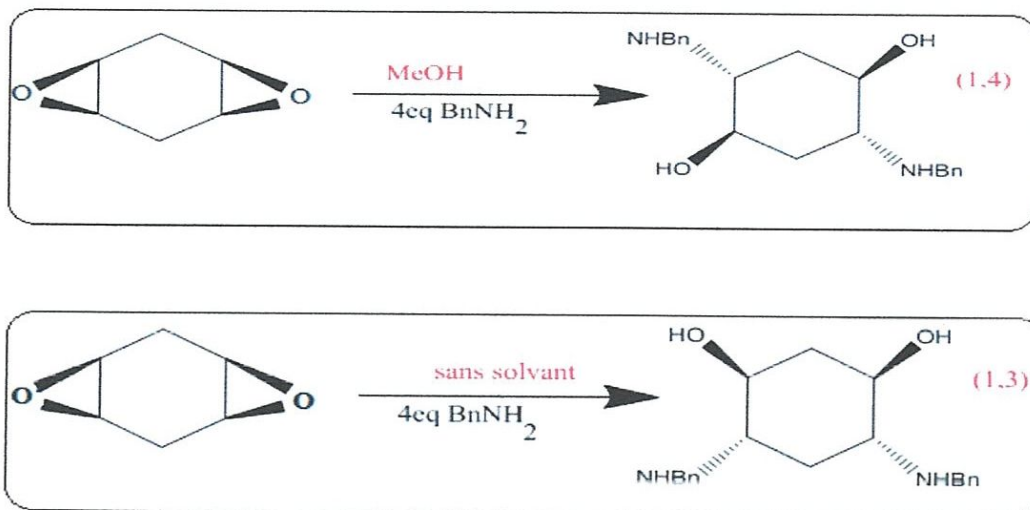


Schéma 3 : La régiosélectivité de l'ouverture d'un oxirane dépendra du solvant [2,6].

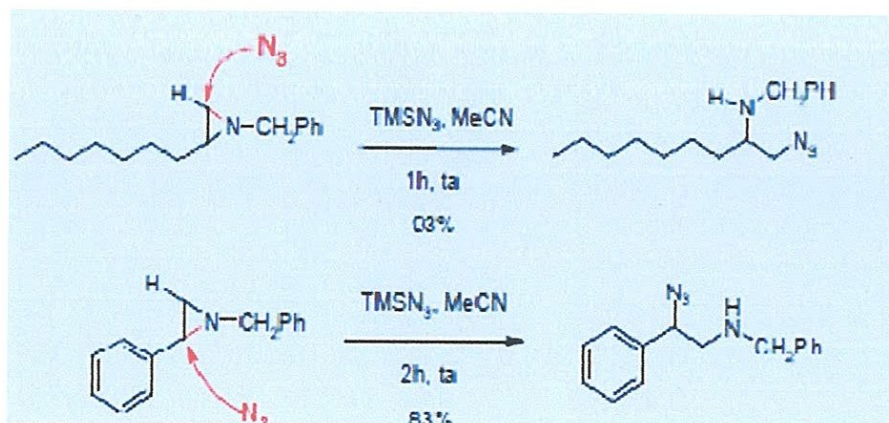


Schéma 4 : L'ouverture régiosélective d'une aziridine sera contrôlée par le substrat.

I.3.2 Les réactions de cycloaddition :

Les cycloadditions sont un autre type de réactions largement représentées en Chimie Click ; les cycloadditions 1,3 dipolaire permettent d'obtenir de manière rapide, reproductible et quantitative une grande variété d'hétérocycles à cinq membres ; la plus connue des réactions de Huisgen est celle entre un alcyne terminal et un azide générant un mélange de deux triazoles : les isomères disubstitués 1,4 et 1,5 ; la découverte en 2002 des catalyseurs au

cuivre de degré d'oxydation (I) a permis une réaction régiosélective qui génère exclusivement le composé disubstitué 1,4 et diminue considérablement les temps et les températures de réaction, d'autant plus si la réaction est réalisée au micro onde. (Schéma 5) [6].

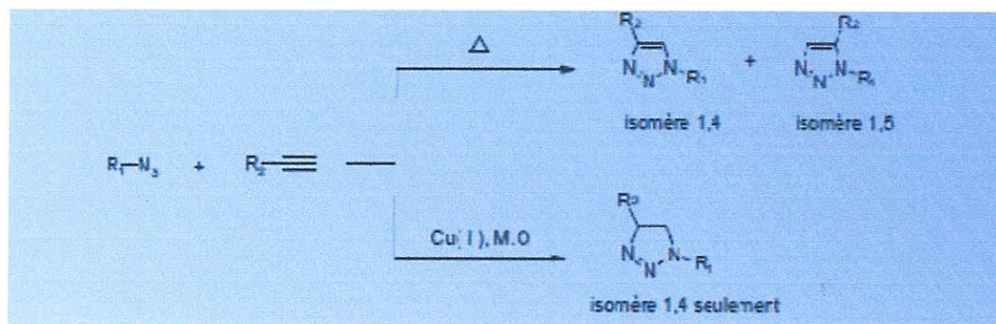


Schéma 5 : La réaction de Huisgen entre un alcyne terminal et un azide générant un mélange d'isomères.

I.4 Application de la cycloaddition de Huisgen :

Les applications de la cycloaddition 1,3 dipolaire sont très nombreuses plus particulièrement dans le domaine biologique et biomédical. L'intérêt majeur de la "Click-Chemistry" est ici de pouvoir synthétiser des molécules mimes qui peuvent par exemple servir d'inhibiteurs ou d'analogues de molécules à intérêt biologique [7].

I.4.1. Développement d'inhibiteurs de l'HIV protéase :

L'HIV protéase est responsable des dernières étapes de la maturation du virus de l'immuno-déficience humaine (HIV). Un possible axe de recherche d'un traitement contre le SIDA peut passer par le développement d'inhibiteurs de cet enzyme. Le groupe de recherche dirigé par Wong a synthétisé une cinquantaine de ces espèces à l'aide de deux molécules possédant une fonction azoture (2 & 3) (Schéma 6) [7].

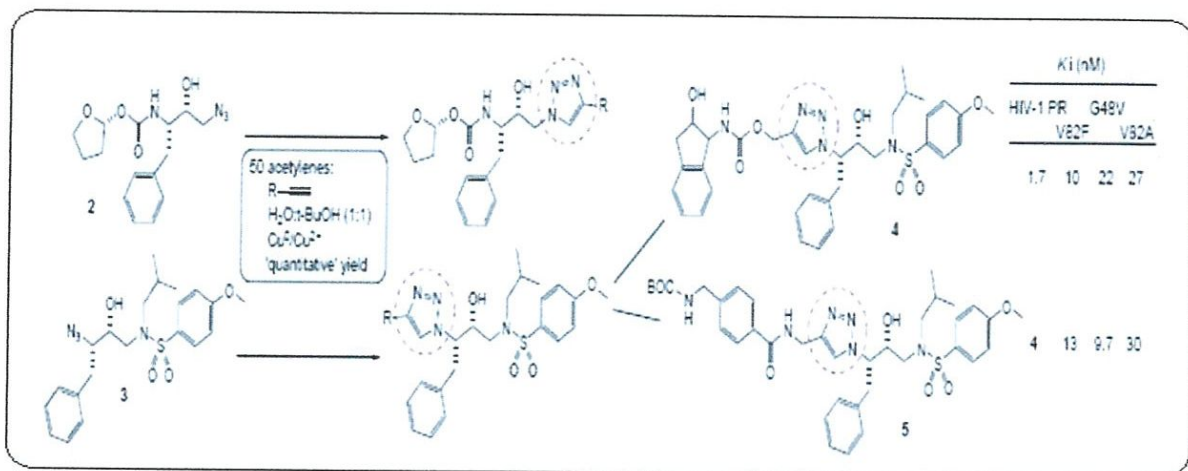


Schéma 6 : Synthèse et activités de triazoles inhibiteurs de l'HIVprotéase.

I.4.2. Synthèse d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AchE) :

L'acétylcholinestérase est une enzyme dont la fonction est de dégrader la liaison ester entre l'acétylcholine et les récepteurs cholinergiques au sein d'une synapse chimique permettant le phénomène de décontraction. Ses inhibiteurs sont utilisés dans l'étude de son rôle au cours de la neurotransmission. La cycloaddition 1,3 dipolaire non catalysée au cuivre a été choisie pour cette étude en raison de ses qualités : temps de réaction extrêmement long à température ambiante et réactifs bio-orthogonaux (Schéma 7) [8].

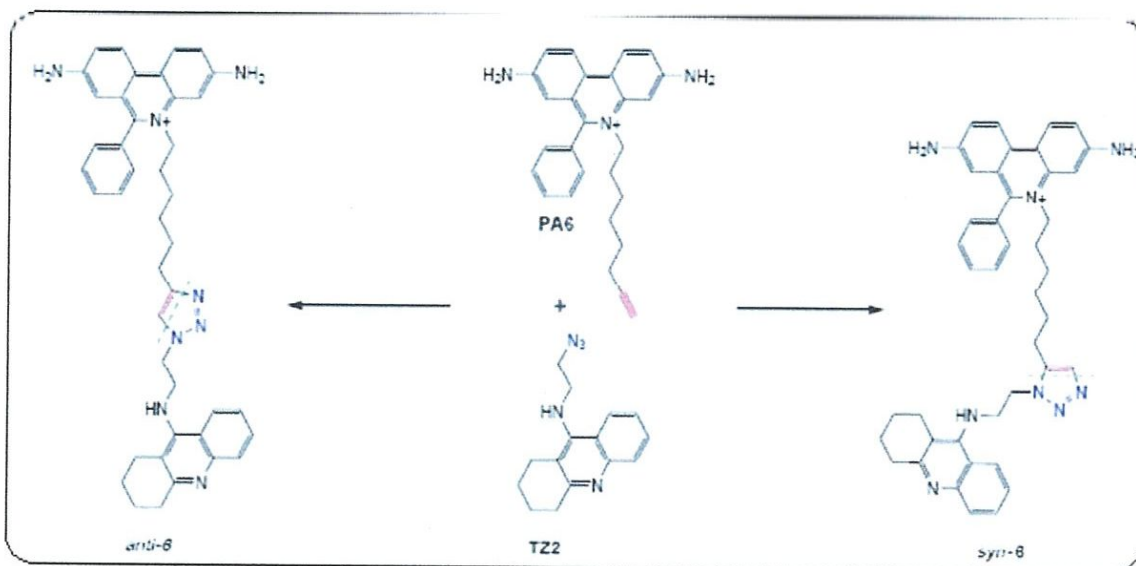


Schéma 7: Synthèse de deux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

I.5 Mécanisme réactionnel de la CuAAC :

À l'origine, la cycloaddition 1,3-dipolaire était une méthode unissant deux réactifs insaturés pour conduire à une grande variété d'hétérocycles à 5 ou 6 atomes. Dans le cas d'un azide et d'un alcyne vrai, la cycloaddition conduit à un triazole disubstitué. Cette réaction relativement lente, nécessite des conditions de températures élevées et conduit généralement au mélange d'isomères triazoliques 1,4- et 1,5-disubstitués dans les proportions 1:1 (**Schéma 8**) [9].

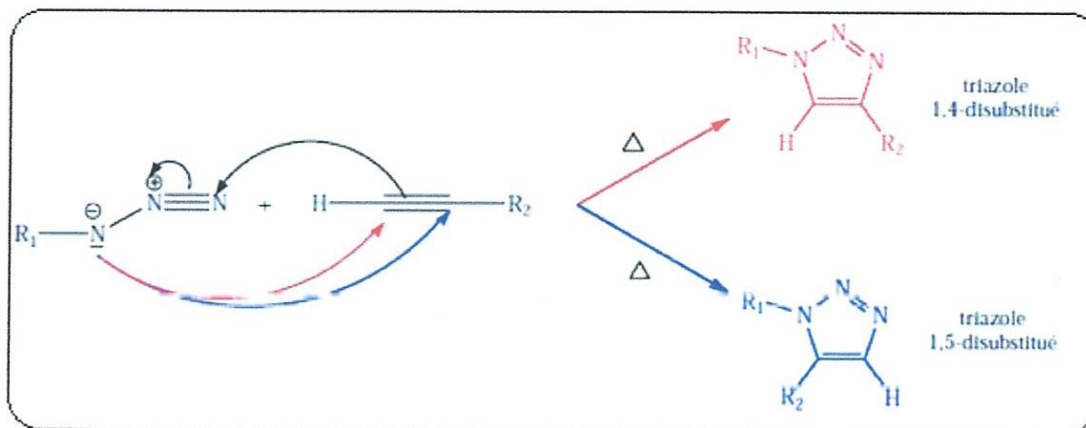


Schéma 8 : Réaction classique de cycloaddition, par voie thermique.

Après de nombreux efforts pour contrôler cette régiosélectivité en faveur de l'isomère 1,4-disubstitué [10]. Les auteurs ont proposés le cuivre(I) comme catalyseur de la cycloaddition entre un azide et un alcyne vrais. L'utilisation de ce catalyseur a donné uniquement le triazole 1,4-disubstitué, permettant également de s'affranchir du chauffage de la réaction. Le **Schéma 8** décrit le mécanisme proposé par Himo de cette cycloaddition catalysée par le Cu(I) [11].

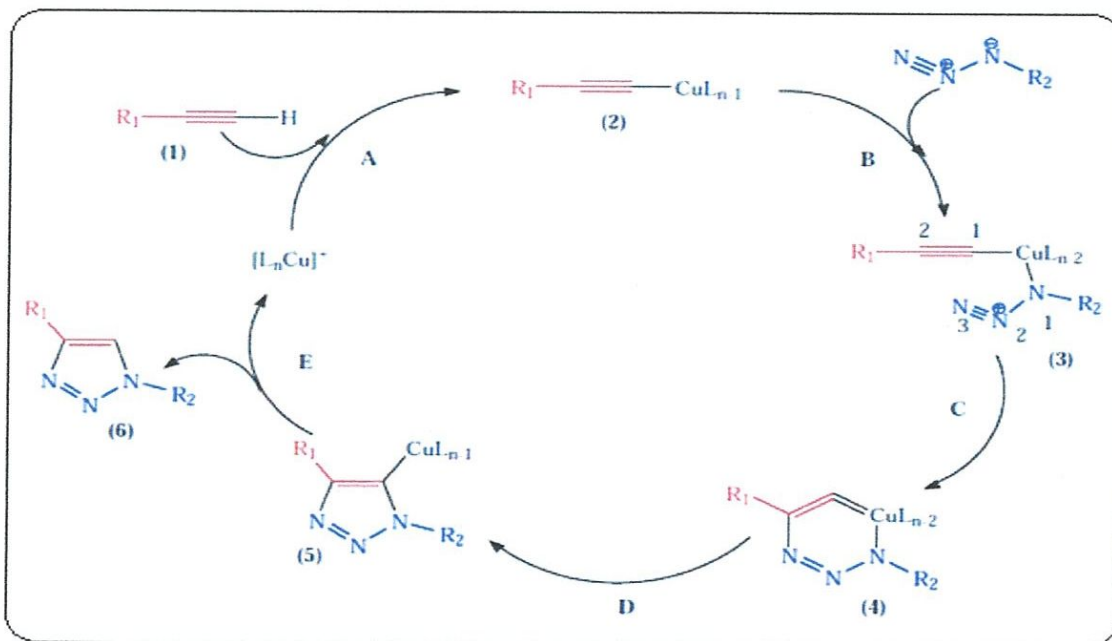
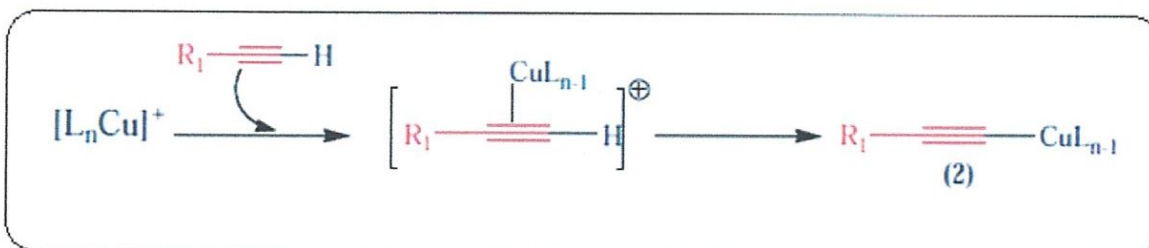


Schéma 9 : Mécanisme de 1,3-cycloaddition catalysée par le Cu(I), d'après Himo [11].

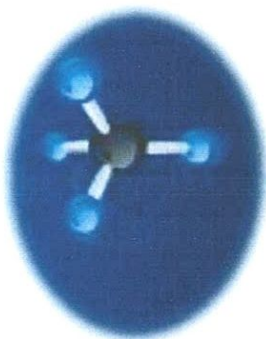
Le mécanisme comprend cinq étapes:

- **Étape A :** L'alkyne (1) forme un complexe avec le cuivre nommé "Cu-acétylure" (2) de la manière suivante:



Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre afin de permettre une compétition avec la fixation de l'azide.

- **Étape B :** L'atome de cuivre active la fonction azide, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire (3).
- **Étape C :** Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone-2 de l'acétylide sur l'azote-3 de l'azide pour donner le métallacycle à 6 chaînons (4), avec le cuivre au degré d'oxydation III.
- **Étape D :** La contraction du métallacycle (4) conduit au dérivé cuivre-triazole (5).
- **Étape E :** Enfin, la protonation du dérivé cuivre-triazole permet d'isoler le composé triazolé 1,4-disubstitué (6) souhaité et de régénérer le catalyseur cuivre.



Chapitre II :

**Synthèse des ligands
polyazotés**

II.1.1 Exemple du Concept « Click to Chélate » :

Le concept Click to chelate a été utilisé comme stratégie de synthèse pour la préparation de nouveaux ligands poly azotés. L'intérêt de cette réaction entre un azoture et un dérivé acétylénique conduit régiospécifiquement à des 1, 2,3-triazoles 1,4-disubstitués, les conditions opératoires douces permettent d'utiliser des azotures et/ou composés acétyléniques diversement fonctionnalisés, et que le cycle triazole peut participer à la complexation de différents ions métalliques [14].

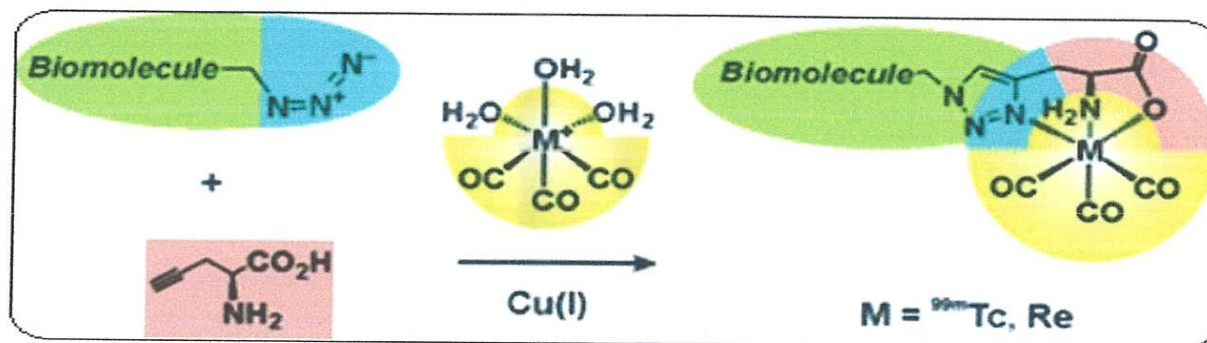


Schéma 11 : Exemple du Concept « Click to Chelate ».

II.2 Stratégie de Synthèse du chélate bi-fonctionnel (Approche BFCA) :

La recherche de nouvelles stratégies efficaces pour la synthèse des agents de chélation bi-fonctionnels, et leur incorporation dans des biomolécules, a regain un intérêt considérable. En effet, leur préparation implique des synthèses multi étapes, et leur incorporation dans des biomolécules est souvent entravée par une activité hétérospécifique ou interactions non spécifiques en présence d'autres groupes fonctionnels [15,16].

Pour remédier à ce problème, on a recours souvent à l'approche BFCA (Schéma 12). Cette stratégie permet d'incorporer le métal dans la dernière étape de la synthèse.

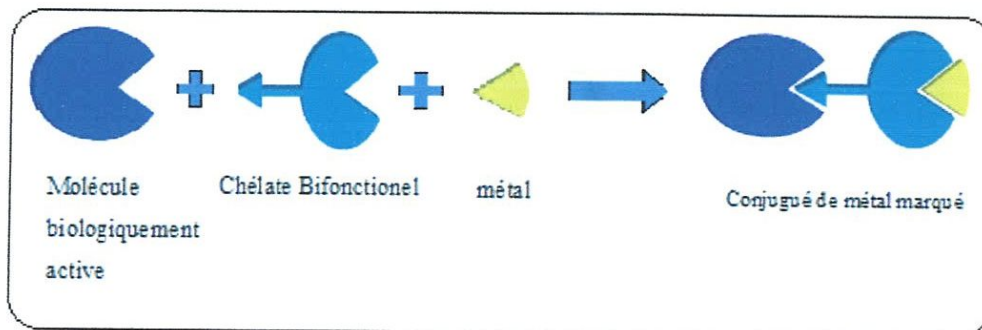


Schéma 12 : Représentation schématique d'un Chélate bi-fonctionnel.

II.3 Ligands bidentés et tridentés :

Plusieurs ligands (Schéma 13) ont été décrits. [14].

Ces molécules peuvent complexer des coeurs tricarbonylés et sont de type bidentés (molécules possédant deux sites d'accroche du métal, molécule 3) ou tridentés (molécules possédant trois sites d'accroche du métal, molécule 1 et 2), les molécules tridentés étant plus stables que les bidentés. [14].

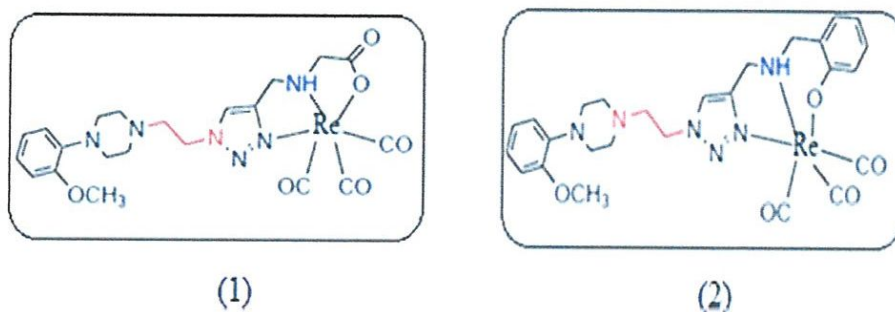


Schéma 13 : Le complexe du rhénium tricarbonylé avec du ligand tridenté.

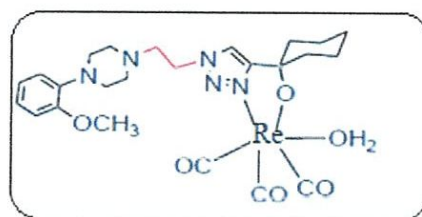


Schéma 14 : Le complexe du rhénium tricarbonylé avec du ligand bidenté.

II.3.1 Synthèse d'un ligand triazole tridenté :

A titre d'exemple, dans le schéma ci-dessous la synthèse d'un ligand triazole tridenté a été décrite en deux étapes successives (**Schéma 15**).

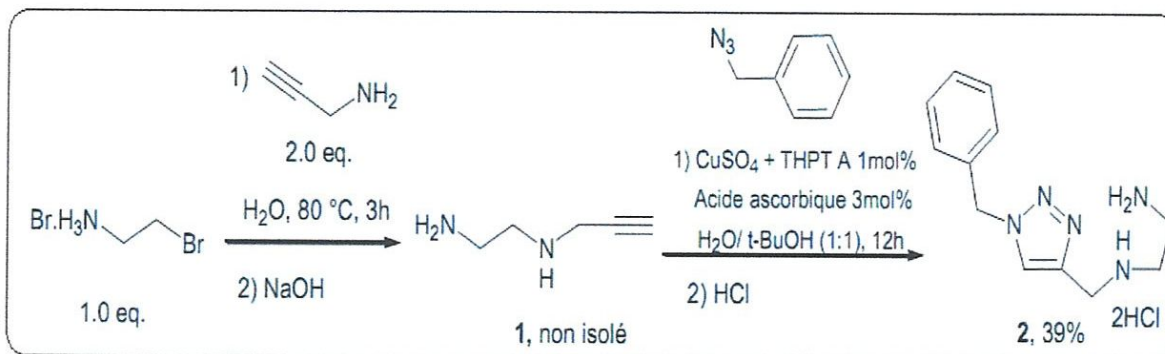


Schéma 15: Les étapes successives pour la synthèse du ligand 1, 2,3-triazole tridenté.

La première étape consiste en la substitution du brome de la 2-bromoéthylamine par la propargylamine commerciale dans l'eau à 80°C. Malgré de nombreux essais les auteurs n'ont pas pu isoler le produit (1) pur du milieu réactionnel. En effet, ce composé se décompose rapidement en présence d'air. Par ailleurs, de nombreux produits indéterminés sont analysés par RMN du proton. La formation d'un chlorhydrate s'est également révélée inefficace, un mélange étant toujours observé par RMN- H^1 . Enfin, il a été possible d'obtenir un sel qui se précipite en milieu aqueux et hydroalcoolique en additionnant de l'acide oxalique sur la diamine (1). Malheureusement, le composé obtenu est totalement insoluble dans tous les solvants classiques de RMN, ce qui a empêché son analyse.

Suite à ces problèmes, les auteurs ont optés pour l'utilisation du CuAAC (cycloaddition catalysée par le cuivre (I)) du composé (1). Ce produit est directement issu du brut réactionnel après élimination de l'excès de propargylamine sous pression réduite.

La réaction de cycloaddition entre la diamine propargylique (1) et l'azoture de benzyle se déroule dans les conditions déjà présentées. Le triazole (2) est alors isolé du mélange réactionnel sous forme de chlorhydrate par filtration. Cependant la présence d'impuretés nous a amené à pratiquer une recristallisation dans l'éthanol pour obtenir le produit (2) pur. Le rendement global sur deux étapes n'est que de 39 % (néanmoins ceci représente 62 % par étape) [17].

II.3.2 Synthèse d'un ligand triazole bidenté :

La synthèse d'un ligand triazole bidenté a été décrite en deux étapes successives (Schéma16).

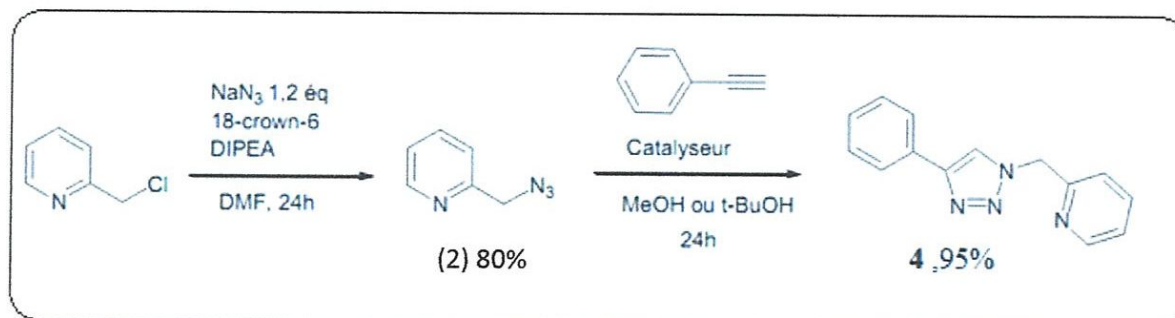
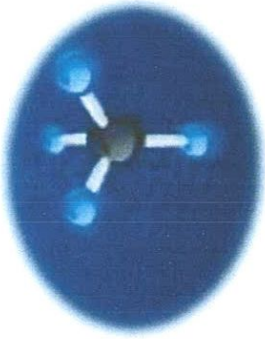


Schéma 16 : Les étapes successives pour la synthèse du ligand bidenté triazole-pyridine inversé.

La première étape consiste en la substitution de la 2-chlorométhylpyridine avec l'azoture de sodium dans l'eau à reflux pendant 2 jours. Le produit est isolé par extraction et nécessite une étape de purification par chromatographie, le rendement final est de 54 %. Dans ce cas, les auteurs ont préférés une méthode dans laquelle la substitution est réalisée dans le DMF en présence d'éther couronne (18-crown-6) et de la base de Hünig [18], (diisopropyléthylaminic : DIPEA ; (Schéma 16).

Le produit est alors isolé par extraction avec un rendement de 80 % et ne nécessite pas d'étape de purification supplémentaire. Pour la deuxième étape l'équipe de Zhu a rapporté la synthèse du ligand triazole 3,4 catalysée par différentes sources de cuivre(II) (CuCl_2 , CuSO_4 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$) dans différents solvants alcooliques (MeOH, EtOH, tert-BuOH) [18].

La méthode optimale nécessite 5 mol % d'acétate de cuivre(II) dans le tert-butanol. Le produit (4) est alors isolé par simple extraction avec un rendement supérieur à 95%. La réaction de cycloaddition a été réalisé dans les conditions optimales, et également en présence du catalyseur [$\text{CuCl}(\text{SIMes})$ (4,7 dichloro-1,10-phénanthroline)] dans le méthanol.



Chapitre III :

Les complexes de rhénium tricarbonyl

III.1 La chimie du rhénium :

III.1.1 Découverte :

Le rhénium (prédit par Mendeleïev sous le nom dwimanganèse) a été détecté pour la première fois par Noddack, Tacke et Berg en 1925 dans les spectres de rayons X de certains concentrés minéraux. Ce fut le dernier des éléments stables à être découvert. Il se trouve à l'état naturel sous deux formes isotopiques stables : ^{185}Re (37,4 %) et ^{187}Re (62,6%).

C'est un des éléments les moins abondants dans la croûte terrestre, et dans le système solaire.

Ainsi, il n'y a nulle part de concentrations assez élevées pour permettre une extraction économique du rhénium. La seule source de rhénium commerciale est un sous-produit de l'industrie du molybdène. L'heptoxyde de dirhénium Re_2O_7 volatil se dégage dans les gaz effluents et peut être récupéré en solution aqueuse lors de la combustion de la molybdénite à l'air pour former le trioxyde de molybdène. Le rhénium est alors isolé par adsorption sélective sous forme de perrhénate ReO_4^- et éventuellement précipité sous forme de NH_4ReO_4 ou de Re_7S_7 [1].

III.1.2 Propriétés Physico-Chimiques :

Le rhénium, de configuration électronique $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^5 6s^2$, appartient, tout comme le manganèse et le technétium, à la colonne VII_b de la classification périodique. Les rayons ioniques et atomiques du rhénium et du technétium sont très voisins par suite de la contraction des lanthanides (remplissage des couches 4f).

Une propriété importante de la chimie du rhénium est l'existence d'un grand nombre de degrés d'oxydation (-III pour $\text{Re}(\text{CO})_4$ III+ à +VII pour ReO_4^-), facilement accessibles et pouvant s'interchanger dans des conditions douces. Les degrés d'oxydation les plus faibles (-III à +I) concernent principalement des complexes organométalliques carbonylés, souvent polynucléaires.

Les composés du rhénium +II sont, eux, rares et instables. Parmi les degrés d'oxydation +III à +VII, le degré d'oxydation le plus accessible est le degré +VII, dominé par la grande stabilité de l'anion perrhénate en milieu aqueux [19].

C'est ainsi que la chimie du rhénium s'est développée principalement à partir des précurseurs $\text{NH}_4[\text{ReO}_4]$, $\text{K}[\text{ReO}_4]$ et Re_2O_7 (stable en milieu non-aqueux) commerciaux. Au contraire, le Re (VI) est instable et se dismute en Re (VII) et Re (IV). La tendance à former des liaisons multiples avec l'oxygène et l'azote reste forte de +VII à +V puis disparaît pour +IV. Les liaisons Re-Re apparaissent pour les composés de Re (IV) et deviennent importantes au degré +III. Un très nombre de complexes de rhénium (V) sont décrits dans la littérature

Pour les complexes du Re (I) sont des ligands fortement π -accepteurs (carbonyl, cyclopentadiényl, arène), doués d'une stabilité importante [1].

III.2 Les Complexes de rhénium tricarbonyl :

Le nombre des complexes de rhénium (I) tricarbonyl s'est développé intensivement dans la dernière décennie, faisant du fragment fac-Re(CO)₃ parmi les plus répondus des complexes de rhénium tricarbonyl .

Le nombre important des composés de forme fac- [Re I (Co)₃L₃]_z résulte du de grand intérêt dans la compréhension des processus photophysical fondamentaux, et a trouvé une certaine application biologique [20].

En plus, ce type de complexes a été utilisé avec succès dans l'investigation de nouveaux radiopharmaceutiques.

A titre d'exemple, dans les systèmes de transferts d'électrons photo-induits utilisant des complexes de rhénium, le complexe employé est un complexe de type tricarbonyl diimine de rhénium (Schéma 17). Cette structure possède une forte bande d'absorption dans l'UV-visible, localisée dans le bleu. Cependant, ce complexe ne peut pas collecter une importante quantité de lumière comparé au Ru(bpy)₃²⁺, mais sa durée de vie d'excitation est très longue. Les carbonyles présents sur ce complexe permettent de stabiliser l'état oxydé +I de ce complexe, en raison des effets de rétro-donation π [21].

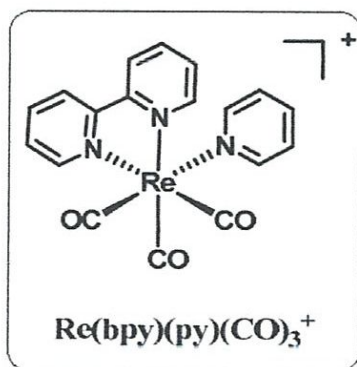


Schéma 17: Complexe tricarbonyl diimine de rhénium. bpy = 2,2'-bipyridine, py = pyridine.

III.3 Aspect structural des complexes du rhénium (I) tricarbonyl :

Les changements de la fréquence de vibration, ν (CO) des bandes peuvent être corrélée à la structure de l'état excité dans le MLCT (Metal to ligand charge transfer). Dans la structure du complexes tricarbonyl, les coordonnées peuvent être définies de telle sorte que l'axe des ordonnées (axial) de position correspond au vecteur de déplacement par étirement de la liaison CO (1) et l'axe x passe de position (équatorial) par l'intermédiaire à la fois du ligand

Dans certaines molécules, la connaissance de la formule moléculaire est insuffisante pour vérifier la règle des 18 électrons, il est nécessaire d'avoir des informations complémentaires, relatives à la structure par exemple.

A première vue, le composé $\pi\text{-C}_5\text{H}_5\text{Re}(\text{CO})_2\text{C}_5\text{H}_6$ semble désobéir à la règle des 18 électrons [$\text{Re} = 7$, $\pi\text{-C}_5\text{H}_5 = 5$, $(\text{CO})_2 = 4$, C_5H_6 (comme diène) = 4] et possède un total de 20 électrons. On sait toutefois que ce composé est facilement réduit par une molécule d'hydrogène, pour donner le composé cyclopentadiénique (2). Ceci permet de penser que, seule une des doubles liaisons du ligand cyclopentadiène est liée au rhénium et que le composé a la structure (1), il possède donc 18 électrons.

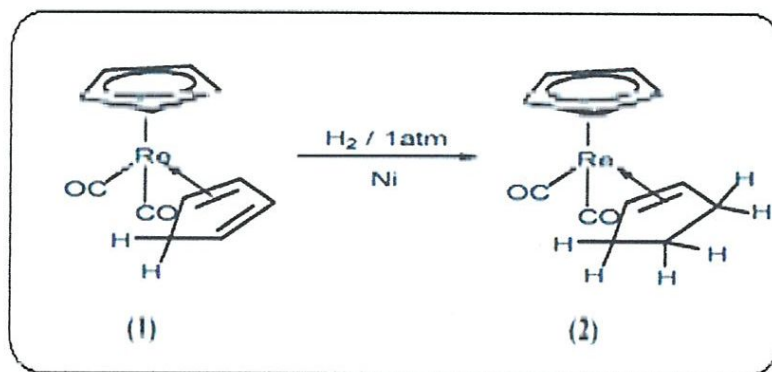


Schéma 19: Règles des 18 électrons.

III.4.1 Stabilité des complexes de rhénium tricarbonyl :

Le complexe de Rhénium(I) tricarbonyl est diamagnétique et mononucléaire ; accomplissent la règle de 18 électrons avec le d_6 et les ligands des carbonyles faciaux combinés.

Le noyau en métal $\text{Re}(\text{I})$ favorise un environnement octaédrique. A cet effet, le système de ligand occupant les trois sites restants de coordination et particulièrement dans ces conditions stériques pourraient entraîner une certaine déformation de la géométrie octaédrique générale.

L'oxyde de carbone est connu pour être un ligand. Ces propriétés σ -donneuses et π -acceptrice sont importantes pour la stabilisation des complexes de rhénium dans l'état d'oxydation le plus bas (+ I). Les orbitales ($\pi^*\text{-CO}$) inoccupés se recouvrent avec les orbitales- d du métal. Ce recouvrement, génèrent une orbitale énergétiquement plus importante et d'une orbitale anti liante inoccupé qui possède également une énergie plus grande.

Les orbitales moléculaires carbonylés remplies possèdent un certain caractère (π^*) menant à la délocalisation de la densité d'électrons à partir du centre du métal au ligand.

Ce phénomène est nommé la rétrodonation (backbonding, schéma 20). Cette situation de retrodonation- π a deux effets :

- 1) La stabilité du composé est augmentée, puisque les orbitales moléculaires sont inférieures en l'énergie par rapport aux orbitales-d (remplies) du métal parent.
- 2) La délocalisation de la densité électronique du métal vers les orbitales - π^* du CO ce entraîne une diminution de l'ordre de grandeur de la liaison. Ce ci, se traduit par une longueur de liaison de CO (1,12 - 1,18 Å) plus grandes comparée à la liaison CO libre (1,128 Å) [25].

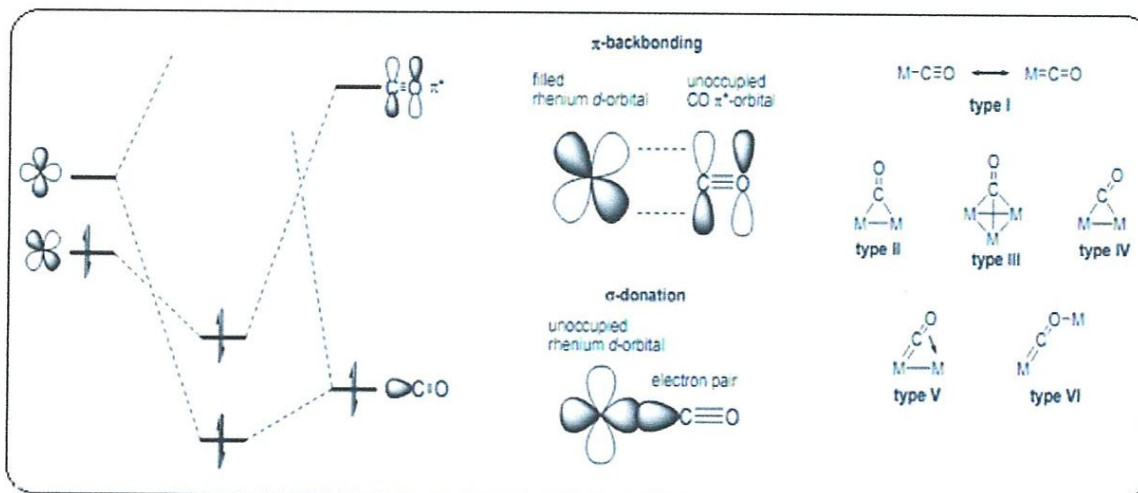


Schéma 20:

- Gauches : les Orbitales CO impliquées aux complexes de métaux de transition.
- Milieu : Interactions orbitales impliquées en deux modes : σ -donation et π -backbonding.
- Droites : Types de complexes communs de carbonyle métallique ; le type I décrit la coordination qui est observée dans complexes $\text{Re}(\text{CO})_3$.

III.5 Méthodes de synthèse :

Le Schéma (21) montre un exemple d'une synthèse générale des composés à base de complexes de rhénium tricarbonyl. Ce types de composés organométalliques sont en accord avec les combinaisons diverses des ligands auxiliaires, qui diffèrent dans le denticité et influencent la charge globale du complexe en résultant [19].

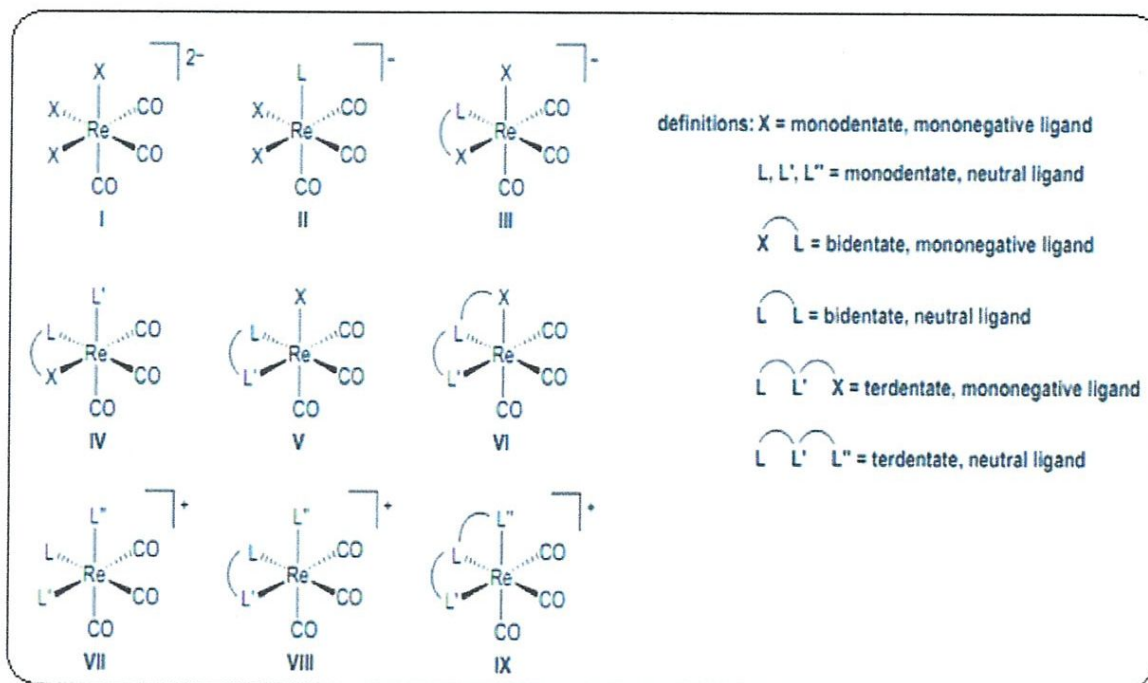


Schéma 21: Synthèse des composés généraux de rhénium tricarbonyl du type $\text{Fac-}[\text{Re I}(\text{CO})_3\text{L}_3]^z$.

III.5.1 Exemple (1): Préparation des complexes $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{dppz})(\text{py}'\text{-OR})]^+$:

La stratégie synthétique utilisée pour la préparation de $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{dppz})(\text{py}'\text{-OR})]^+$ (dppz : di-pyrido[3,2-a:2',3'-c]phenazine et py' :pyridin-4-yl), a été basée sur la méthodologie à haut rendement et fortement extensible de Stoëllner [26]. La synthèse est décrite dans le Schéma(22). La première étape implique la substitution de 1,10 phenanthroline-5,6-dione par deux ligands de carbonyle $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}$.

En raison de l'effet trans, l'addition du ligand bidenté a comme conséquence la génération du stéréoisomère seulement facial. Après la purification du produit par la chromatographie de silicagel, la formation du dppz est effectuée par condensation d'ortho-phénylène-diamine avec le dione. Le produit voulu est formé par la substitution du ligand Cl pour la pyridine ou un dérivé de pyridine en présence d'AgPF₆, si la pyridine est le ligand fonctionnalisé avec un groupe hydrophile tel que le carboxylate.

Un certain nombre de ligands, légèrement différent de la pyridine et de ces dérivés, peuvent combler les sites de coordination. De telles stratégies ont été employées pour augmenter les propriétés photo physique des complexes de Re tricarbonyl [27,28].

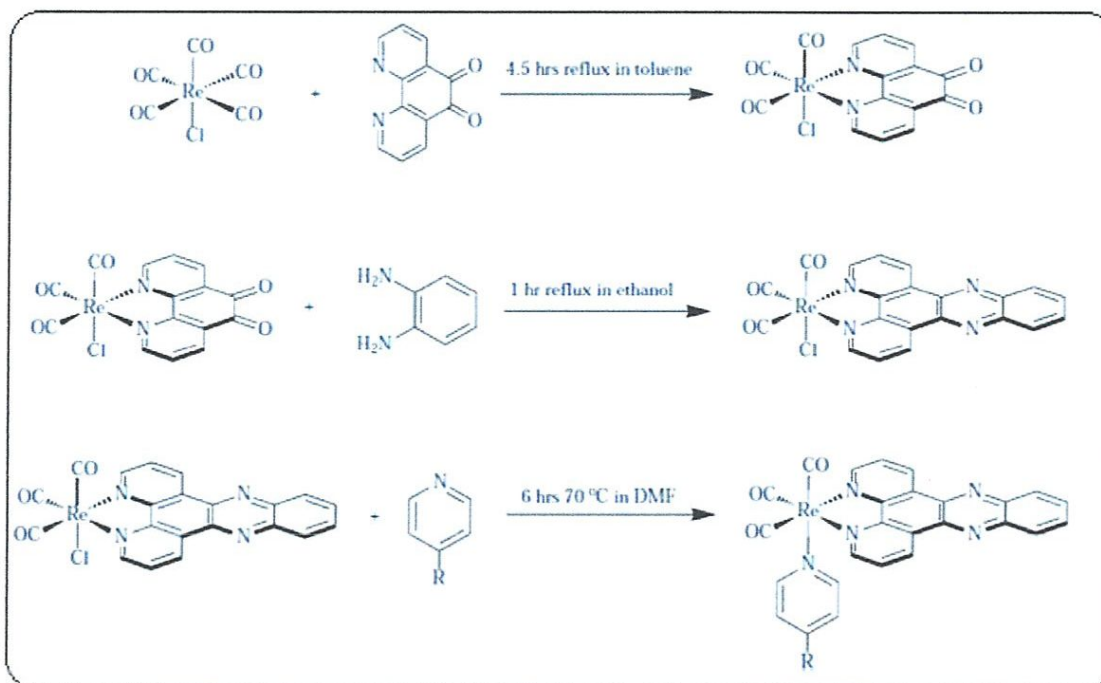


Schéma 22 : Synthèse de $[Re(CO)_3(dppz)(py'')]^+$.

III.5.2 Exemple (2) : Préparation des complexes de rhénium pyridyltriazole :

Afin de réduire au minimum l'interférence stérique entre le centre de chélation métallique et la molécule biologiquement active, un pont éthylène a été utilisé comme bras espaceur. Ainsi, le ligand l'azido (1), est préparé par une synthèse en trois étapes, à partir du chlorhydrate commercial de la 2-méthoxy-phenyl pipérazine. Le composé (1) subit la réaction de Chimie Click avec l'éthynylpyridine (2) pour accéder à un dérivé de pyridyl triazol « pyta » contenant le pharmacophore issu la pipérazine (2-méthoxyphenyl)) [30].

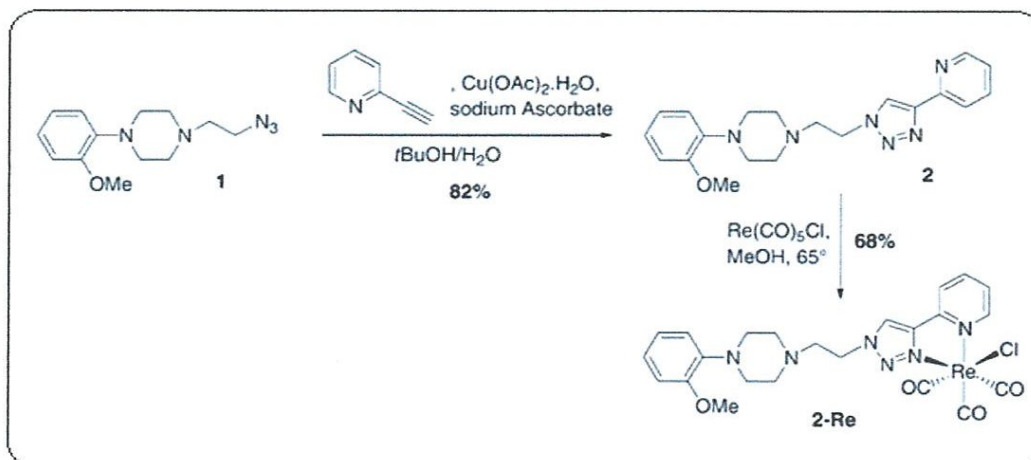


Schéma 23 : Synthèse de complexe de rhenium pyridyltriazole.

III.6 Méthodes de caractérisation des complexes de rhénium

tricarbonyl :

III.6.1 Spectroscopie infrarouge (IR) :

Les complexes du rhénium tricarbonyl avec la configuration générale suivante : $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{L})\text{X}]$ possède une symétrie C_s , avec trois bandes actifs en infrarouges $[A'(1) + A'(2) + A'']$ schéma (25) ;[31,32]. Les bandes de vibrations $\nu_{(\text{CO})}$ sont assignées respectivement à $A'(1)$, $A'(2)$ et A'' [33].

Le spectre d'IR du $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\text{bpy})]$ par exemple (Schéma 24) est bien élucidé. On constate trois bandes carbonyle qui apparaissent à 2020, 1918 et 1893 cm^{-1} . Ce profil correspond à trois carbonyles avec une disposition d'isomère d'arrangement facial schéma 23.

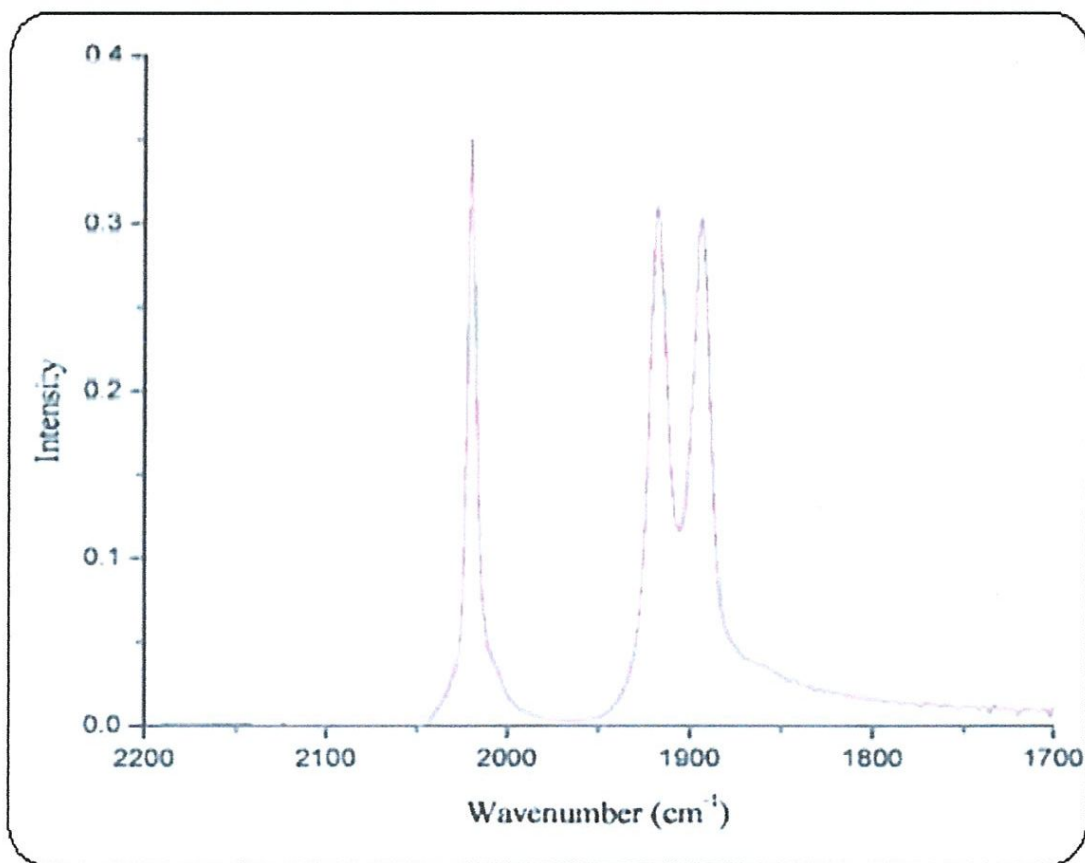


Figure 1: Spectre d'infrarouge de $[\text{Re}(\text{Co})_3\text{Cl}(\text{bpy})]$ dans THF à 298 K.

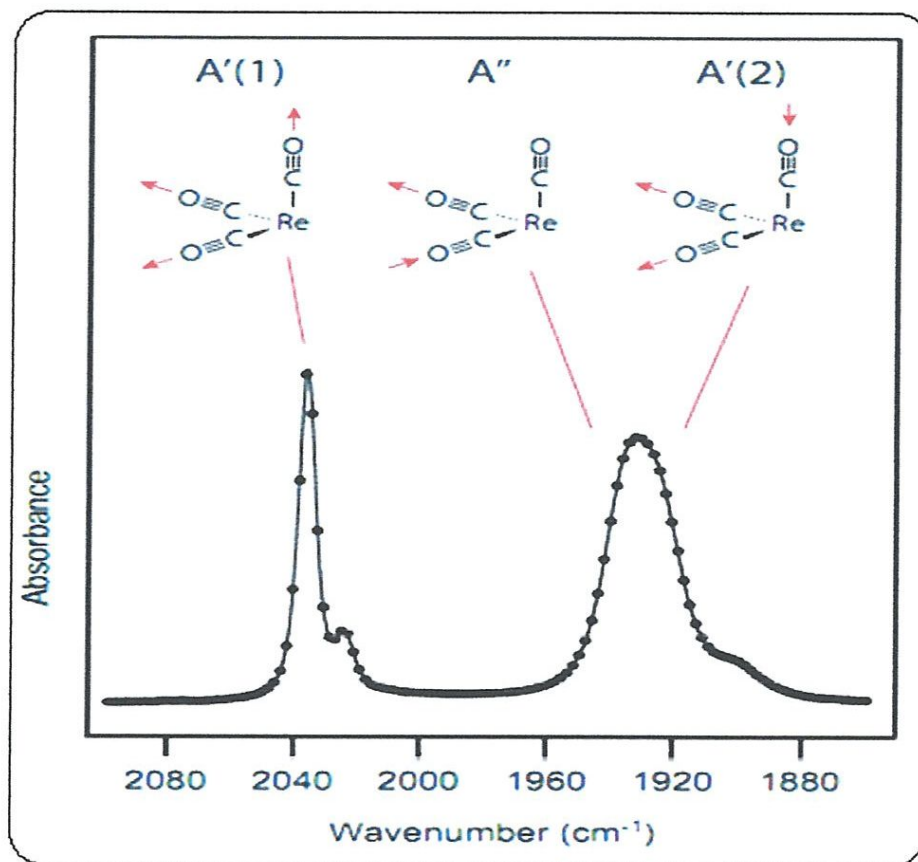


Figure 2: Spectre d'infrarouge des bandes de vibration $\nu(\text{CO})$ de $[A'(1) + A'(2) + A'']$.

III.6.2 Spectroscopie d'absorption UV-visible :

Les spectres d'absorption UV-visible des complexes de rhénium tricarbonyl montrent un nombre important de bandes d'absorption.

A titre d'indications le spectre d'absorption du complexe $\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\text{bpy})$ (voir le schéma 26) se caractérise par une bande à 295 nanomètre (haute énergie) dans le spectre d'absorption du complexe $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\text{bpy})]$. Cette bande est associée au motif bipyridyl qui correspond à une transition $(\pi - \pi^*)$ [35-36].

La bande large observée à 390 nm est attribuée à la transition $[\text{Re} \rightarrow \pi^*(\text{bpy})]$. La bande d'absorption pour des complexes de tricarbonyl de rhénium se décale vers l'énergie inférieure avec la polarité du solvant décroissante due à un solvatochromisme caractéristique [37].

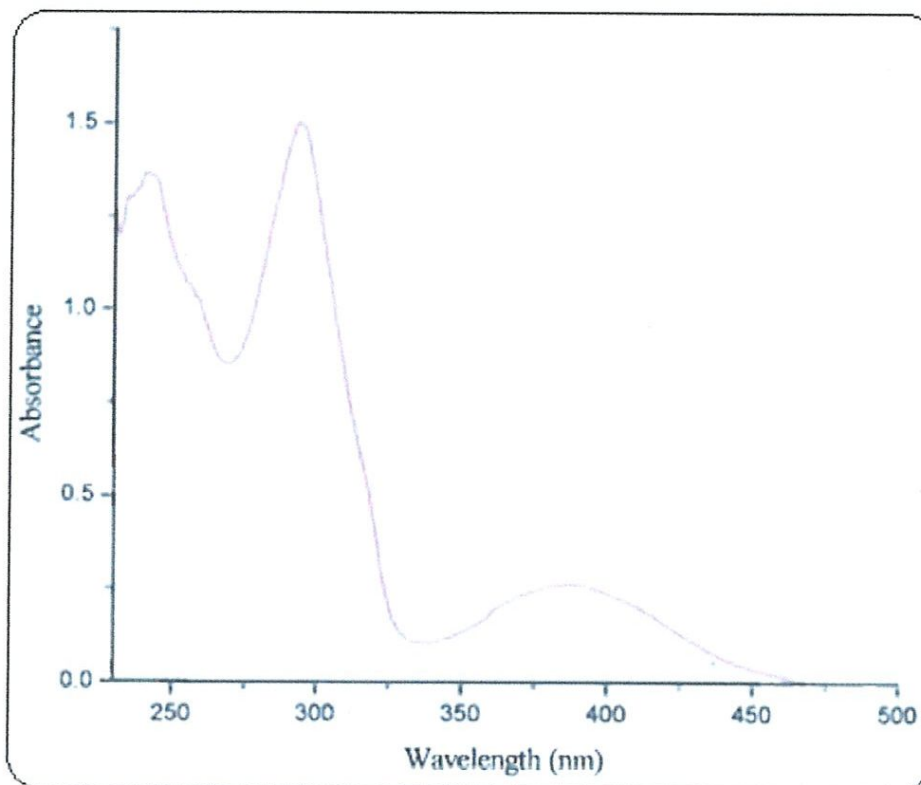


Figure 3: Spectre d'absorption d'UV-vis de $[Re(CO)_3Cl(bpy)]$ dans le dichlorométhane à 298°K.

III.6.3 Spectroscopie de diffraction des rayons X :

La diffraction des rayons X est la méthode la plus efficace pour résoudre les structures des différents complexes de rhénium tricarbonyl. Ainsi, on peut avoir des détails concernant la géométrie des complexes dans l'espace.

A titre d'exemple le composé 2 (**schéma 27**) a été caractérisé par la diffraction des rayons X. Le monocristal voulu est obtenu après évaporation lente dans une solution de dichlorométhane/méthanol.

Après enregistrement et traitement des données par des logiciels appropriés on obtient les caractéristiques structurales (angles, longueurs, et natures des liaisons). Ces détails géométriques sont comparés généralement à ceux observés pour leurs analogues [38].

Le composé 2 montre une disposition adoptée pour le N (5) et N (6) des atomes des cycles triazole et pyridine, respectivement, et un caractère azoïque de du cycle 1, 2,3 triazoles. (**Schéma 27**).

La distance entre le N=N du cycle du 1,2,3 triazoles étant plus court que le N-C et la N-N adjacente (N (4)=N (5)= 1.3133(15) Å, par contre N (5) – C (15) = 1.3633(15) Å.

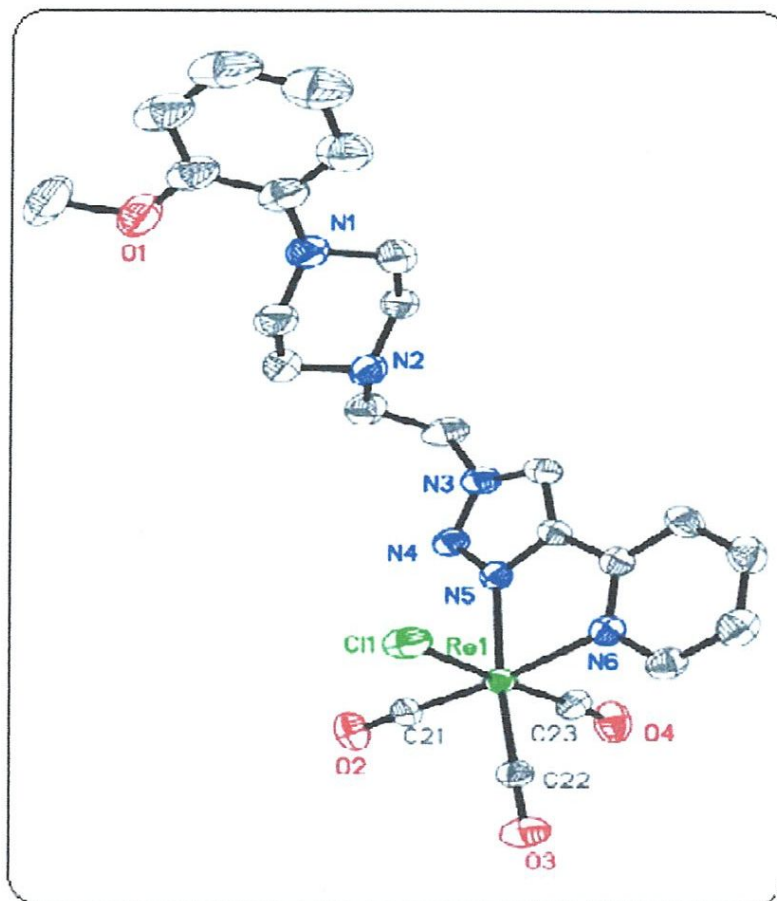
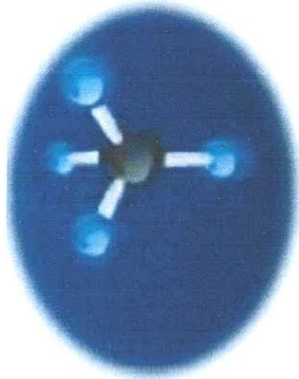


Schéma 24 : Structure moléculaire du composé 2-Re (ellipsoïdes dessinés au niveau de probabilité de 50%) ; des atomes d'hydrogène ont été omis pour la clarté [38].



Chapitre VI :

Résultats et Discussion

Comme décrit dans le chapitre deux, notre stratégie de synthèse s'appuie sur la Click Chemistry. Cette réaction se déroule entre un azoture et un acétylénique, Il est donc nécessaire de préparer à priori le synthon azide et le bloc acétylénique.

VI.1 Synthèse du synthon azide (1) :

L'accès au 1-azido-4-nitrobenzène composé (3) se fait en 2 étapes. La première étape consiste à l'addition de tétrafluoroborate au 4-nitroaniline (1). Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0°C et agité pendant 30 min, au fur et à mesure que se forme un précipité jaune volumineux. La deuxième étape est effectuée par la substitution du N_2BF_4 avec l'azoture de sodium, le milieu réactionnel est agité une heure à 0°C puis toute la nuit à température ambiante.

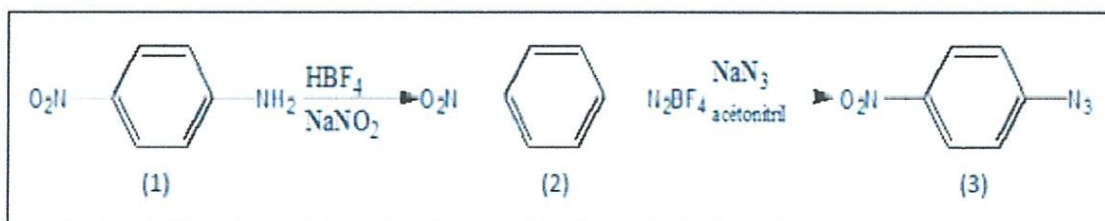


Schéma 25: Synthèse du 1-azido-4-nitrobenzène.

VI.2 Synthèse du bloc acétylénique (1) :

L'accès au 2((prop-2-ynylamine)méthyl)phénol (7) est réalisée en deux étapes. La première étape est effectuée par l'addition de la propargylamine (5) sur le salicylique aldéhyde composé (4). Ensuite la deuxième étape consiste à réduire la fonction imine du composé (6) en fonction amine.

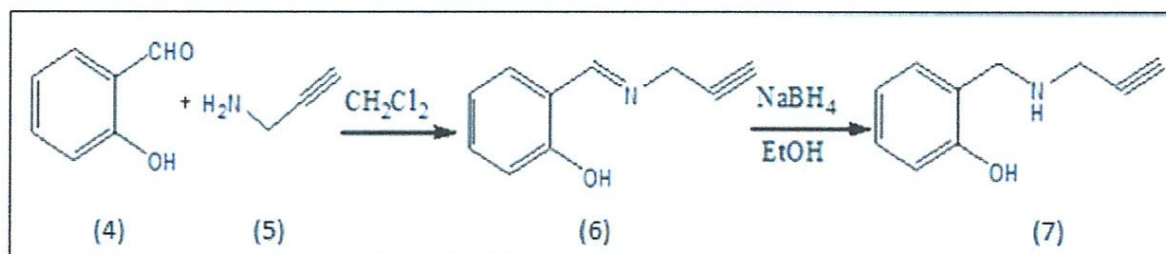


Schéma 26 : Synthèse du 2((prop-2-ynylamine)méthyl)phénol.

VI.3 Synthèse du 2-(((1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methylamino)methyl)phénol (ligand 1) :

Pour la synthèse du ligand (1) nous avons utilisé la réaction de cyclo addition entre le 1-azido-4-nitrobenzène composé (8) et le 2((prop-2-ynylamine)methyl)phenol composé (9) qui a été réalisé dans les conditions optimal et catalysé par le cuivre (Cu.I) dans le mélange tertibutanol/ eau à température ambiante.

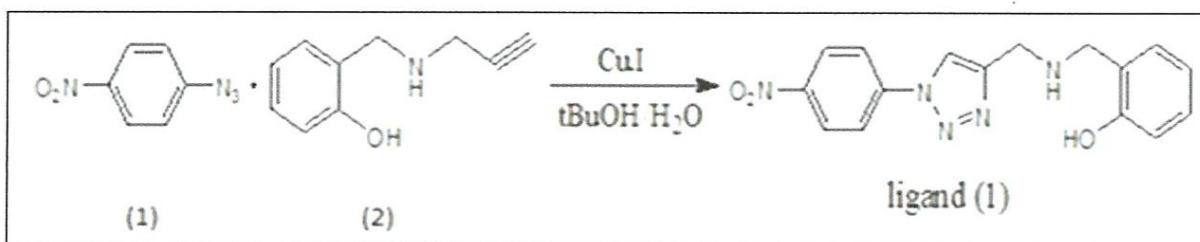


Schéma 27 : Synthèse du 2-(((1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methylamino)methyl)phénol (ligand 1).

VI.3.1 Spectrométrie Infrarouge du ligand (1) :

Deux domaines de nombre d'onde sont intéressants dans le spectre infrarouge du ligand (1) : La bande vers 3395 cm⁻¹ domaine de vibration de valence $\nu(\text{NH})$ de l'amine et 3000 cm⁻¹ domaine de vibration de valence $\nu(\text{OH})$.

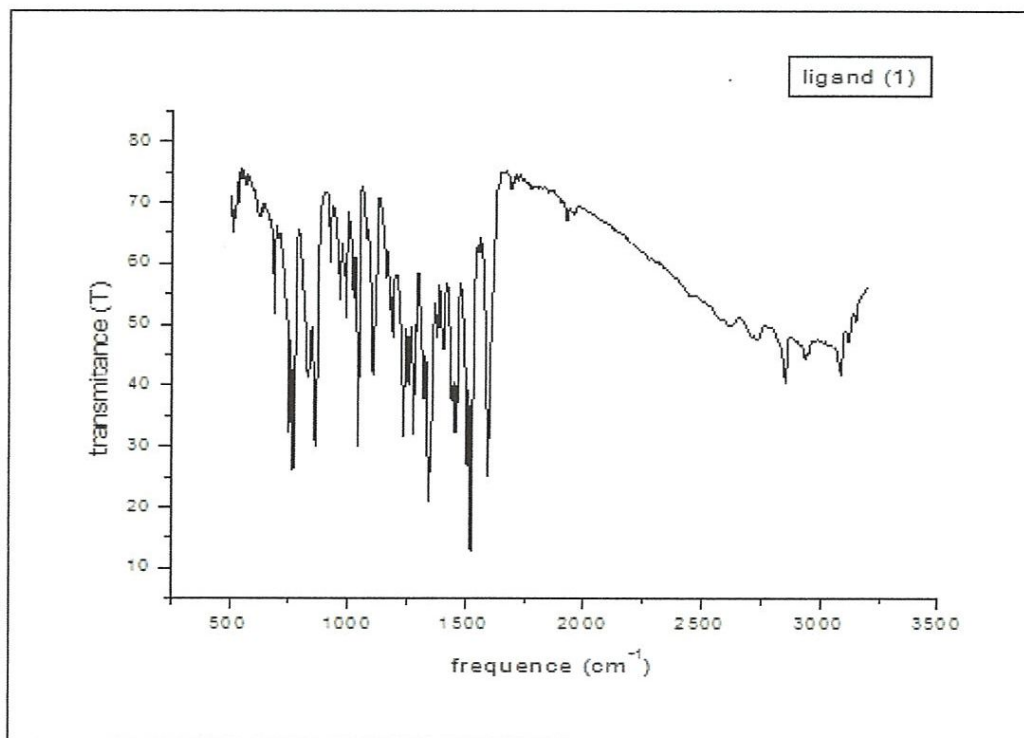


Figure 4: Spectre Infrarouge du ligand (1).

VI.3.2 Spectre UV-visible du ligand (1) :

Le spectre d'absorption d'UV-vis de ligand (1) se caractérise par une absorbance maximale à 281 nanomètre. Cette longueur d'onde est caractéristique des noyaux aromatiques.

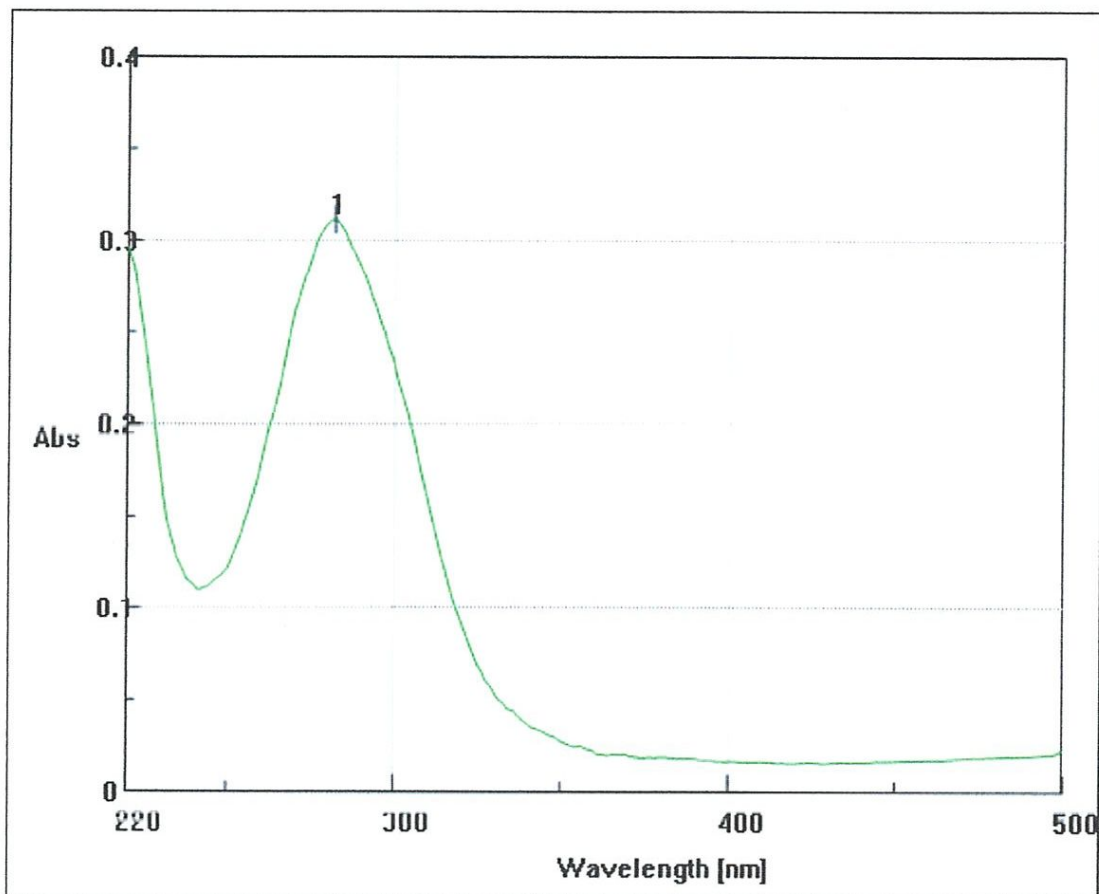


Figure 5 : Spectre d'absorption UV-visible d'une solution ($10^{-4}M$) du ligand (1) dans le méthanol à $T=25C^{\circ}$.

VI.4 Synthèse du complexe (1) :

Le complexe (1) a été obtenu en faisant réagir dans des proportions stœchiométrique le ligand (1) sur le sel de chlorure de pentacarbonyl de rhenium ($Re(CO)_5Cl$) dans le méthanol à $65C^{\circ}$ en présence de K_2CO_3 en excès, le mélange réactionnel est hétérogène au départ, au bout d'une trentaine de min la solution devient homogène et de couleur jaune, il est isolé par évaporation sous pression réduite. Après avoir isolé, le complexe (1) est caractérisé par deux méthodes spectrométriques : Infra-rouge et UV-visible.

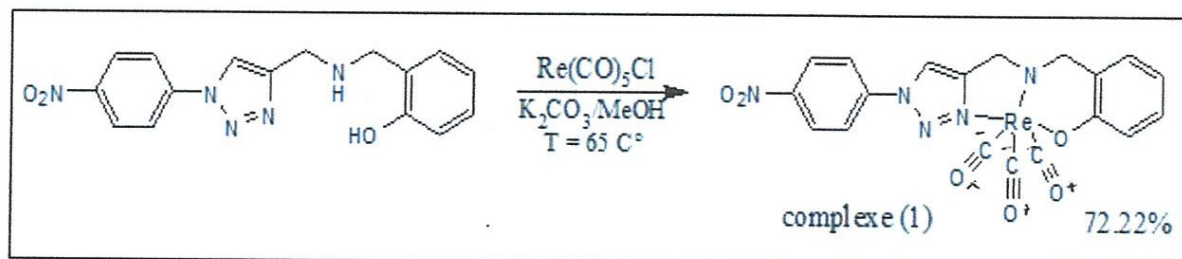


Schéma 28 : Synthèse du complexe (1).

VI.4.1 Spectrométrie Infrarouge du complexe (1) :

L'examen du spectre infrarouge du complexe (1), figure (6) montre trois vibrations remarquable et intense qui apparaissent dans l'intervalle de 1850 vers 2050 cm^{-1} . Ces signaux correspondent aux groupements triacarbonyle $\nu(\text{CO})$ lié au rhenium (I).

Par ailleurs, on observe l'absence de la bande de vibration $\nu(\text{NH})$ de l'amine qui apparaissait préalablement dans le spectre du ligand (1) figure (4) vers 3395 cm^{-1} sous forme d'une bande fine. L'autre fait marquant est la disparition de la bande de vibration $\nu(\text{OH})$ indiquant ainsi que les deux groupements amine et hydroxyle ont réagi pour former notre complexe de rhenium schéma (28).

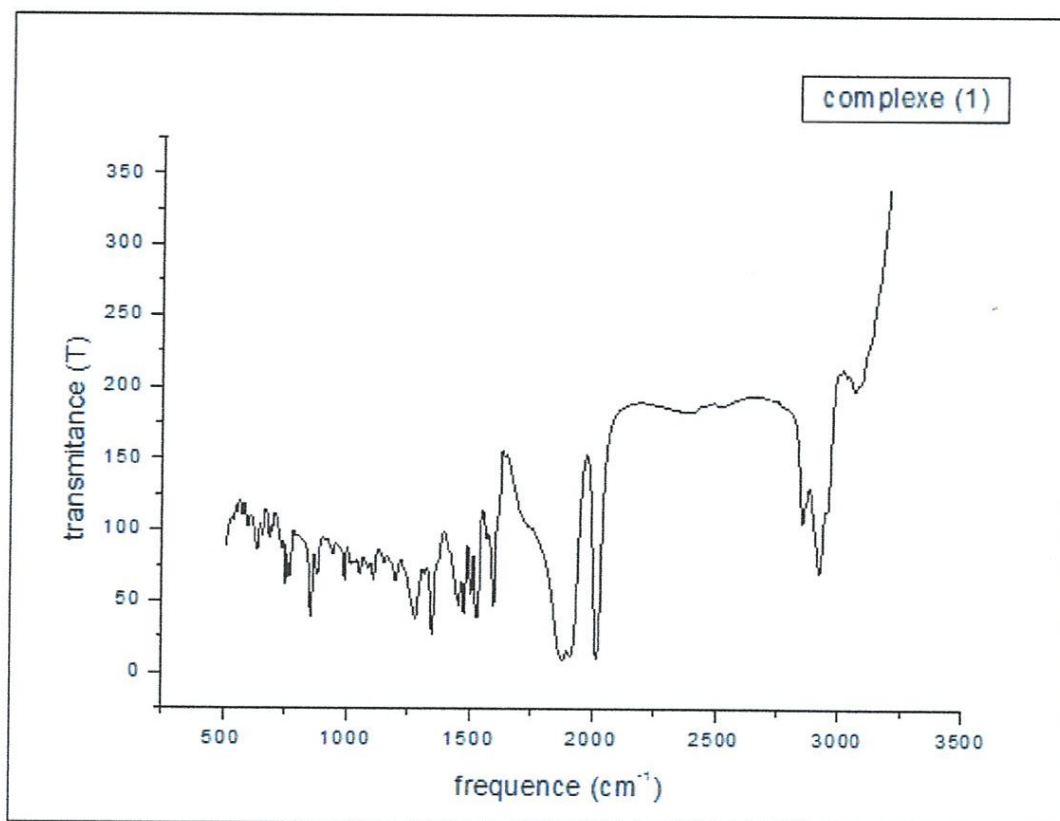


Figure 6 : Spectre Infrarouge du complexe (1).

VI.4.2 Spectre UV-visible du complexe (1) :

On observe dans le spectre d'absorption d'UV-visible du complexe (1), figure (7) l'apparition d'une nouvelle bande à 240 nm due à un déplacement hypsochrome (vers les courtes longueurs d'ondes). Ce déplacement est attribué un changement de structure due à la complexation par le rhenium tricarbonyl.

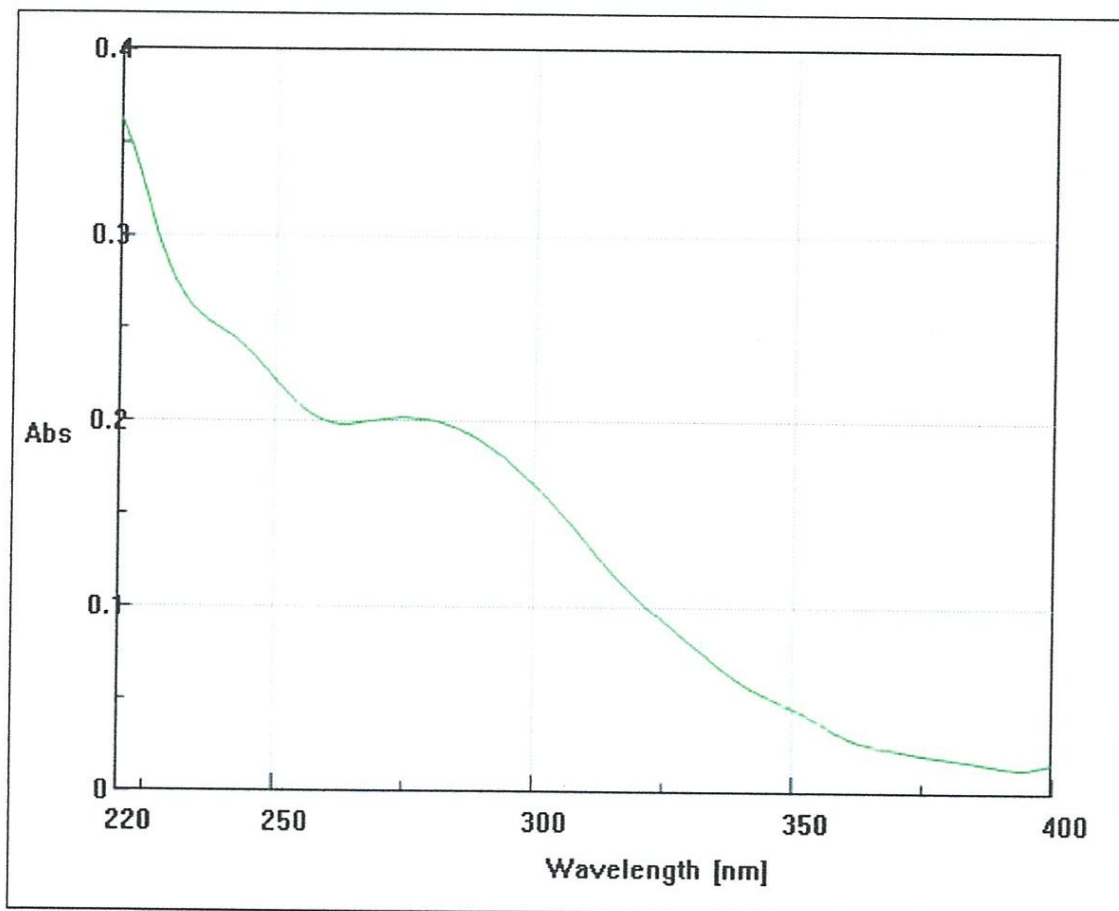


Figure 7: Spectre d'absorption UV-visible d'une solution ($10^{-4}M$) du complexe (1) dans le méthanol à $T=25C^{\circ}$.

VI.5 Synthèse du synthon azide (2) :

L'accès au 1-(2-azidoethyl)-2methyl-5-nitro-1H-imidazol (13) se fait en 2 étapes. La première étape consiste à l'addition de methanesulfonyl chloride (composé 11) au 2-(2-methyle-5nitro-1H-imidazole-1yl) éthanol (10) dans le triéthylamine (T.E.A).

La deuxième étape est réalisée par la substitution de methanesulfonyl chloride avec l'azoture de sodium dans le DMSO à $50^{\circ}C$.

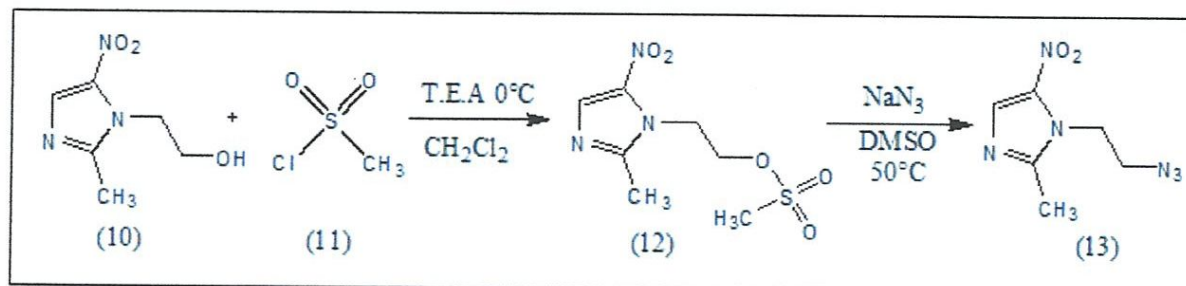


Schéma 29 : Synthèse du 1-(2-azidoéthyl)-2-méthyl-5-nitro-1H-imidazole.

VI.6 Synthèse du bloc acétylénique (2) :

L'accès au N-(pyridin-2-ylmethyl) prop-2-yn-1-amine est réalisé en deux étapes. La première étape consiste à faire une substitution de l'aldéhyde du composé (14) par la propargylamine (composé 15). La deuxième étape concerne la réduction de la fonction imine du composé (16) par la NaBH_4 . Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante.

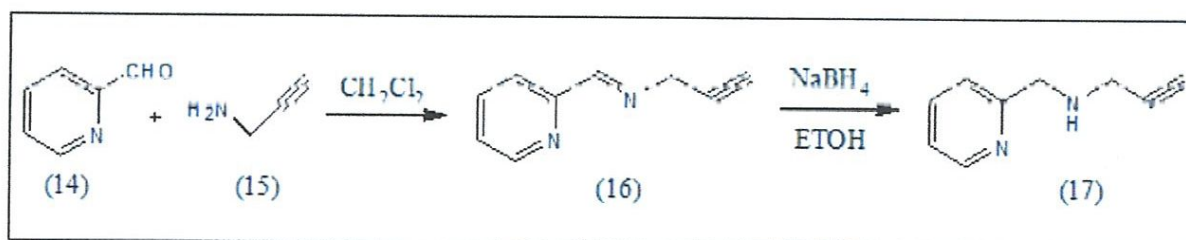


Schéma 30 : Synthèse de N-(pyridin-2-ylmethyl) prop-2-yn-1-amine

VI.7 Synthèse du N-méthyl-1-(2-(2-méthyl-5-1H-imidazol-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl(pyridin-2-yl)méthanimine (ligand 2) :

Pour la synthèse du ligand (2) nous avons utilisé la même stratégie décrite précédemment. La réaction entre le synthon azide et le bloc acétylinique est catalysé par le cuivre (Cu.I) pour former notre triazol. La réaction se fait dans des conditions douces à température ambiante dans un mélange tertiobutanol/ eau. Après traitement le ligand (2) obtenu est analysé par spectrométrie Infrarouge et UV-visible.

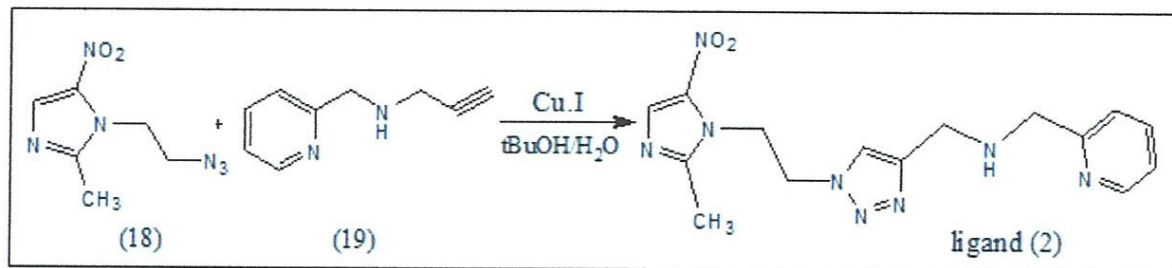


Schéma 31 : Synthèse du *N*-methyl-1-(2-(2methyl-5-1H-imidazol-1-yl)-1H-1, 2, 3, triazol-4-yl)methyl(pyridin-2-yl)methanamine (ligand 2).

VI.7.1 Spectrométrie Infrarouge du ligand (2):

Le spectre infrarouge du ligand (2) montre des bandes de vibrations intéressantes. En effet la première bande apparait vers 1550 cm^{-1} domaine de vibration de valence ν (NO_2) des nitro aromatiques. Par contre la deuxième bande large qui est situé vers les 3100 cm^{-1} domaine de vibration de valence ν (NH) de l'amine. On observe aussi un pic vers les 1360 cm^{-1} qui est attribué à la vibration de la N-pyridine. En fin une dernière bande est discernable vers 1600 cm^{-1} correspondante au domaine de vibration de valence ν ($\text{N}=\text{N}$) du triazol.

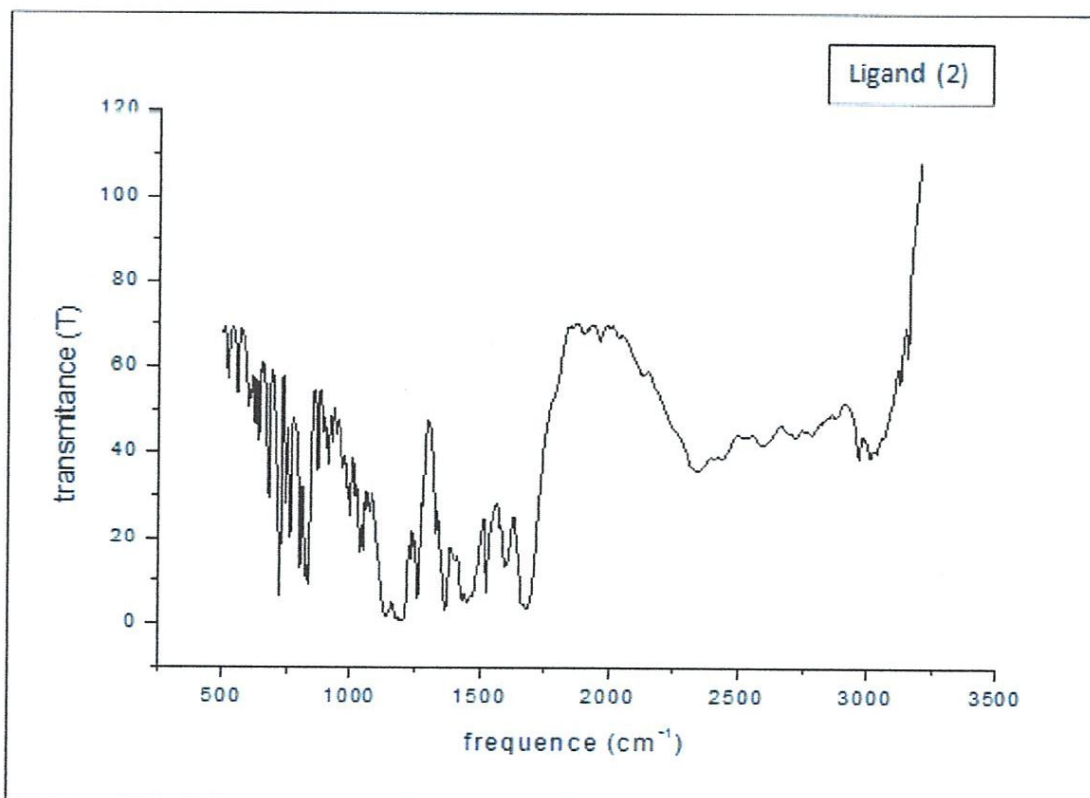


Figure 8 : Spectre Infrarouge du ligand (2).

VI.7.2 Spectre UV-visible du ligand (2) :

Après avoir isolé le produit (ligand 2) nous avons enregistré le spectre d'absorption ultraviolet-visible à partir d'une solution du ligand (2) dissoute dans du méthanol comme solvant. L'examen de la figure montre une absorbance maximale à 320 nanomètre et une autre bande vers 260 nm. Ces deux absorptions sont attribuées aux noyaux aromatiques présentés tout dans la structure de notre ligand.

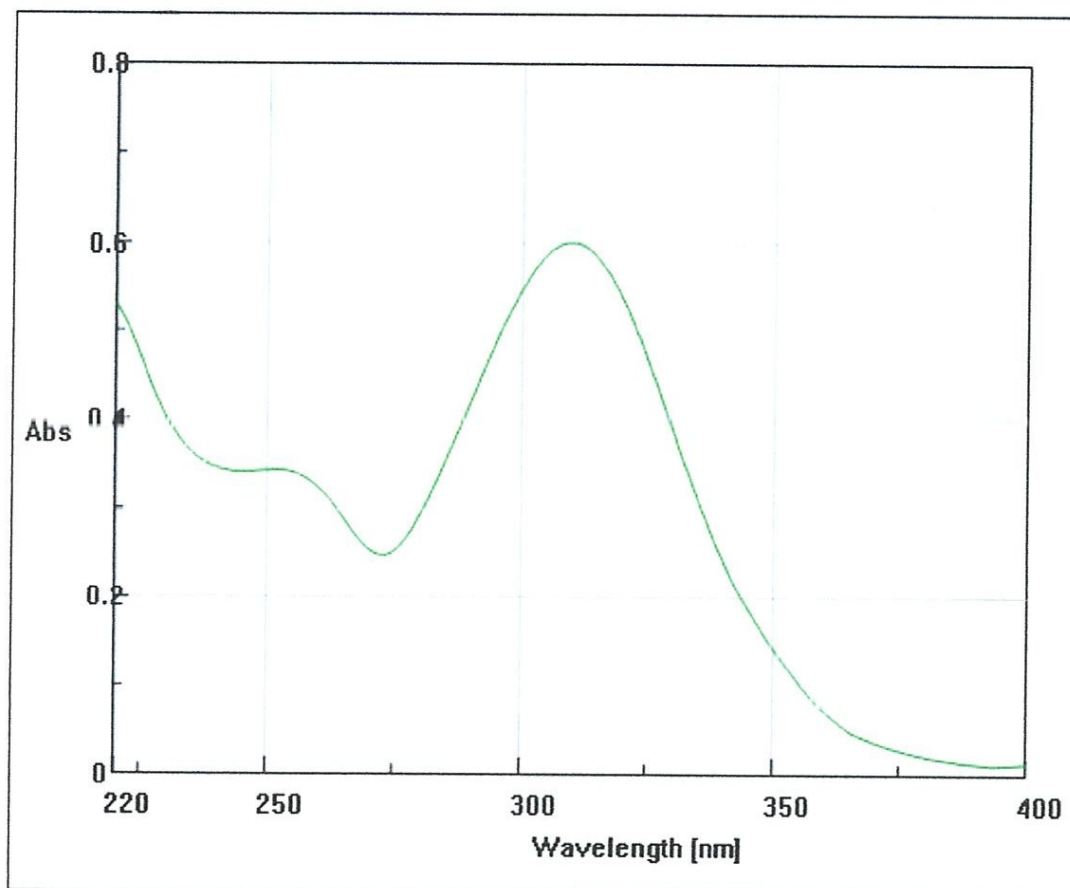


Figure 9 : Spectre d'absorption UV-visible d'une solution ($10^{-4}M$) du ligand (2) dans le méthanol à $T=25C^{\circ}$.

VI.8 Synthèse du complexe (2) :

Le complexe (2) a été préparé à partir des proportions stœchiométrique le ligand (2) et le sel du rhénium ($Re(CO)_5Cl$) dans le méthanol à $65C^{\circ}$ en présence de K_2CO_3 en excès .

Le mélange réactionnel est hétérogène au départ, au bout d'une trentaine de minute la solution devient homogène et de couleur jaune. Le mélange est isolé par évaporation sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gels de silice. Ensuite le complexe (2) est caractérisé par deux méthodes de détections : Infra rouge et UV-visible.

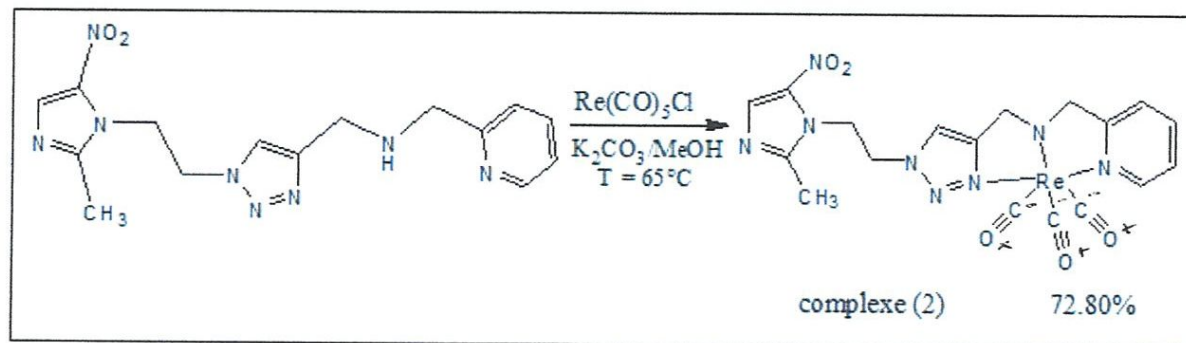


Schéma 32 : Synthèse du complexe (2).

VI.8.1 Spectrométrie Infrarouge du complexe (2) :

Le spectre infrarouge du complexe (2) montre trois vibrations intenses. Il s'agit en l'occurrence des groupements carbonyle ν (CO) qui apparaissent respectivement vers : $1800, 1900$ et 2000cm^{-1} . Ces bandes très intenses sont caractéristiques des trois carbonyle lié au rhenium. Ces signaux ont été également observés et décrits dans la littérature pour la majorité des complexes à base de rhenium tricarbonyl [31-33]. On observe également l'absence de la bande de vibration $\nu(\text{NH})$ de l'amine qui était présente dans le ligand (2) à 3100cm^{-1} . En fin on constate la disparition de la bande de vibration ν (N-pyridine) indiquant ainsi que les deux groupements sont déprotonés et liés pour la coordination du rhenium.

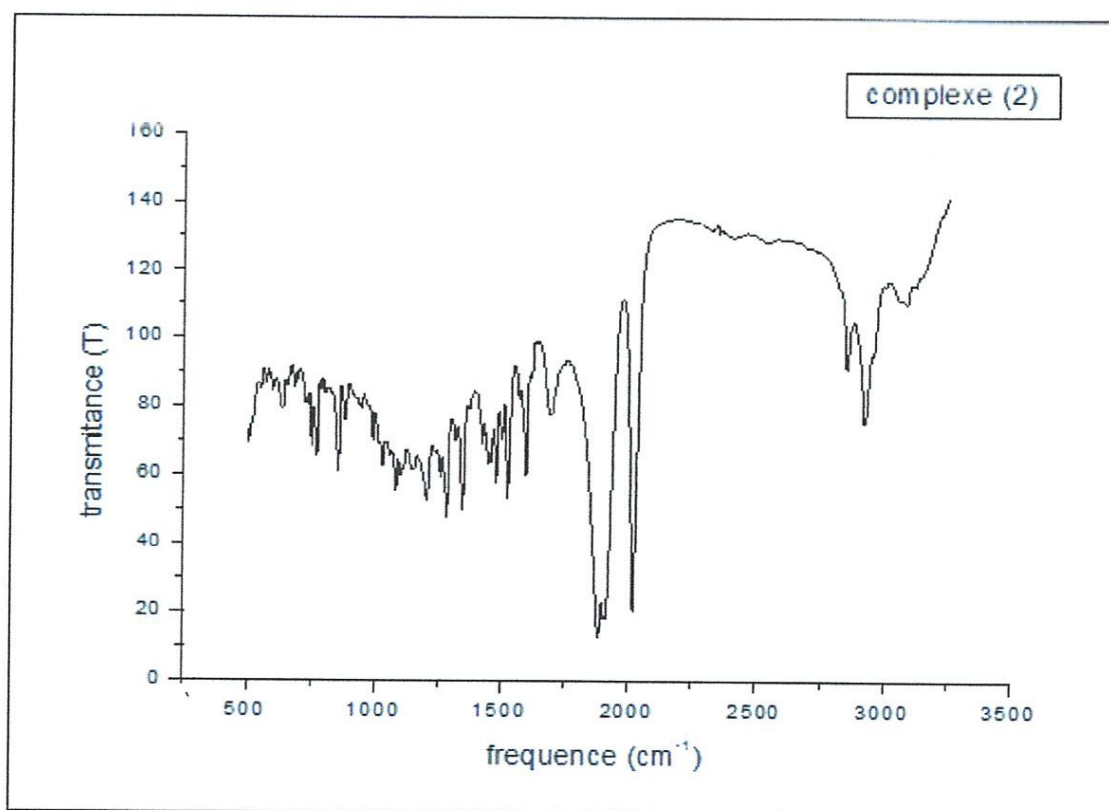


Figure 10 : Spectre Infrarouge du complexe (2).



Partie Expérimentale

1. Conditions expérimentales :

1.1 Spectroscopie Infrarouge :

Cette technique permet de suivre l'évolution d'une réaction et constitue une méthode rapide pour l'identification de produit déjà connus ou de groupements fonctionnels particuliers. Les mesures sont effectuées sur le spectrophotomètre Perkin Elmer dans le domaine $4000-450\text{cm}^{-1}$.

L'analyse des solides est réalisée par frittage de l'échantillon dans une matrice de bromure de potassium. Les mesures en solution sont effectuées en plaçant la solution entre deux pastilles de KBr.

1.2 Spectrophotomètre UV-visible :

Les spectres UV-visible sont réalisés sur un spectrophotomètre UV-visible double faisceaux Jasco, V-530 relié à un ordinateur pour le traitement et le dépouillement des spectres. Les cellules sont en quartz de 1 cm de longueur et le balayage est effectué dans le domaine de 200-800 nm.

1.3 Chromatographie sur couche mince :

Les réactions sont suivies par CCM sur des plaques de couche mince en silice déposé sur de l'aluminium et éluée généralement au dichlorométhane et dans certains cas un mélange de dichlorométhane / méthanol pour augmenter la polarité.

1.4 Chromatographie sur colonne :

Les mélanges sont purifiés par chromatographie sur colonne en gel de silice de taille 60 mesh, éluée au dichlorométhane plus du méthanol.

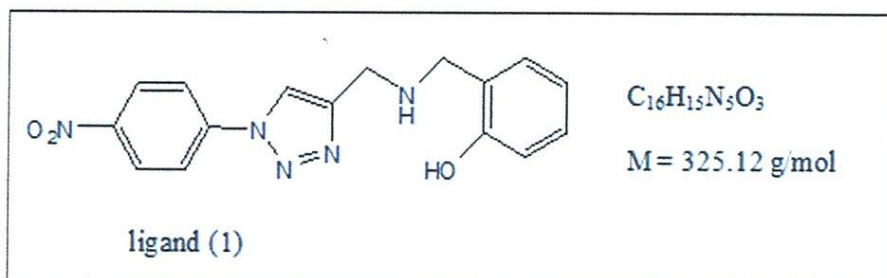
La colonne est en verre et de diamètre intérieure $d_{int} = 1.9\text{ cm}$; $L = 30\text{ cm}$.

1.5 Température de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil Banc Kofler de type WME (HEIZBANK). Les valeurs n'ont pas été corrigées.

2. Mode opératoire :

2.1 Synthèse du 2-(((1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methylamino)methyl)phenol (ligand 1) :



Dans un bicol de 50 ml on introduit (0.25g, 1.523×10^{-5} mmol, 1éq) de 1-azido-4-nitrobenzène et (0.294g, 1.1éq) de 2((prop-2-ynylamine)methyl)phenol le tout est dissous dans un mélange équivolumique de tBuOH / H₂O est mis sous agitation magnétique à température ambiante.

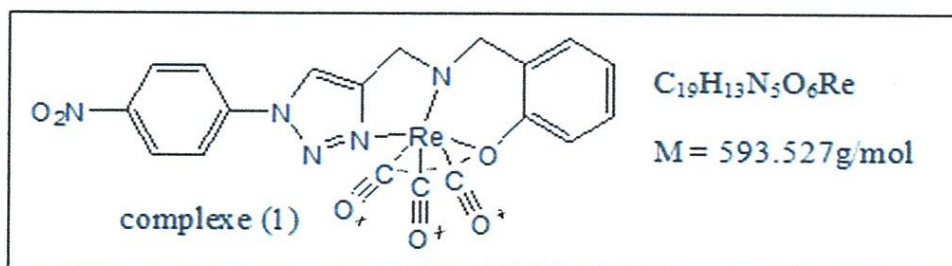
On ajoute ensuite (0.06089g, 0.1éq) d'acétate de cuivre et (0.1218g, 0.4éq) d'ascorbate de sodium, la réaction est laissée sous agitation magnétique pendant une nuit puis suivie par C.C.M qui montre la disparition du produit de départ avec formation d'un produit plus polaire. Le mélange est traité par 3x20 ml de chloroforme et un lavage avec une solution saturée d'EDTA, la phase organique est séchée sous MgSO₄ et évaporé sous pression réduite.

IR (KBr) : $\nu_{N-H} = 3395 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{O-H} = 3000 \text{ cm}^{-1}$.

$R_F = 0.45$ (CH₂Cl₂ / MeOH ; 90/5).

$P_f = 158 \text{ C}^\circ$.

2.2 Synthèse du complexe (1) :



Dans un bicol de 50 ml on introduit (0.05g, 1.537×10^{-5} mmol) du 2-(((1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methylamino) methyl)phenol (ligand 1) on ajoute aussi (0.061g, 1.6907×10^{-5} mmol) de Re(CO)₅Cl ; à une température de 65°C en présence du K₂CO₃ (0.023g, 1.6907×10^{-5} mmol) et le méthanol (10-15 ml) ; le tout est mis sous agitation

magnétique pendant 24 heures. La réaction est suivie par C.C.M qui montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire que le produit de départ.

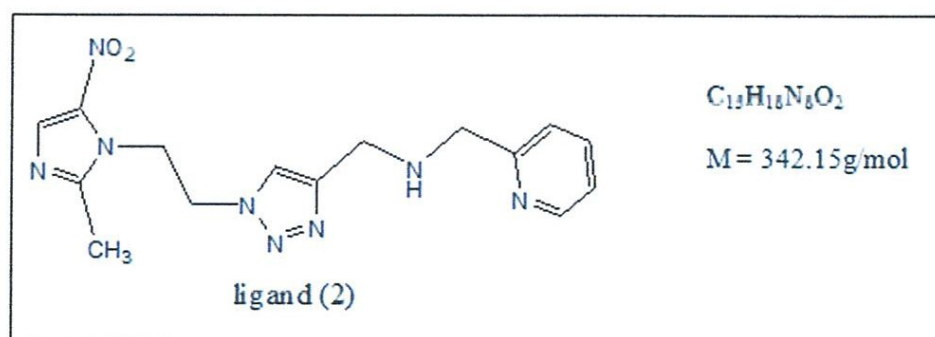
Le traitement consiste à évaporer le solvant à sec sous pression réduite. On récupère un solide jaune, qui est purifié par chromatographie sur colonne en gel de silice (élué au CH₂Cl₂/MeOH ; (190/10).

IR (KBr) : $\nu_{(C-O)_1}$ = 1850 cm⁻¹ ; $\nu_{(C-O)_2}$ = 1900 cm⁻¹ ; $\nu_{(C-O)_3}$ = 2500 cm⁻¹.

R_F = 0.78 (CH₂Cl₂ / MeOH ; 90/5).

P_f = supérieure à 280 C°.

2.3 Synthèse du N-methyl-1-(2-(2methyl-5-1H-imidazol-1-yl)-1H-1, 2, 3, triazol-4-yl)methyl)(pyridin-2-yl)methanamine (ligand 2) :



Dans un bicol de 50 ml on introduit (0.25g, 1.28x10⁻⁴ mmol, 1.1ég) de 1-(2-1zidoethyl)-2-methyl-5-nitro-1H-imidazol et (0.020g, 1.40x10⁻⁴ mmol, 1.1ég) de 2((prop-2-ynylamine) methyl)phenol le tout est dissous dans un mélange équivalent de tBuOH / H₂O est mis sous agitation magnétique à température ambiante .

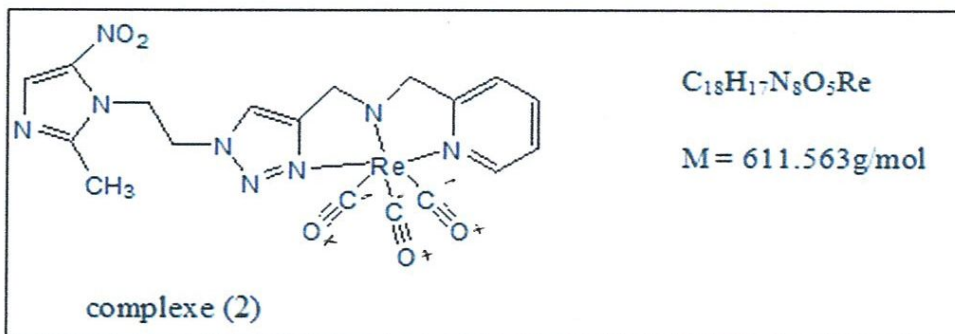
On ajoute en suite (2.32x10⁻³g, 1.28x10⁻⁵ mmol, 0.1ég) d'acétate de cuivre et (9.64x10⁻³ g, 5.10x10⁻⁵, 0.4ég) d'ascorbate de sodium ,la réaction est laissé sous agitation magnétique pendant une nuit puis suivie par C.C.M qui montre la disparition du produit de départ avec formation d'un produit plus polaire. Le mélange est traitée par 3x20 ml de chloroforme et un lavage avec une solution saturé d'EDTA, la phase organique est séché sous MgSO₄ et évaporé sous pression réduite.

IR (KBr): $\nu_{(NO_2)}$ = 1550 cm⁻¹ ; $\nu_{(NH)}$ = 3100 cm⁻¹ ; $\nu_{(N-pyridine)}$ = 1360 cm⁻¹ ; $\nu_{(N=N)}$ = 1600 cm⁻¹.

R_F = 0.4 (CH₂Cl₂ / MeOH ; 90/5).

P_f = 145 C°.

2.4 Synthèse du complexe (2) :



Dans un bicol de 50 ml on introduit (0,05g, 1.46×10^{-4} mmol) du N-méthyl-1-(2-(2-méthyl-5-1H-imidazol-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) méthyl) (pyridin-2-yl) méthanimine (ligand 2) on ajoute aussi (0.061g, 1.6907×10^{-4} mmol) de $Re(CO)_5 Cl$; à une température de $65^\circ C$ en présence du K_2CO_3 (0.023g, 1.6907×10^{-5} mmol) et le méthanol (10-15 ml) le tout est mis sous agitation magnétique pendant 24 heures. La réaction est suivie par C.C.M montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire que le produit de départ.

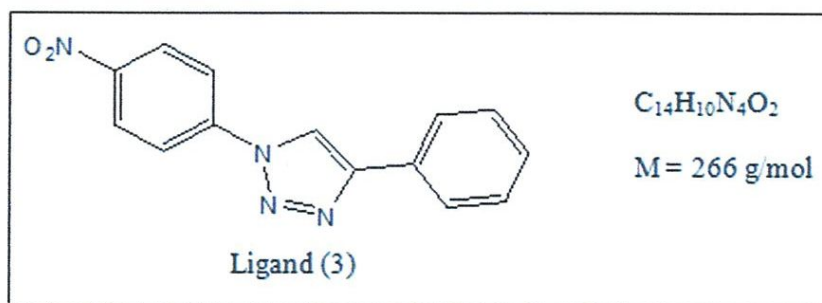
Le traitement consiste à évaporé le solvant à sec sous pression réduite. On récupéré un solide jaune, qui est purifié par chromatographie sur colonne en gel de silice (élué au $CH_2Cl_2/MeOH$; 190ml/10ml).

IR (KBr): $\nu_{(C-O)1} = 1800 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{(C-O)2} = 1900 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{(C-O)3} = 2000 \text{ cm}^{-1}$

$R_F = 0$. ($CH_2Cl_2 / MeOH$; 90/5).

$P_f =$ supérieur à 260.

2.5 Synthèse du 1-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole ligand (3) :



Dans un bicol de 50 ml on introduit (0.1g, 6.09×10^{-5} mmol) de 1-azido-4-nitrobenzène et (0.068g, 3.69×10^{-5} mmol) de 3-éthynylcyclohexane-1,4-diène le mélange est dissous dans un mélange équimoléculaire de tBuOH / H_2O est mis sous agitation magnétique à

température ambiante. On ajoute ensuite (0.0194g, 1.22×10^{-5} mmol) sulfate de cuivre et (0.075g, 2.44×10^{-5} mmol) d'ascorbate de sodium, la réaction est laissée sous agitation magnétique pendant une nuit puis suivie par C.C.M qui montre la disparition du produit de départ avec formation d'un produit plus polaire. Le mélange est traité par 3x20 ml de chloroforme et un lavage avec une solution saturée d'EDTA, la phase organique est séchée sur MgSO_4 et évaporé sous pression réduite.

IR (KBr) : $\nu_{(\text{NO}_2)} = 1550 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{(\text{C-H})} = 770 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{(\text{N=N})} = 1600 \text{ cm}^{-1}$.

Le travail décrit dans ce manuscrit s'inscrit dans le cadre général de la synthèse des radios pharmaceutiques spécifiques du rhénium model de technétium.

Il concerne la synthèse de nouveaux ligands chélatants bifonctionnels, permettant la complexation d'un centre métallique d'une part et le couplage avec des vecteurs biologique d'autre part.

La stratégie de synthèse à été utilisé avec succès pour accéder à nos molécules. Le concept « Click to Chélate » qui à été exploité en générant des substances simplement et rapidement en liant deux unités différentes permettent de synthétiser les divers 1, 2,3 triazoles contenant des ligands polydentates.

Ces nouveaux systèmes de chélation forment des complexes de rhénium de taille différente et sont obtenue quantitativement lors de la réaction des ligands (1-2) sur le rhénium avec le pentacarbonyl chloride $\text{ReCl}(\text{CO})_5$ en milieu basique.

En raison de l'occupation complète de la sphère de coordination du métal, ces complexes de formule générale $[\text{ReL}(\text{CO})_3]$, présente une structure *fac*-octaédrique. Il apparait que ces complexes peuvent être considérés comme des molécules de choix pour marquer les biomolécules.

Tous les complexes synthétisés ont été caractérisés par les techniques d'analyse physico-chimique classique : spectrométrie infrarouge et spectrophotomètre UV-visible.

Faute de temps et de moyens nous n'avons pu réaliser tout le travail planifié au départ. Il nous semble intéressant comme perspectives de ce travail d'aborder les aspects suivants :

- ✓ Elargir la série pour d'autres ligands.
- ✓ Etude structurale détaillée notamment la diffraction des rayons X ; la RMN et la spectrométrie de masse.
- ✓ Mesure de la lipophilie de ces complexes.

- [1] Lepareur.N;Thèse de doctorat université de Rennes I; **2003**.
- [2] Kolb, H.C ; Finn, M.G ; Sharpless, K.B ; *Angew.Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.
- [3] Kolb,H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. R. *Ang.chem.int.ed.* **2001**, 40, 2004-2021.Click Chemistry: Diverse Chemical Function from Few Good Reactions.
- [4] Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J.or.chem.* **2002**, 67, 3057-3064 Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-triazole by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azide.
- [5] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. R. *Ang.chem.int.ed.* **2002**, 41, 2569-2599. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes.
- [6] Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L., Sharpless, K.B; Fokin, V.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210-216.
- [7] Kolb, H.C. ; Sharpless, K.B. ; *Drug Discovery Today.* **2003**, 8, 1128-1137.
- [8] Lewis, W.G. ; Green, L.G. , Grynszpan, F. ; Radic, Z. ; Carlier, P.R. ; Taylor, P. Finn, M.G. ; Sharpless, K.B. ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, No.
- [9] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin et K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, **41**, 2596-2599.
- [10] Kolb, H.C.; Sharpless, K.B.; *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 1128-1137. The growing Impact of Click Chemistry on Drug Discovery.
- [11] Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. *J.am.chem.soc.* **2005**, 127, 210-216. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates.
- [12] R. Alberto, A. Egli, U. Abram, K. Hegetschweiler, V. Gramlich, P. A. Schubiger, *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **1994**, 2815 – 2820.
- [13]T. L. Mindt, H. Struthers, L. Brans, T. Anguelov, C. Schweinsberg, V. Maes, D. Tourwe, R. Schibli, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15096 –15097.
- [14] R. Schibli **2** ;"Click chélate concept" développé récemment par.
- [15] Bemis GW. Murcko MA. The properties of known drugs. *Molecular frameworks. J Med Chem.* **1996**;39:2887[16] Kolb HC. Finn MG. Sharpless KB. Click

- chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angew Chem Int Ed.* **2001**;40:2004.
- [17] Urankar, D. ; Pinter, B. ; Pevec, A. ; De Proft, F. ; Turel, I. ; Kosmrlj, J. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 4820-4829.
- [18] Li, F. ; Hor, T. S. A. *Chem Eur. J.* **2009**, 15, 10585-10592.
- [19] Philippe Bihoux et Benoît de Guillebon, Quel futur pour les métaux? Raréfaction des métaux : un nouveau défi pour la société, EDP Sciences, **2010**, p. 149.
- [20] R. H. Crabtree, D. M. Mingos, in *Comprehensive Organometallic Chemistry III - From Fundamentals to Applications*, Elsevier, **2007**.
- [21] Sacksteder, L. A.; Zipp, A. P.; Brown, E. A.; Streich, J.; Demas, J. N.; DeGraff, B. A., *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 4335.
- [22] George, M. W.; Johnson, F. P.; Turner, J. J.; Westwell, J. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 2711.
- [23] (a) Shaw, J. R.; Schmehl, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 389. (b) Leasure, R. M.; Sacksteder, L.; Nesselrodt, D.; Reitz, G. A.; Demas, J. N.; DeGraff, B. A. *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 3722. (c) Sacksteder, L.; Zipp, A. P.; Brown, E. A.; Streich, J.; Demas, J. N.; DeGraff, B. A. *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 4335. (d) Juris, A.; Campagna, I. B.; Lehn, J. L.; Ziessel, R. *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 4007. (e) Fredericks, S. M.; Luong, J. C.; Wrighton, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7415. (f) Giordano, P. J.; Wrighton, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2889.
- [24] P. R. Mitchell et R. V. Parish, *J. Chem. Ed.*, 1969, 46, 811.
- [25] J. F. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry-From Bonding to Catalysis*, University Science Books, Mill Valley, California, **2010**.
- [26] Stoer, H. D., Thornton, N. B., Temkin, S. L., and Schanze, K. S. "Unusual Photophysics of a Rhenium(I) Dipyridophenazine Complex in Homogeneous Solution and Bound to DNA." *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 7119-7128 (1995).
- [27] Vlcek, A., and Busby, M. "Ultrafast ligand-to-ligand electron and energy transfer in the complexes fac-[ReI(L)(CO)₃(bpy)]ⁿ⁺." *Coord. Chem. Rev.* **250**, 1755-1766 (2006).

- [28] Vlcek, A. "Ultrafast Excited-State Processes in Re(I) Carbonyl-Diimine Complexes: From Excitation to Photochemistry." *Top. Organomet. Chem.* 29, 73{114 (2010).
- [29] G. Campiani, S. Butini, F. Trotta, C. Fattorusso, B. Catalanotti, F. Aiello, S. Gemma, V. Nacci, E. Novellino, J.A. Stark, A. Cagnotto, E. Fumagalli, F. Carnovali, L. Cervo, T. Mennini, *J. Med. Chem.* 46 (2003) 3822.
- [30] C. Camp, S. Dorbes, C. Picard, E. Benoist, *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 1979.
- [31] M. Wrighton, D. L. Morse, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 998.
- [32] L.W. Houk, G.R. Dobson, *Inorg. Chem.*, 1966, 5, 2119.
- [33] D.R. Gamelin, M.W. George, P. Glyn, F.W. Grevels, F.P.A. Johnson, W. Klotzbiicher, S.L. Morrison, G. Russell, K. Schaffner, J.J. Turner, *Inorg. Chem.*, 1994, 33, 3246.
- [34] G.J. Stor, S.L. Morrison, D.J. Stufkens, A. Oskam, *Organometallics*, 1994, 13, 2641.
- [35] E.S. Dodsworth, A.B.P. Lever, G. Eryavec, R.J. Crutchley, *Inorg. Chem.*, 1985, 24, 1906.
- [36] E.C. Constable, K.R. Seddon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982, 34.
- [37] G. Knor, M. Leirer, A. Vogler, *J. Organomet. Chem.*, 2000, 610, 16.
- [38] (a) J.D. Crowley, P.H. Bandeen, *Dalton Trans.* (2010) 612; (b) D. Schweinfurth, R. Pattacini, S. Strobel, B. Sarkar, *Dalton Trans.* (2009) 929.