

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 :

- DEZIRI Hassiba
- MEBARKI Oussama

---



---

**Synthèse et étude physico-chimique des complexes  
de Rhénium (I) avec des ligands polyfonctionnels**

---



---

Sous la Direction :

Dr. SERIDIA

Juin 2016

## *Remerciement*

*Nous tenons tous d'abord à remercier dieu, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Dr. SERJIDI.A pour toutes ses contributions, ses encouragements et ses conseils assez utiles et fructueux durant toute la période de la réalisation de ce 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 l'enrichir par leurs propositions.*

*Nous tenons à remercier tous les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail et plus particulièrement Melle S.NIGRI pour les analyse par spectrométrie infrarouge.*

*Ce travail a été réalisé au sien du laboratoire de chimie-physique de l'université de 08 Mai 1945 Guelma, nous remercions vivement son directeur Mr : le professeur KADRI.M*

# *Dédicace*

*À ma chère mère Souad*

*Pour sa tendresse, son soutien, ses aides et son grand cœur.*

*À mon cher père chérif*

*Pour son encouragement et son Soutènement.*

*À mes Sœurs*

*Salsabile et Rayane.*

*À mon frère*

*Hamdi.*

*À tous mes chères amies*

*« Hassiba »*

# *Dédicace*

*À ma chère mère Djedla*

*Pour sa tendresse, son soutien, ses aides et son grand cœur.*

*À mon cher père Mohamed*

*Pour son encouragement et son Soutènement.*

*À mes Sœurs*

*À mes frères*

*À tous mes chères amies*

*« Oussama »*

*If we knew what it was we were doing, it would not be called research, would it?*

*Albert Einstein*

# Table des matières

---

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des schémas	
Liste des tableaux	
<i>Introduction générale</i> .....	1

## *Chapitre I : La chimie « Click »*

I. La chimie Click	
I.1- Le concept de chimie « Click ».....	3
I.1.1- Les critères qui définissent la chimie « Click ».....	3
I.2- Les fameuses réactions de la chimie « Click ».....	4
I.2.1-Cycloaddition Huisgen.....	5
I.2.1.1- Les sources de cuivres pour la cycloaddition 1.3 dipolaire azoture-alcyne Catalyse par le Cu(I) (CuAAC) .....	6
I.2.1.2- Mécanisme de la (CuAAC).....	7
I.2.1.3- Applications de la cycloaddition CuAAC.....	8
I.2.1.3.a- Conjugaison de molécules.....	8
I.2.1.3.b-Produits naturels modifiés.....	9
I.2.1.3.c- Concept de ligand click pour chélater les métaux.....	9

## *Chapitre II : Chimie de Rhénium et du Technétium*

II.1- Chimie de Rhénium .....	10
II.1.1- Découverte.....	10
II.1.2- Propriétés physico-chimique .....	10
II.1.3- Isotopes.....	11
II.2- Chimie de Technétium .....	11
II.2.1- Découverte.....	11
II.2.2- Propriétés physico-chimique .....	12
II.2.3- Isotopes.....	15

---

## Table des matières

---

II.3 Comparaison de la chimie du Rhénium et du Technétium.....	15
--	----

### *Chapitre III : Synthèse des complexes du Rhénium (I) et du Technétium(I)*

III.1- Complexe de Rhénium et du Technétium .....	19
III.2- Ligands polyfonctionnels.....	20
III.2.1- Les type de ligand.....	21
III.2.2- Mode de coordination .....	21
III.2.3- Ligand bidenté et tridenté .....	22
III.3- Approche « Click- to –Chelate ».....	23

### *Chapitre VI : Résultat et discussion*

VI.1- Synthèse du synthon azide (1) .....	27
VI.1.1- Spcctrométrie Infrarouge du 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthanol.....	27
VI.1.2- Spectrométrie Infrarouge du 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthyl-4-methylbenzènesulfonate.....	28
VI.1.3- Spcctrométrie Infrarouge du 1-(2- azido éthyl)-4-(2-methoxyphenyl) pipérazine.....	30
VI.2- Synthèse du 1-(2-methoxyphenyl)-4-(2-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl)ethyl)piperazine(ligand 1) .....	30
VI.2.1-Spectrométrie Infrarouge du ligand (1) .....	31
VI.2.2- Spectre UV-visible du ligand (1) .....	32
VI.3-Synthèse du complexe (1) .....	32
VI.3.1 -Spectrométrie Infrarouge du complexe (1) .....	33
VI.3.2 -Spectre UV-visible du complexe (1) .....	33
VI.4 -Synthèse du synthon azide (2) .....	35
VI.4.1 -Spectrométrie Infrarouge du 4-azido-benzène sulfanamide.....	35
VI.5 -Synthèse du 4-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl)benzènesulfonamide (ligand 2) .....	36
VI.5.1- Spectrométrie Infrarouge du ligand (2).....	37

---

## Table des matières

---

VI.5.2 -Spectre UV-Visible du ligand (2) .....	37
VI.6 -Synthèse du complexe (2) .....	38
VI.6.1- Spectrométrie Infrarouge du complexe (2) .....	39
VI.6.2- Spectre UV-Visible du complexe (2).....	39

### *Partie Expérimentale*

1. Conditions expérimentales.....	42
1.1- Spectromètre Infrarouge.....	42
1.2- Spectrophotomètre UV-visible .....	42
1.3- Chromatographie sur couche mince .....	42
2- Mode opératoire .....	43
2.1- Synthèse du ligand (1).....	43
2.1.1- Synthèse du 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthanol.....	43
2.1.2-Synthèse du 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthyl-4-methylbenzènesulfonate.	44
2.1.3- Synthèse du 1-(2- azido éthyl)-4-(2-methoxyphenyl) pipérazine.....	44
2.1.4- Synthèse du 1-(2-methoxyphenyl)-4-(2-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl) ethyl) pipérazine ligand(1) .....	45
2.1.5- Synthèse du complexe (1).....	46
3.1.1-Synthèse de 4-azido-benzène sulfanamide.....	47
3.1.2-Synthèse du 4-(4-(piridin-2-yl)-1H-1, 2,3-triazole-1-yl) benzènesulfonamide ligand(2).....	48
3.2.1- Synthèse du complexe (2).....	49
<i>Conclusion</i> .....	50
Références Bibliographie .....	51

---

## Liste des abréviations

---

**MeV** : Méga électron volt

$\beta$ : Béta

**KeV** : kilo électron volt

<sup>99m</sup>**Tc** : Technétium métastable

**99Mo** : Molybdène

$t_{1/2}$  : demi-vie

**Py** : pyridine

**RMN**: Résonance magnétique nucléaire

**MBq**: mega Becquerel

**KBq**: kilo Becquerel

**DMF** : N, N-Diméthylformamide

**THF** : tétrahydrofurane

**T.E.A** : Trichéthylamine

**C.C.M** : Chromatographie sur couche mince

**Pyta** : Pyridine triazole

**IR** : Infrarouge

**UV-Vis** : Ultraviolet visible

$\nu$  : Fréquence de vibration

---

# Liste des figures

---

<b>Figure 1</b> : Le concept de chimie Click a modifié la façon de concevoir de nouvelles molécules.....	3
<b>Figure 2</b> : Exemple d'architectures biocompatible à base de protéine obtenues par CuAAC.....	9
<b>Figure 3</b> : Distribution des atomes coordonnants vis-à-vis du degré d'oxydation.....	13
<b>Figure 4</b> : Distribution de la coordinence en fonction du degré d'oxydation.....	13
<b>Figure 5</b> : Comparaison des potentiels redox des métaux du groupe VIB.....	16
<b>Figure 6</b> : Ligands tridentés comportant une unité triazole pour la chélation des métaux $^{99m}\text{Tc}$ ou du $^{188}\text{Re}$ .....	18
<b>Figure 7</b> : Stratégies de synthèse de complexes de métal comportant des ligands 1, 2,3 triazoles Bidentes.....	19
<b>Figure 8</b> : Schéma général de l'approche « Click-to-chelate » .....	22
<b>Figure 9</b> : Exemples de "Click-to-chelate" à partir de ligands de différentes natures Pour la complexation de $\text{Re}(\text{CO})_3$ , équivalent froid de $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})$ .....	24
<b>Figure 10</b> : « Click-to-chelate » pour la formation de di-1, 2,3-triazoles chélatants et fonctionnalisés.....	25
<b>Figure 11</b> : Spectre infrarouge du 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthanol.....	28
<b>Figure 12</b> : Spectre infrarouge 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthyl-4 methylbenzènesulfonate.....	29
<b>Figure 13</b> : Spectre d'infrarouge du 1-(2- azido éthyl)-4-(2-methoxyphenyl) pipérazine.....	30
<b>Figure 14</b> : Spectre d'infrarouge du ligand (1).....	31
<b>Figure 15</b> : Spectre d'absorption UV-visible d'une solution ( $10^{-4}\text{M}$ ) du ligand (1) dans le méthanol à $T=25\text{C}^\circ$ .....	32
<b>Figure 16</b> : Spectre d'infrarouge du complexe (1).....	33
<b>Figure 17</b> : Spectre d'absorption UV-visible d'une solution ( $10^{-4}\text{M}$ ) du complexe (1) dans le méthanol à $T=25\text{C}^\circ$ .....	34
<b>Figure 18</b> : Superposition des spectres d'absorption UV-visible d'une solution ( $10^{-4}\text{M}$ ) du ligand (2) et du complexe (2) dans le méthanol à $T=25\text{C}^\circ$ .....	34
<b>Figure 19</b> : Spectre d'infrarouge du 4-azido-benzène sulfanamide.....	36
<b>Figure 20</b> : Spectre d'infrarouge du ligand (2).....	37

## Liste des figures

---

- Figure 21:** Spectre d'absorption UV-visible d'une solution ( $10^{-4}M$ ) du ligand (2) dans le méthanol à  $T=25C^{\circ}$ .....38
- Figure 22:** Spectre Infrarouge du complexe (2).....39
- Figure 23:** Spectre d'absorption UV-visible d'une solution ( $10^{-4}M$ ) du complexe (2) dans le méthanol à  $T=25C^{\circ}$ .....40
- Figure 24:** Superposition des spectres d'absorption UV-visible d'une solution ( $10^{-4} M$ ) du ligand (2) et du complexe (2) dans le méthanol à  $T=25C^{\circ}$ .....40

## Liste des schémas

---

<b>Schéma 1 :</b> Critères définissant la chimie click .....	4
<b>Schéma 2 :</b> Présentation de l'ensemble des réactions de chimie click.....	5
<b>Schéma 3 :</b> Un exemple de réaction de Huisgen.....	6
<b>Schéma 4 :</b> Présentation des produits obtenus par la cycloaddition 1,3-dipolaire d'un azoture et d'un alcyne .....	6
<b>Schéma 5 :</b> Mécanisme proposé pour la CuAAC en présence d'un ligand.....	8
<b>Schéma 6 :</b> Ligand bi-fonctionnel.....	19
<b>Schéma 7 :</b> Représentation d'un ligand hybride composé de deux sites donneur eus différents, D et Z .....	20
<b>Schéma 8 :</b> Représentation du mode de coordination possible d'un ligand bi-fonctionnel.....	21
<b>Schéma 9 :</b> Le complexe du rhénium tri-carbonyle avec du ligand tridenté.....	21
<b>Schéma 10 :</b> Le complexe du rhénium tri carbonyle avec du ligand bidenté.....	22
<b>Schéma 11 :</b> Représentation schématique d'un Chélate bi-fonctionnel.....	23
<b>Schéma 12 :</b> Synthèse du 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthanol.....	27
<b>Schéma 13 :</b> Synthèse du 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthyl-4-methylbenzènesulfonate.....	28
<b>Schéma 14 :</b> Synthèse du 1-(2- azido éthyl)-4-(2-methoxyphenyl) pipérazine.....	29
<b>Schéma 15 :</b> Synthèse du 1-(2-methoxyphenyl)-4-(2-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl) éthyl) pipérazine ligand (1) .....	31
<b>Schéma 16 :</b> Synthèse du complexe (1).....	32
<b>Schéma 17 :</b> Synthèse de 4-azido-benzène sulfanamide.....	33
<b>Schéma 18 :</b> Synthèse du 4-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl)benzènesulfonamide ligand (2).....	36
<b>Schéma 19 :</b> Synthèse du complexe (2).....	38

## Liste des tableaux

---

**Tableau 1** : Récapitulatif des principaux systèmes catalytiques pour la CuAAC .....7

**Tableau 2** : Quelques caractéristiques des éléments du groupe 7.....16

---

# *Introduction Générale*

---

# Introduction

---

Les propriétés physico-chimiques des ligands et des métaux de transition sont démultipliées lorsqu'on associe ces deux entités au sein de complexes. Les possibilités sont tellement vastes que cette chimie se développe depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle. Bien que les premiers complexes aient été synthétisés vers le début du XIX<sup>e</sup> siècle Ils étaient très étudiés pour former des pigments colorés – il fallut attendre 1893 et Alfred Werner pour que la notion de coordination apparaisse. Werner fut le premier à concevoir un complexe où l'ion métallique est au centre de sa sphère de coordination. [1]

Aujourd'hui, l'évolution et la découverte de nouvelles propriétés chimiques pour les complexes ont été le fruit d'une riche coopération entre expérimentateurs et théoriciens. De nombreux concepts et applications sont nés de cette interaction de nombreux défis s'ouvrent aux théoriciens et aux expérimentateurs : enjeux catalytiques pour la chimie verte, compréhension de procédés biologiques ou stockage à l'échelle de la molécule. [1]

Ces dernières années l'utilisation de technétium et de rhénium est très attractive pour le développement de la chimie nucléaire. En effet, leurs potentialités exploitables pour l'imagerie moléculaire et la radiothérapie sont largement démontrées puisque le <sup>99m</sup>Tc est utilisé en imagerie dans plus de 85% des analyses hospitalières.

De plus, le rhénium et le technétium ont des propriétés voisines ; leur chimie de coordination a été largement étudiée et l'analogie de structure de leurs complexes permet d'envisager une transposition aisée d'un élément à l'autre. [2]

Dans ce contexte, notre sujet consiste à concevoir, en un minimum d'étape des complexes de rhénium (I) avec des ligands polyfonctionnels, ces derniers sont très utilisés dans le domaine radio-pharmaceutique et la chimie nucléaire.

Dans le premier chapitre de ce manuscrit une description a été donné sur la chimie « Click », les réactions qui répondent au critère de chimie « click », particulièrement la réaction de cycloaddition 1.3 dipolaire catalysée par le cuivre (I) qu'on va exploiter dans le cadre de ce travail.

## Introduction

---

Dans le deuxième chapitre on évoquera un aperçu sur la chimie de rhénium et du technétium car ses deux éléments possèdent des propriétés analogues et ont une importance dans le domaine de l'imagerie médicale et à la fin de ce chapitre on a fait une comparaison entre eux.

Par ailleurs, dans le troisième chapitre un aperçu est donné sur les complexes de rhénium (I) et du technétium et les ligands polyfonctionnels qui sont destinés pour la complexation avec le rhénium. L'approche « Click-to-chélate » est décrite comme la principale stratégie de synthèse pour accéder à nos complexes.

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. À 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 :*

*La chimie «Click»*

---

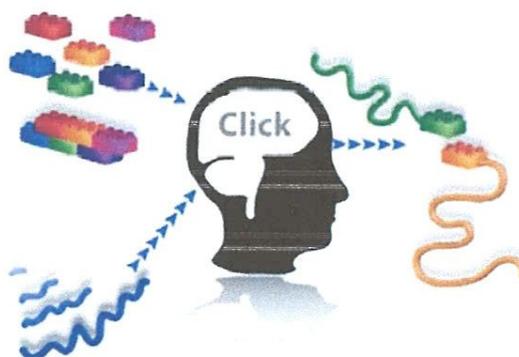
---

## I. La chimie Click

### I.1-Le concept de chimie Click

La philosophie de la chimie Click, établie dès 2001, est de prendre exemple sur la nature, qui construit des milliers de molécules complexes à partir d'un petit nombre de synthons de base pourtant très simples.[3] Sharpless, Kolb et Finn sont ainsi convaincus que « toutes les recherches devraient se restreindre aux molécules faciles à faire ».

En une dizaine d'années, les publications concernant la chimie Click se sont multipliées, apportant de nombreux nouveaux composés. Malgré les critiques affirmant que derrière cette philosophie ne se cachaient que des réactions déjà existantes et des préceptes évidents, la chimie Click a considérablement modifié la façon de concevoir de nouvelles molécules en apportant un éclairage sur de nouvelles approches : les structures sont à envisager comme des blocs que l'on assemble, à l'image des fameux Lego® (figure1).[4]



**Figure 1** : Le concept de chimie Click a modifié la façon de concevoir de nouvelles molécules. [4]

#### I.1.1- Les critères qui définissent la réaction de la Chimie Click :

Pour qu'une réaction puisse être considérée comme « click », celle-ci doit répondre à un certain nombre de critères[5]:

- La réaction doit être modulable et doit s'appliquer à un large spectre de substrats
- La réaction doit être efficace et donner de bons rendements
- Elle ne doit pas fournir de sous-produits, ou seulement des sous-produits Inoffensifs et facilement séparables

## La chimie « click »

- Si la molécule possède des stéréocentres, la réaction doit être stéréospécifique
- Le chimiste doit avoir facilement accès au matériel de départ
- Les réactions doivent être menées sans solvant ou avec un solvant bénin
- Les techniques de purification doivent être simples

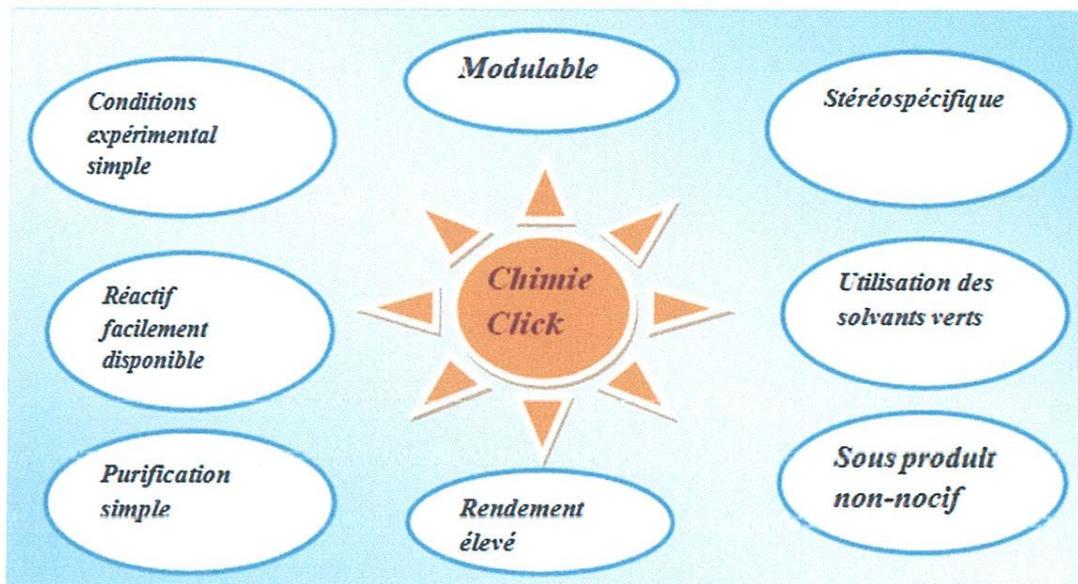


Schéma 1: Critères définissant la chimie click. [6]

### I.2-Les fameuses réactions de la Chimie Click :

Sharpless définit un groupe de réactions chimiques quasi parfaites, variées et simples à mettre en œuvre. Les quatre classes de transformations sont les suivantes (Schéma 2) :

- ❖ Les cycloadditions d'espèces insaturées ; particulièrement les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire Azoture-Alcyne (CuAAC) et de Diels-Alder.
- ❖ Les substitutions nucléophiles, particulièrement les réactions d'ouvertures d'hétérocycles contraints comme les époxydes, aziridines, sulfates cycliques, sulfamide cycliques et les ions aziridinium et épisulfonium.
- ❖ La chimie des carbonyles non éolisables, comme la formation d'urées, de thio-urées, d'hétérocycles aromatiques, d'oximes et de leurs éthers, d'hydrazines et d'amides.
- ❖ Les additions sur des liaisons multiples carbone-carbone, c'est-à-dire les réactions d'oxydation telles que les époxydations, les dihydroxylations, les aziridinations et certaines additions de Michaël.

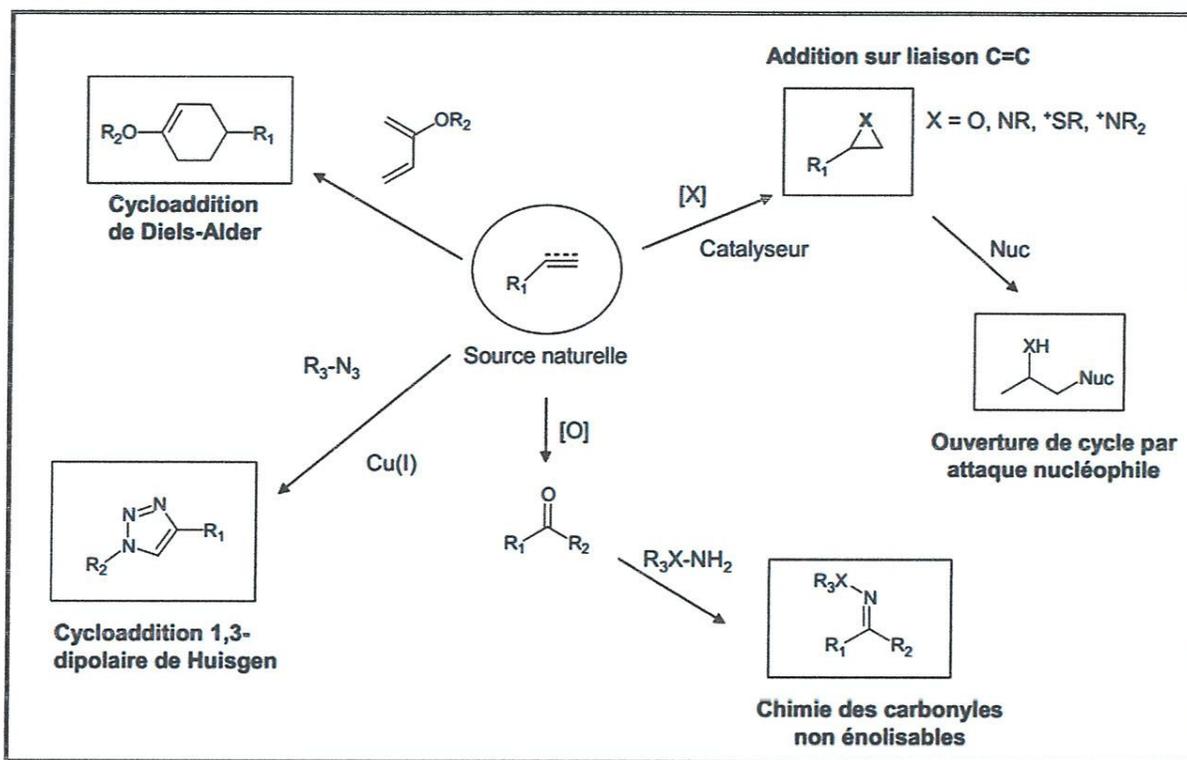


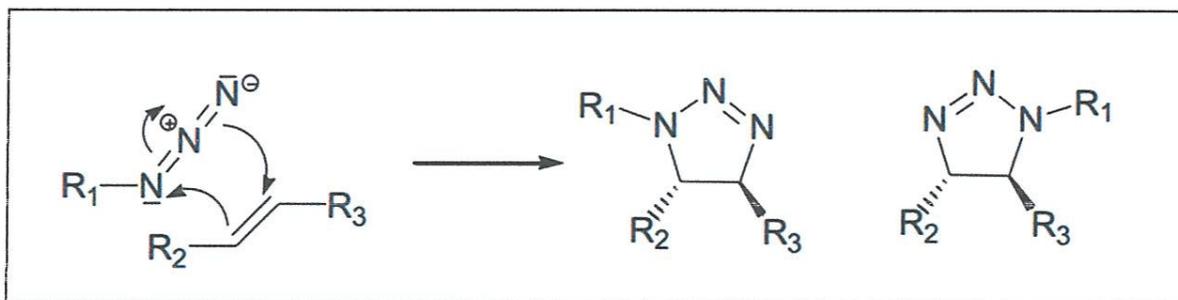
Schéma 2 : présentation de l'ensemble des réactions de chimie click. [3]

Depuis ces dernières années, la chimie click est très utilisée à l'interface chimie-biologie, en catalyse et pour fonctionnaliser des matériaux. Parmi toutes les réactions de la chimie click, la cycloaddition CuAAC demeure à ce jour la réaction la plus étudiée.

## I.2.1-Cycloadditions de Huisgen

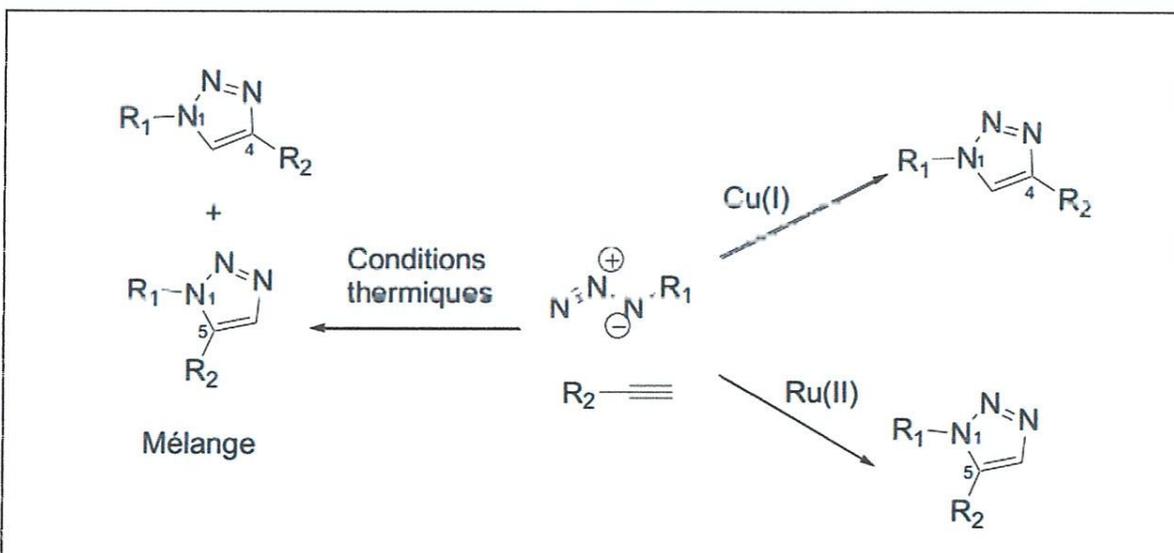
Parmi les différentes réactions click, la cycloadditions 1,3-dipolaire catalysée par du cuivre(I) est la réaction représentant au mieux le concept de la chimie click. En raison de sa simplicité et de son efficacité, utilise des solvants peu dangereux, conduit à des rendements très importants, ne génère pas de produits secondaires et peut être appliquée à de nombreux domaines, cette cycloadditions est la réaction click par excellence [7].

Les cycloadditions 1,3-dipolaires de Huisgen regroupent les réactions d'un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle ou nitrile...) avec un composé 1,3-dipolaire (azoture, oxyde de nitrile, diazo-alcane) qui conduisent à la formation d'un hétérocycle à cinq chaînons.



**Schéma 3** : Un exemple de réaction de Huisgen. [8]

Ces réactions, initialement découvertes par Michael à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, puis développées par Huisgen à partir de 1963 requièrent des températures élevées et ne sont généralement ni stéréospécifiques, ni régiospécifiques. Par exemple, la cycloaddition [2 + 3] d'un azoture et d'un alcyne vrai produit un mélange de régioisomères 1,4 et 1,5.



**Schéma 4**: présentation des produits obtenus par la cycloaddition 1,3-dipolaire d'un azoture et d'un alcyne dans les conditions thermiques ou en présence de catalyseurs cuivre(I) ou de ruthénium(II).

### I.2.1.1- Les sources de cuivre pour la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture-alcyne catalysée par le cuivre (I) (CuAAC)

Le cuivre (I) est reconnu comme le métal de choix pour catalyser la cycloaddition azoture alcyne. Différentes méthodologies ont été développées pour générer la forme cuivreuse du catalyseur.

## La chimie « click »

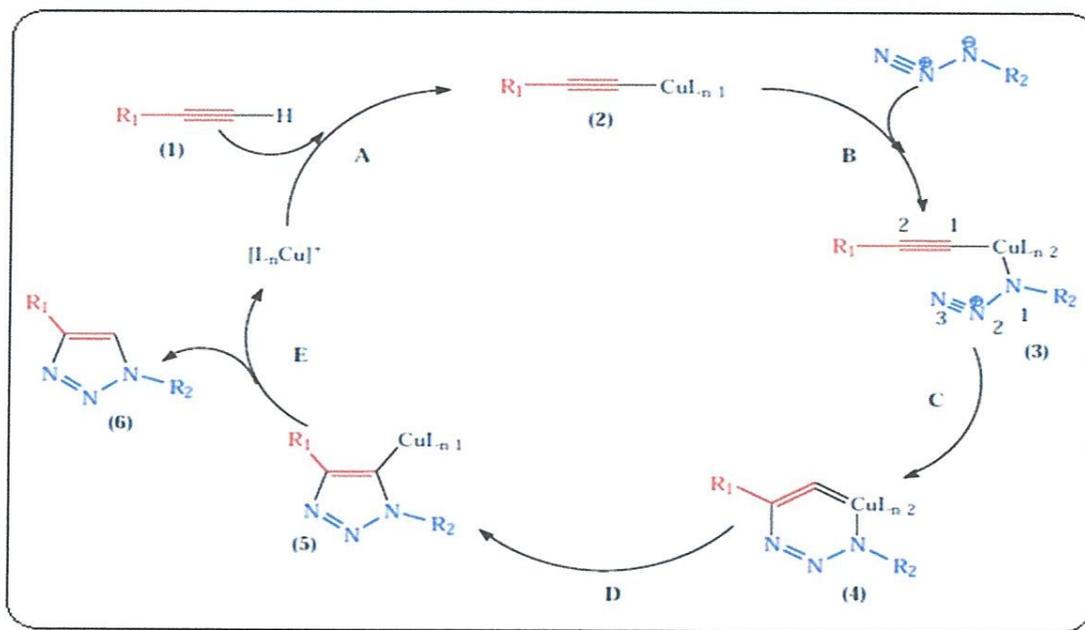
Le tableau 1 résume les principaux systèmes (catalyseurs et solvants) cités dans les publications traitant de la chimie click. Meldal et collaborateurs ont par ailleurs établi la liste exhaustive des sources de cuivre(I) utilisées ainsi que les conditions associées entre 2001 et 2008.[9]

Degré d'oxydation initial	Catalyseurs	Additifs	Bases additionnelles	Solvants
Cu <sup>I</sup>	CuI CuBr Cu(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Br	aucun	Triéthylamine 2,6-lutidine DIPEA	DMF THF Toluène MeCN
Cu <sup>II</sup>	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Acide ascorbique	Aucune	H <sub>2</sub> O/Alcool 1:1
Cu <sup>0</sup>	Cuivre métal Poudres/nanoparticules	Sel d'ammonium	Aucune	H <sub>2</sub> O/Alcool 2:1

**Tableau 1** : Récapitulatif des principaux systèmes catalytiques pour la CuAAC. [9]

### I.2.1.2-Mécanisme de la CuAAC

Le premier mécanisme proposé pour la CuAAC est présenté dans le (schéma 5). La première étape consiste en l'addition du cuivre(I) sur l'alcyne après élimination du proton terminal. Le complexe d'acétylure de cuivre (I) formé interagit avec l'azoture, activant ainsi l'attaque nucléophile du carbone sur l'atome d'azote terminal afin de former un métallacycle. Il s'ensuit une contraction du cycle (élimination réductrice) pour former le complexe triazolure de cuivre. Enfin, le triazole attendu est généré par une protonation, entraînant la libération du cuivre qui peut rentrer dans un nouveau cycle catalytique.



**Schéma 5** : Mécanisme proposé pour la CuAAC en présence d'un ligand. [12]

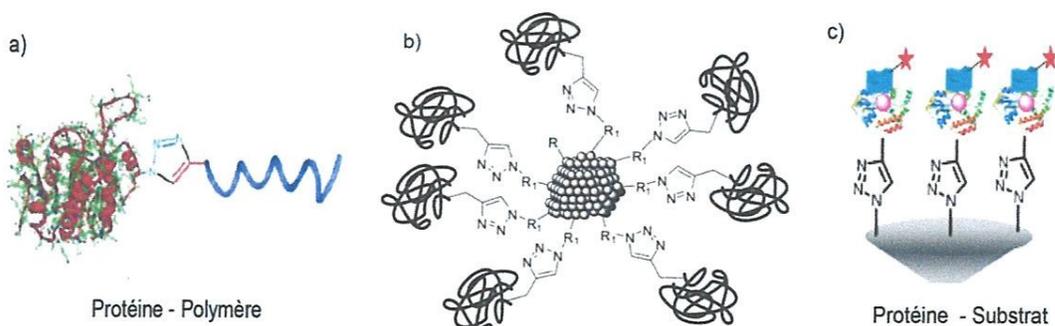
### 1.2.1. 3- Applications de la cycloaddition CuAAC

L'utilisation de la CuAAC en combinaison avec d'autres réactions chimiques a permis la synthèse rapide d'une grande variété de structures d'intérêt biologique. Les différentes Applications dans le domaine chimie-biologie de la CuAAC sont brièvement présentées ci-dessous.

Le motif triazole peut mimer structurellement la fonction amide, servir de ligand pour les métaux ou lier différentes molécules de complexité variées. La ligation CuAAC de deux Molécules, l'une comportant un azoture et l'autre un alcyne, est une réaction simple et rapide À mettre en œuvre ; quelques fois cette réaction peut être réalisée directement dans des Conditions *in vivo*.

#### 1.2.1.3.a- Conjugaison de molécules

Les 1, 2,3-triazoles sont des composés stables et inertes vis-à-vis des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse en milieu biologique. Il n'est donc pas étonnant que la réaction de ligation par des groupements triazoles ait trouvé une multitude d'applications en chimie médicale et en biologie moléculaire. Parmi les exemples, on trouve des modifications de produits naturels et de drogues, la modification de nucléotides, la ligation de sucres à des peptides.



**Figure 2** : Exemple d'architectures biocompatible à base de protéine obtenues par CuAAC : a)-polymère bio-conjugué, b)-nanoparticule fonctionnelle, c)-surface fonctionnelle. [13]

### I.2.1.3.b-Produits naturels modifiés

Trois types de modifications des produits naturels [10] et de composés actifs ont été développés grâce à la CuAAC. Premièrement, le triazole peut être utilisé comme lien pour fonctionnaliser une molécule afin de modifier ses propriétés, comme sa solubilité, sa biodisponibilité ou sa vectorisation. Deuxièmement, le triazole peut être utilisé pour greffer un fluorophore ou un marqueur biotinylé dans les dernières étapes de synthèses et ceci dans le but de déterminer sa localisation dans une cellule ou un organisme. Enfin, la troisième application consiste à diversifier facilement la structure d'une drogue dont l'activité est connue. Dans des conditions *in vivo*.

### I.2.1.3.c- Concept de ligand click pour chélater les métaux

Les triazoles possèdent des propriétés de coordination des métaux similaires aux imidazoles substitués. Les 1,2,3-triazoles fonctionnalisés en positions 1 et 4 sont des ligands versatiles qui présentent différents sites donneurs pour la coordination avec un métal. Il est souvent rapporté que celle-ci se fait majoritairement avec l'azote N-3 du triazole. Les positions N-2 et C-5 sont elles aussi des sites de coordination potentiels dans certains cas.[11] Si la structure de la molécule est adéquatement choisie, la fonctionnalisation du triazole par des atomes donneurs permet de constituer des pinces à métaux.

---

*Chapitre II :*

*Chimie du Rhénium*

*Et du Technétium*

---

### II.1 -Chimie de Rhénium

#### II.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.[14] Ce fut le dernier des éléments stables à être découvert. Il se trouve à l'état naturel sous deux formes isotopiques stables :  $^{185}\text{Re}$  (37,4 %) et  $^{187}\text{Re}$  (62,6 %). En vérité, le  $^{187}\text{Re}$  est un émetteur  $\beta^-$  très faible (2,62 KeV), avec une période physique très importante ( $t_{1/2} = 4,35.10^{10}$  ans).

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 di rhénium  $\text{Re}_2\text{O}_7$  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  $\text{ReO}_4^-$  et éventuellement précipité sous forme de  $\text{NH}_4\text{ReO}_4$  ou de  $\text{Re}_2\text{S}_7$ . [15]

#### III.1.2- Propriétés physico-chimiques

Le rhénium, de configuration électronique  $[\text{Xe}] 4f^{14}5d^56s^2$ , appartient, tout comme le manganèse et la technétium, à la colonne VIIB 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)[16].

1-Une propriété importante de la chimie du rhénium est l'existence d'un grand nombre de degrés d'oxydation (-III pour  $\text{Re}(\text{CO})_4^{3+}$  à +VII pour

$\text{ReO}_4^-$ ), 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.[17]

2-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. 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  $\text{Re}_2\text{O}_7$  (stable en milieu non-aqueux) commerciaux.[18]

### II.1.3- Isotopes

Le rhénium possède deux isotopes émetteurs  $\beta^-$ , potentiellement intéressants en médecine nucléaire, dans une optique thérapeutique :  $^{186}\text{Re}$  ( $t_{1/2} = 90 \text{ h}$  ;  $E_{\beta_{\text{max}}} = 1,1 \text{ MeV}$ ) et  $^{188}\text{Re}$  ( $t_{1/2} = 17 \text{ h}$  ;  $E_{\beta_{\text{max}}} = 2,1 \text{ MeV}$ ).[19 ,20]Ceux-ci présentent, de plus, l'avantage d'une émission  $\beta$  bien adaptée à l'imagerie pour le suivi de la thérapie (respectivement 137 KeV et 155 KeV). On peut souligner qu'initialement le  $^{188}\text{Re}$  fut proposé comme agent diagnostique. [21]

## II.2La chimie du technétium

### II.2.1- Découverte

Cet élément (numéro atomique 43) a été prévu par Mendeleïev en 1871, sous le nom ekamanganese, mais il n'a été isolé qu'en 1937 par les italiens Emilio Segrè et Carlo Perrier.[22]Son nom lui vient du grec «technetos », soit artificiel, et lui fut donné par ses découvreurs en 1947,[23]pour rappeler qu'il fut le premier élément artificiel connu. Actuellement, plus de 40 isotopes lui sont connus ,[24,25]tous étant radioactifs, conformément à la loi de Mattauch. L'isotope 99 métastable

( $^{99m}\text{Tc}$ ), utilisé en médecine nucléaire, fut isolé par Seaborg et Segrè par bombardement sur du molybdène[26] puis par Segrè et Wu dans les produits de fission de l'uranium.[27] Dans les années 50, l'analyse des impuretés éluées lors de l'étude d'un générateur d'iode-132 ( $^{132}\text{Te}/^{132}\text{I}$ ) au Brookhaven National Laboratory conduit à la découverte de la présence de technétium-99m.[28]

Il est rapidement démontré que ce dernier est issu de la décroissance du molybdène-99, qui provient de la purification du tellure des autres produits de fission. Les similitudes entre la chimie de la paire tellure/iode et de la paire molybdène/technétium conduisent au rapide développement d'un générateur ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ).[29] Deux ans plus tard, en 1960, Richards propose le  $^{99m}\text{Tc}$  comme traceur médical potentiel.[30]

Ses propriétés physiques idéales en font rapidement un élément de prédilection pour l'imagerie et les articles traitant du technétium connurent une très forte croissance, tant sur le plan chimique que sur le plan médical, et ce, bien que l'absence d'isotope stable pour la synthèse et la caractérisation des complexes soit un handicap.

### II.2.2- Propriétés physico-chimiques

Le technétium est un métal de la deuxième série des éléments de transition appartenant au groupe VIIB. Sa configuration est  $[\text{Kr}] 4d^5 5s^2$ . Il possède donc sept électrons sur sa couche de valence. Comme c'est le cas pour tous les éléments de transition, la chimie du technétium est dominée par la formation de complexes métal-donneur, c'est-à-dire des composés formés par des liaisons entre le métal déficient en électrons et des atomes ou des groupes fonctionnels capables de donner des paires d'électrons. Comme exemples de donneurs typiques pour la formation de complexes du technétium, on peut citer les amines, les amides, les thiols, les phosphines, les oximes et

## Chapitre II : Chimie de rhénium et du technétium

les isonitrile. A quelques rares exceptions près, tous les radio pharmaceutiques du  $^{99m}\text{Tc}$  sont des complexes métal donneur.[31]Le degré d'oxydation du technétium varie de  $-I$  à  $+VII$ . Cependant, les degrés les plus courants dans la chimie du technétium sont les degrés  $+I$ ,  $+III$  et  $+V$ . [32 ,33]

La chimie redox riche et diverse du technétium rend le contrôle du degré d'oxydation et la stabilité du complexe difficiles. En même temps, cela offre l'opportunité de modifier les structures et les propriétés des complexes technétié (telles que la charge globale ou la lipophilie) par le biais de ligands ou d'atomes donneurs ayant une grande affinité pour tel ou tel degré d'oxydation, ainsi que par l'introduction de groupes fonctionnels non-donneurs.[34]

Ainsi, le facteur le plus important influençant le degré d'oxydation du technétium est la nature des atomes qui le coordonnent. (cf. Fig. 3). La chimie de coordination du technétium est compliquée par la facilité avec laquelle celui-ci peut passer d'un degré d'oxydation à un autre.[35]

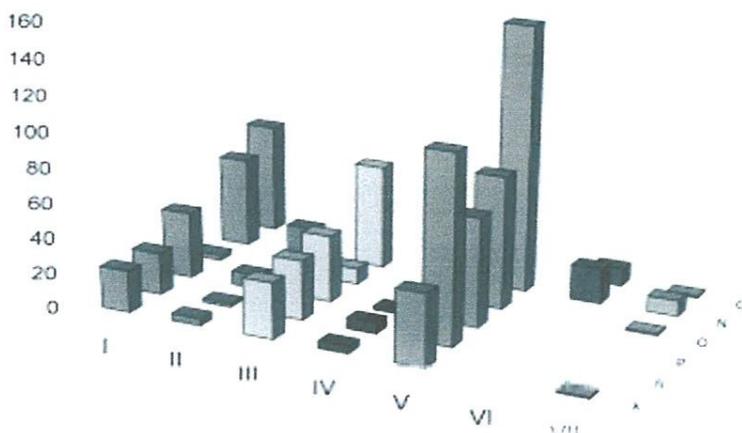
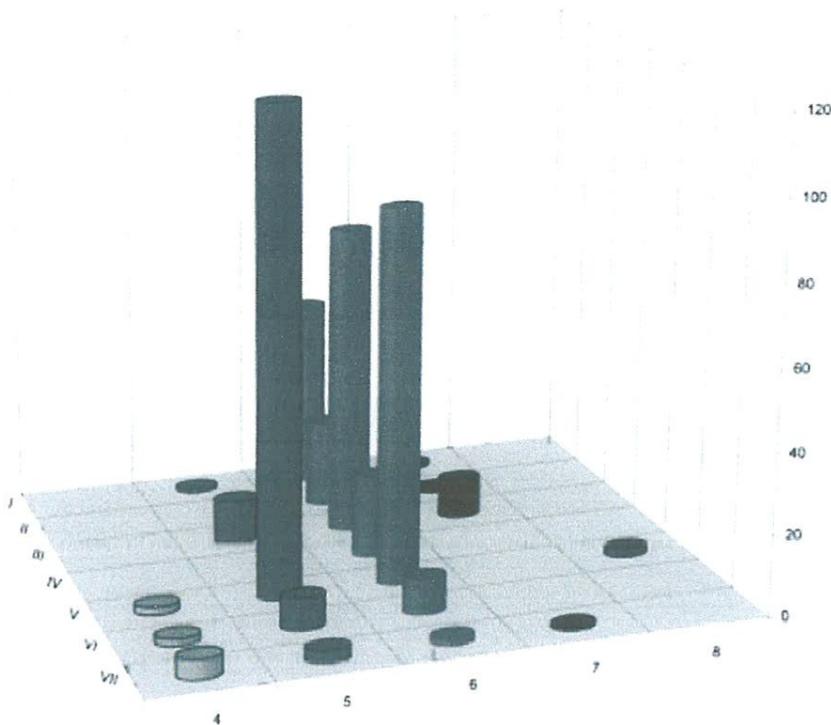


Figure 3: Distribution des atomes coordonnants vis-à-vis du degré d'oxydation. [28]

La coordinence pour le technétium varie de quatre à neuf, avec plusieurs coordinences ou géométries pour chaque degré d'oxydation. Pour

le degré V, le degré d'oxydation le plus courant pour les radio pharmaceutiques du technétium, les coordinences varient de 5 à 7. Les degrés d'oxydation +I et +III, eux, et à de rares exceptions près, ont une coordinence de 6, avec une géométrie octaédrique (cf. Fig. 4). [36]



**Figure 4** : Distribution de la coordinence en fonction du degré d'oxydation. [28]

La seule forme chimique commerciale du technétium est l'ion pertechnétate,  $TcO_4^-$ , aussi bien à l'échelle du traceur ( $^{99m}Tc$ ) qu'à l'échelle pondérale ( $^{99}Tc$ ), avec un contre-ion variable (sodium, ammonium, ...). Toute la chimie de cet élément s'organisera donc à partir de cet ion. Deux stratégies de synthèse peuvent être mises en œuvre : la méthode directe, où le pertechnétate est réduit en présence d'un ligand, et la méthode indirecte, dans laquelle un complexe de faible constante de stabilité est synthétisé dans une première étape avant un échange de ligand sur ce complexe intermédiaire. La synthèse, en milieu aqueux, de complexes stables, dont la cinétique de formation est souvent lente, implique d'utiliser cette seconde

méthode qui évite la réaction plus rapide de l'eau sur le technétium et donc la formation de  $TcO_2$ .

### II.2.3-isotope

Le seul isotope présentant un intérêt sur le plan biomédical est le technétium-99m, qui correspond à l'état excité du technétium-99. Cependant, il faut également noter le technétium<sup>-94m</sup> ( $t_{1/2} = 52$  min, émission  $\beta^+$  à 70 %,  $E_{max} = 2,47$  MeV) pour la tomographie par émission de positons qui tend à se développer.[37]Le <sup>99m</sup>Tc n'étant accessible qu'à l'échelle de traces(370 KBq à 370MBq correspondent à  $10^{-12}$ ,  $10^{-11}$ mol), les études macroscopiques sont réalisées sur le <sup>99</sup>Tc, émetteur  $\beta^-$  de longue période ( $t_{1/2} = 2,1.105$ ans), qui possède des propriétés chimiques identiques.[38]Du fait de sa faible activité spécifique (629 KBq/mg) et de sa faible radiation  $\beta$  ( $E_{max} = 0,29$  MeV), la manipulation de quelques milligrammes ne pose pas de problèmes de radioprotection particuliers.

### II.3-Comparaison de la chimie du technétium et du rhénium

La chimie du rhénium présente un certain nombre d'analogies avec celle du technétium.[39,40,41] Possédant avantageusement des isotopes stables (<sup>185/187</sup>Re), ce qui n'est pas le cas avec le technétium, le rhénium est donc souvent considéré comme un modèle du technétium à l'échelle macroscopique.[42]Par exemple, du fait de leurs rayons atomiques et ioniques voisins (cf. tableau 2), il est possible d'effectuer une comparaison directe des structures des complexes du technétium et du rhénium.[43 ,44]

Les complexes des deux métaux possèdent des propriétés physiques proches (taille, lipophile, etc....) ainsi qu'une chimie similaire, ce qui a été mis à profit, par exemple dans le cas des complexes hexakis(isonitrile)technétium (I) à partir des analogues rhéniés connus.[45]

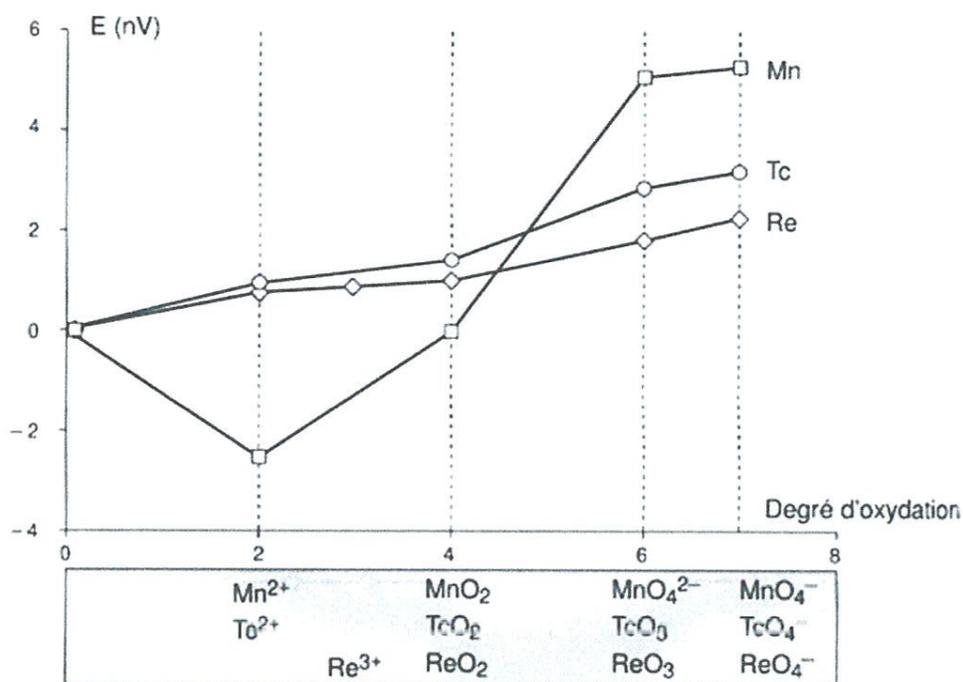
## Chapitre II : Chimie de rhénium et du technétium

Actuellement, cette comparaison s'effectue en sens inverse, les complexes du technétium-99m servant de modèles pour des complexes analogues du rhénium-188.[46]

	Mn	Tc	Re
Numéro atomique	25	43	75
Configuration électronique	[Ar] 3d <sup>5</sup> 4s <sup>2</sup>	[Kr] 4d <sup>5</sup> 5s <sup>2</sup>	[Xe] 4f <sup>14</sup> 5d <sup>5</sup> 6s <sup>2</sup>
Rayon métallique (Å)	1,26	1,36	1,37
Energie de première ionisation (eV)	7,43	7,28	7,87
E <sub>0</sub> (V) MO <sub>4</sub> <sup>-</sup> /M	+ 0,78	+ 0,48	+ 0,37
MO <sub>2</sub> /M	+ 0,115	+ 0,28	+ 0,26
MO <sub>4</sub> <sup>-</sup> /MO <sub>2</sub>	+ 1,695	+ 0,74	+ 0,55

**Tableau 2** : Quelques caractéristiques des éléments du groupe 7. [46]

Cependant, malgré de fortes similitudes, des différences importantes existent, en particulier pour les potentiels redox et les cinétiques d'échange de ligands. Les complexes du rhénium possèdent des potentiels redox plus bas (cf. Fig. 4) et sont moins réactifs. Pour des paires de complexes analogues du rhénium et du technétium, celui du technétium est toujours plus facile à réduire et plus dur à oxyder.[47]Cependant, les différences en potentiels redox dans les paires sont variables. Un résumé des données disponibles a été donné par Deutsch et coll.,[48]Cette relative facilité d'oxydation des complexes du rhénium implique qu', *in vivo*, la formation de l'anion ReO<sub>4</sub><sup>-</sup>est relativement commune.



**Figure 5** : Comparaison des potentiels redox des métaux du groupe VIIB.

(D'après M. Comet, M. Vidal, Radio pharmaceutiques, chimie des radio traceurs et applications biologiques, Presses Universitaires de Grenoble, 1998)

Un second point de divergence est le caractère plus inerte, au niveau de la cinétique d'échange de ligands, des complexes de rhénium par rapport à leurs analogues de technétium. Les liaisons rhénium-ligand sont moins labiles que les liaisons technétium-ligand dans les réactions qui passent par des mécanismes d'association ou de dissociation, comme prévu par la théorie des métaux de transition des seconde et troisième rangées.<sup>47</sup> Ainsi, par exemple, dans le cas de  $[\text{MO}_2(\text{py})_4]^+$  ( $\text{M} = \text{Tc}, \text{Re}$ ), la réaction d'échange de la pyridine par de la pyridine deutérée, suivie par RMN <sup>1</sup>H, s'effectue 8000 fois plus rapidement dans le cas du complexe technétié.<sup>[50]</sup> Cependant, des ligands portiques liés au rhénium ont un pKa plus élevé que quand ils sont liés au technétium, ce qui est dû à la plus grande richesse en électrons du

## Chapitre II : Chimie de rhénium et du technétium

---

rhénium, qui entraîne un potentiel redox diminué et une rétro donation  $\pi$  plus importante comparé au technétium.[51] Ceci peut conduire à une dissociation acido-catalysée de ligand (par exemple un thiolate) plus rapide (dans certaines conditions) pour le rhénium que pour le technétium. Cette différence de cinétique d'échange peut donner lieu à la synthèse de produits totalement différents pour le rhénium et le technétium.[52] Il a également été montré pour certains complexes une différence de lipophilie et de comportement *in vitro* entre le rhénium et le technétium.[53,54] A titre d'exemple, le perrhénate s'accumule moins au niveau de la thyroïde et est plus rapidement excrété par les reins que le pertechnétate.[55] Cette différence de comportement *in vivo* peut être due à la plus grande tendance des complexes de rhénium à augmenter leur coordinence. En effet, le perrhénate peut accroître sa sphère de coordination de 4 à 6 plus facilement que le pertechnétate, en présence de citrate ou d'oxalate.[56] La présence de nombreux groupes carboxylates dans le milieu biologique peut donc entraîner des bio distributions différentes des deux permétallates.

---

---

*Chapitre III :*

*Synthèse des complexes*

*De Rhénium(I) Et*

*De Technétium(I)*

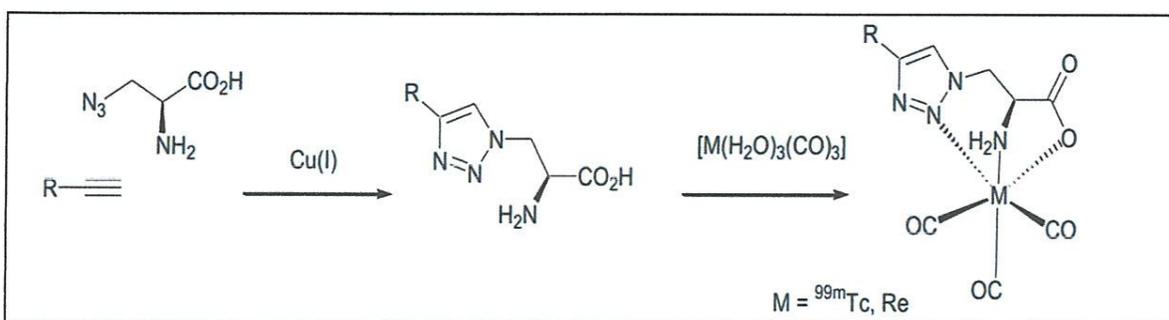
---

---

## Chapitre III : Synthèse des complexes de Rhénium(I) et de Technétium(I)

### III.1-Complexes de rhénium(I) et de technétium(I)

Le marquage isotopique de molécules est devenu un outil indispensable pour la détection des cancers. Ces dix dernières années, des recherches ont été menées sur des complexes organométalliques comportant du  $^{99m}\text{Tc}$  ou du  $^{188}\text{Re}$ . Un grand nombre de ligands fonctionnalisés ont été développés pour permettre une bonne chélation. Les synthèses multi étapes utilisées sont généralement peu efficaces. La CuAAC a été utilisée par le groupe de Schibli pour améliorer la synthèse des ligands chélateurs du rhénium et du technétium afin de marquer des biomolécules ciblant des tumeurs. [55]



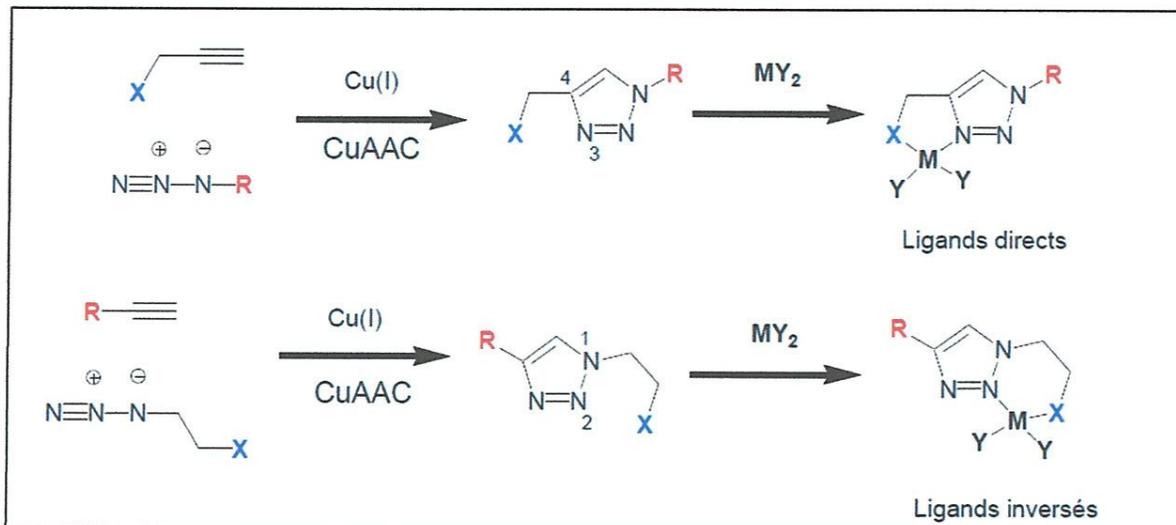
**Figure 6 :** Ligands tridentés comportant une unité triazole pour la chélation des métaux  $^{99m}\text{Tc}$  ou du  $^{188}\text{Re}$ . [55]

Dans les complexes (Figure 7), le métal est chélaté par un des azotes du triazole et par une fonction exo-cyclique (amine, carboxylate). Les ligands peuvent être classés en deux Catégories selon Schibli [56]:

- Les ligands click « directs » dans lesquels le substituant de la chaîne en position C-4 et l'azote N-3 du triazole participent à la chélation du Rhénium
- Les ligands click « inversés » dans lesquels la chélation est obtenue avec l'azote N-2 du triazole et le substituant de la chaîne porté par l'azote N-1.

Les ligands directs et inverses permettent respectivement la formation respectivement de Complexes contenant des métallacycle à 5 et 6 chaînons (Figure 7).

## Chapitre III : Synthèse des complexes de Rhénium(I) et de Technétium(I)

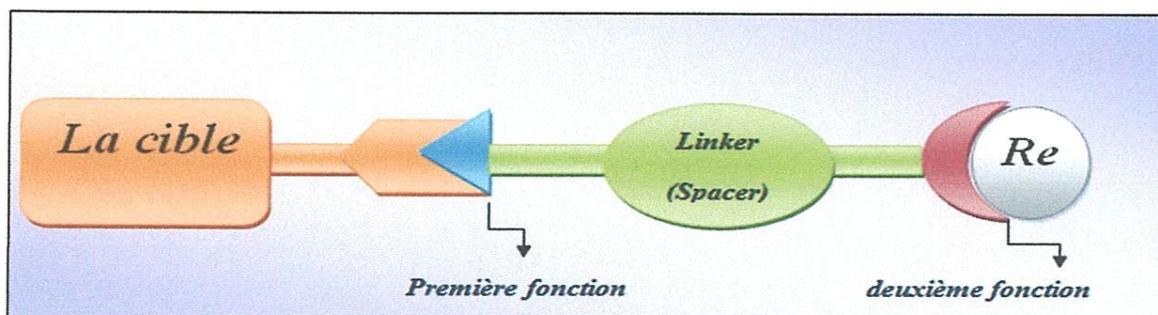


**Figure 7 :** Stratégies de synthèse de complexes de métal comportant des ligands 1, 2,3-triazoles Bidentes. [56]

Le design de ces ligands click permet d'obtenir une grande variété de produits de façon Simple et rapide. Il est intéressant de noter que l'on peut faire varier les différents Groupements R, le groupe donneur X, les ligands ancillaires du métal (Y) :

- Le groupement R peut être un groupe alkyle, amide, benzyle... Ces groupements Peuvent facilement intégrer des groupements apportant un intérêt pour la Solubilité, la réactivité du complexe avec une cible, ou facilitant le transport du Complexe dans ou vers la cellule.
- Le groupement donneur X peut être une amine ou un acide carboxylique. Ces Hétéroatomes doivent avoir une grande affinité pour le métal et ne doivent pas être Labiles.
- Les ligands ancillaires Y permettent, selon leur nature, d'obtenir des complexes Métalliques neutres ou chargés.

### III.2-Les ligands polyfonctionnels



**Schéma 6 :** ligand bi-fonctionnel

## Chapitre III : Synthèse des complexes de Rhénium(I) et de Technétium(I)

La stratégie de synthèse repose sur le concept « Click-to-Chélate », elle permet d'expliquer comment réaliser la complexation du Rhénium avec des ligands polyfonctionnel.

### III.2.1- Type de ligands

Une première classe de ligand polyfonctionnels les ligands hybrides appelés aussi ligands mixtes est, résultat de l'association de deux, ou plus, site donneurs différents porté par la même molécule. Par site donneur, on entend toutes la fonction classique utilisées dans la chimie de coordination pour interagir avec un centre métallique ; phosphine, carbène, imine, alcoolate,.....etc.

Dans le cas d'une autre classe de ligands polyfonctionnels, l'un des sites donneur peut être remplacé par une fonction de greffage ; alkoxyasilane, thiol, etc. La nature et la longueur de l'espaceur entre les deux sites influencent ou contraignent l'orientation des sites donneurs et sont donc des paramètres non négligeable lors du désignes ligands (schéma7). [57]

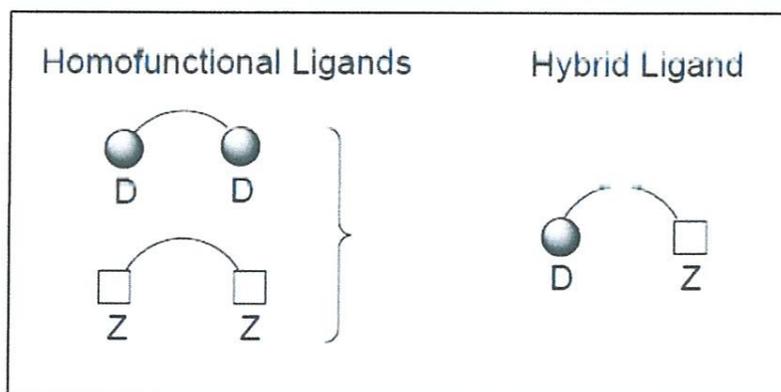


Schéma 7 : représentation d'un ligand hybride composé de deux sites donneur eus différents, D et Z. [57]

### III.2.2- Mode de coordination

La nature et la longueur de l'espaceur entraîne différents mode de coordination possible. Si D et Z Sont des sites donneurs, on peut à priori en observer trois, dans le cas d'un centre métallique ayant une affinité pour seulement l'une ou l'autre des fonctions donneuses on peut observer un mode de coordination mono-denté. Lorsque le métal et les deux donneurs sont compatibles, le ligand peut se coordiner de façon bidenté chélatants. Si la rigidité de l'espaceur ne le permet pas, il peut se former des complexes bimétalliques, dans les quels le ligand sera lié de manière bidentée pontant (Schéma8). [57]

## Chapitre III : Synthèse des complexes de Rhénium(I) et de Technétium(I)

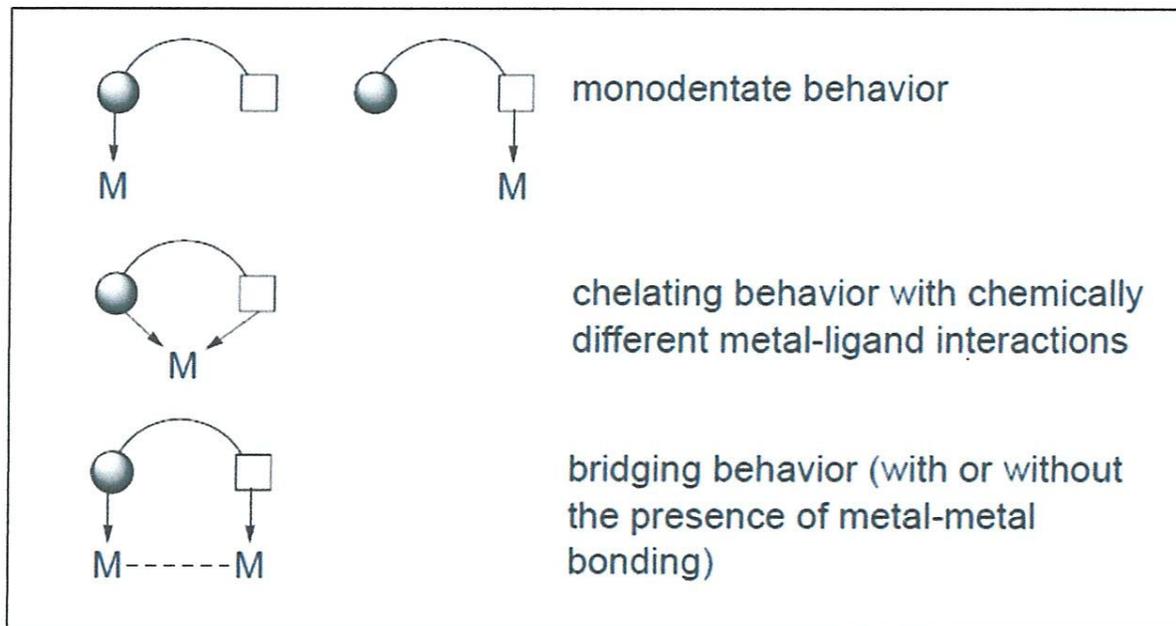
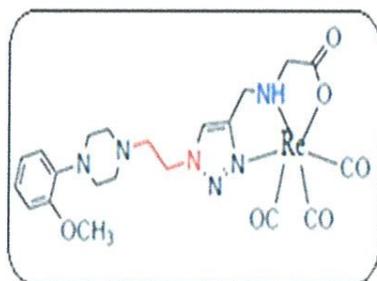


Schéma 8 : représentation du mode de coordination possible d'un ligand bi-fonctionnel. [57]

### III.2.3-Ligands bidentés et tridentés :

Les ligands bidentés et tridentés sont des molécules qui possèdent plus d'un site d'accroche avec le métal, ils sont réputés d'être doués d'une grande stabilité même à des concentrations très faibles. Dans le schéma 9 ci-dessous est représenté un exemple de ligand tridenté qui reforme deux sites d'attache avec le métal.

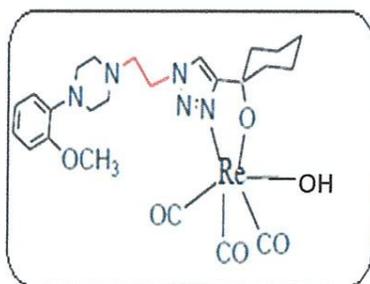
Par ailleurs, dans le schéma 10 est représenté un ligand bidenté qui contient trois sites d'attache avec le métal.



(1)

Schéma 9 : Le complexe du rhénium tri-carbonyle avec du ligand tridenté.

## Chapitre III : Synthèse des complexes de Rhénium(I) et de Technétium(I)



(2)

Schéma 10 : Le complexe du rhénium tri-carbonyle avec du ligand bidenté.

### III.3-Approche « Click-to-chelate »

La notion de « Click-to-chelate » a été mise au point en 2006 par Schibli et coll.[58] Partant du postulat que l'histidine, un acide aminé naturel, est un très bon chélatant du cœur  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$  (et de son équivalent rhénié) grâce à son noyau imidazole disubstitué en 1,4, ils ont synthétisé un équivalent avec un motif triazole, en une seule étape, complexant le  $^{99m}\text{Tc}$  dans la foulée. L'azote en position 3 dans le triazole, la fonction amine et l'acide carboxylique de la structure permettent en effet de complexer le  $^{99m}\text{Tc}$  de manière stable

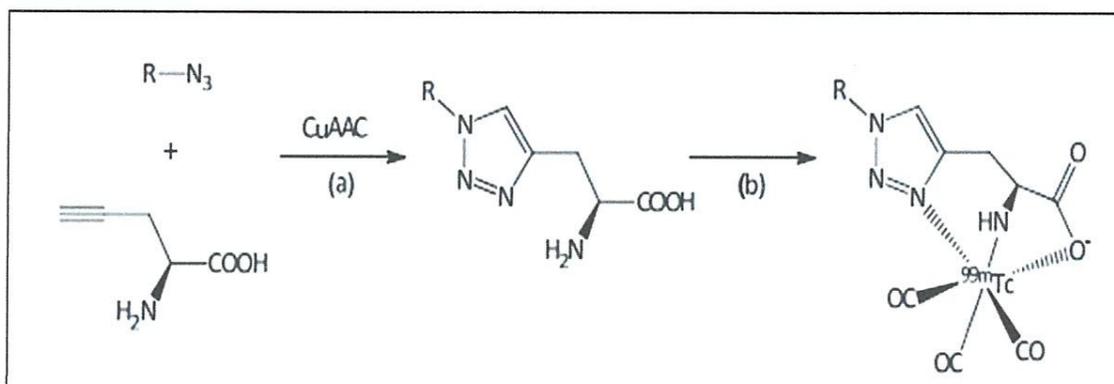


Figure 8 : Schéma général de l'approche « Click-to-chelate ». (a)  $\text{CuSO}_4$ , ascorbate de sodium,  $\text{H}_2\text{O}$ , 15 h à 25°C ou 30 min à 100°C ; (b)  $^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3^+$ , tampon PBS, pH 7,4, 30 min à 100°C. [58]

L'application de ce concept est large, puisqu'elle permet de radio marquer les quatre grands types de biomolécules existants : les sucres, les peptides et anticorps, les acides nucléiques et les lipides.[22]

## Chapitre III : Synthèse des complexes de Rhénium(I) et de Technétium(I)

---



**Schéma11** : Représentation schématique d'un Chélate bi-fonctionnel

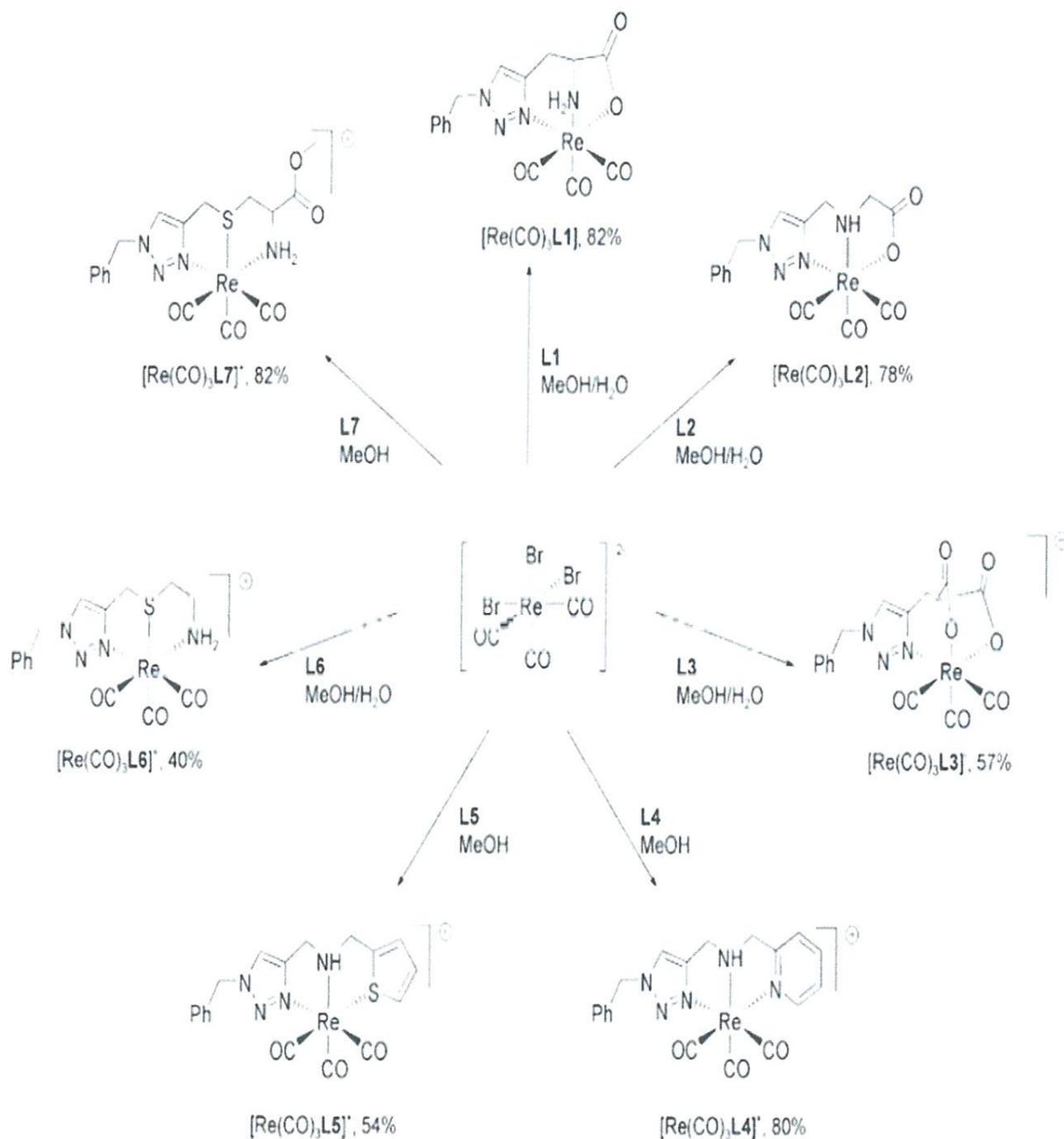
Les fonctions chélatantes ne sont pas non plus limitées à une amine et un acide carboxylique. Schibli a pu montrer qu'une grande palette de ligands est adaptable à l'approche « Click-to-chelate » : les ligands contiennent des atomes d'oxygène, d'azote et de soufre donneurs (figure 9),[59] et permettent de complexer des métaux comme le Re(I), l'Ir(III), le Pt(I), le Fe(II), le Zn(II)....[60]

Pour montrer l'avantage de sa méthode vis-à-vis des chélatants habituels, Schibli a comparé la synthèse de deux acides foliques modifiés, l'un par l'histidine, l'autre par son équivalent 1,2,3-triazole.[61] la synthèse du premier demande cinq étapes, alors que celle du second seulement deux : le rendement global est respectivement de 7 % et 80 % environ. Le radio marquage avec  $^{99m}\text{Tc}$  s'effectue de la même manière et avec la même efficacité dans les deux cas. Cependant, un raccourci important peut être pris dans le cas du triazole : la réaction Click de cycloaddition et la complexation peuvent se faire en one-pot, le marquage se faisant préférentiellement sur le triazole et non sur l'azote libre. Les essais *in vitro* et *in vivo* ont donné des résultats similaires entre les deux acides foliques modifiés.

Le concept « Click-to-chelate » montre à travers cette étude tout son potentiel, Schibli le qualifiant lui-même de « méthode choix » pour le développement de nouveau radio pharmaceutique. La récente revue de Mindt le confirme : en moins de dix ans,

## Chapitre III : Synthèse des complexes de Rhénium(I) et de Technétium(I)

La « Click-to-chelate » a été appliquée à des dizaines de molécules pour obtenir autant de radio traceur et toutes les pistes ne sont pas encore explorées.[62]

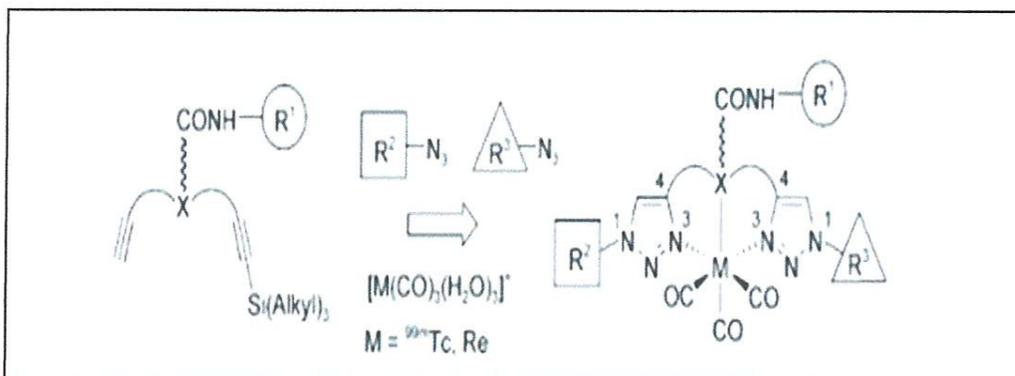


**Figure 9:** Exemples de "Click-to-chelate" à partir de ligands de différentes natures pour la complexation de  $\text{Re}(\text{CO})_3$ , équivalent froid de  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})$ . [5]. [59]

Parmi les pistes étudiées, on peut remarquer la synthèse de di-1,2,3-triazoles à partir de précurseurs di alcynes : la structure obtenue peut contenir avec une synthèse

## Chapitre III : Synthèse des complexes de Rhénium(I) et de Technétium(I)

asymétrique jusqu'à quatre entités différentes, à savoir un complexe de  $^{99m}\text{Tc}$  et trois autres fonctionnalisés. [63]



**Figure 10** : « Click-to-chelate » pour la formation de di-1, 2,3-triazoles chélatants et fonctionnalisés. [63]

---

---

*Chapitre VI :*

*Résultat et discussion*

---

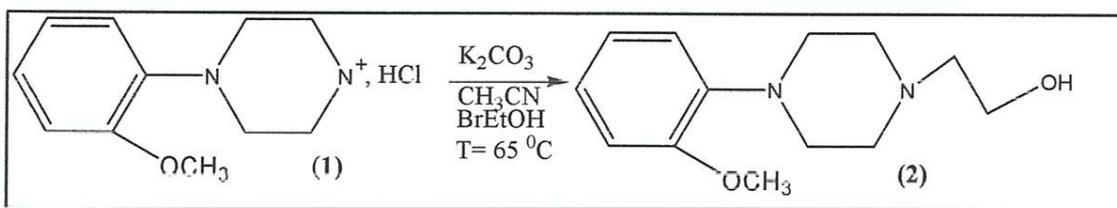
---

## Chapitre VI : Résultats et discussion

Comme décrit dans le chapitre trois, notre stratégie de synthèse se base sur la chimie « Click ». Cette réaction se déroule entre un azoture et un acétylénique, Il est donc nécessaire de préparer préalablement le synthon azide.

### VI.1 Synthèse du synthon azide (1) :

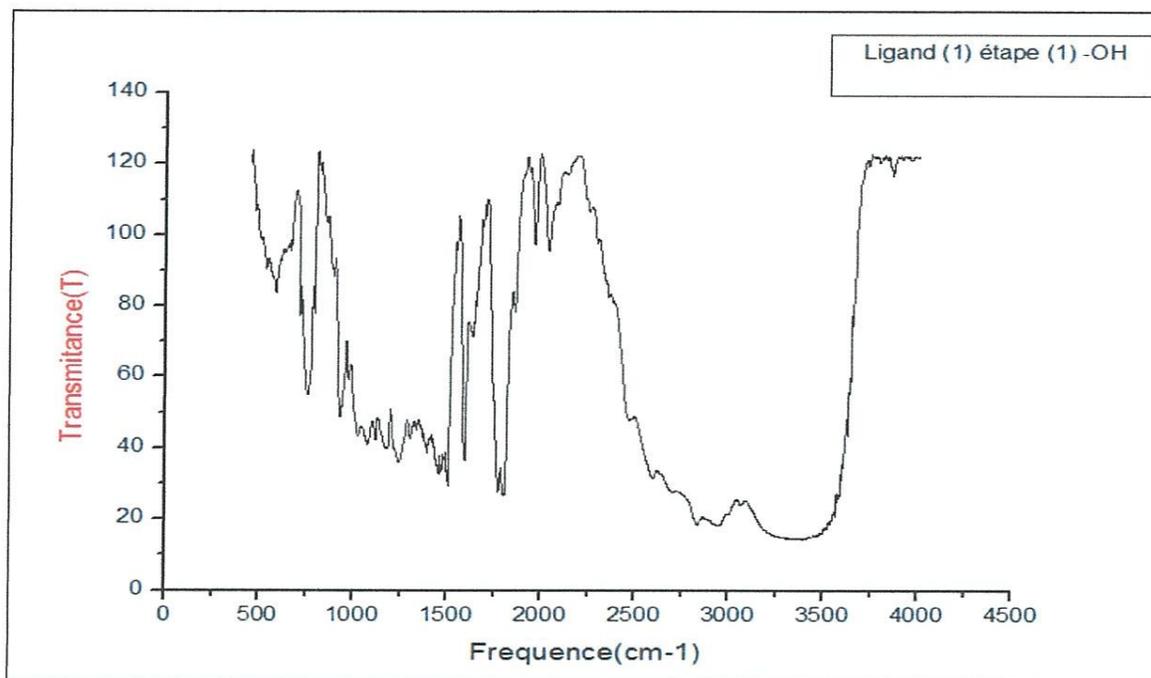
L'accès au 1-(2-azidoéthyl)-4-(2-methoxyphenyl) pipérazine composé (4) se fait en 3 étapes. La première étape (**schéma 12**) consiste à l'addition du bromo-éthanol en présence du carbonate de potassium au 1-(2-methoxyphenyl) pipérazine (1) dans l'acétonitrile comme solvant. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 65°C et agité pendant 12 h, au fur et à mesure que se forme une huile jaune clair.



**Schéma 12:** Synthèse du 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthanol.

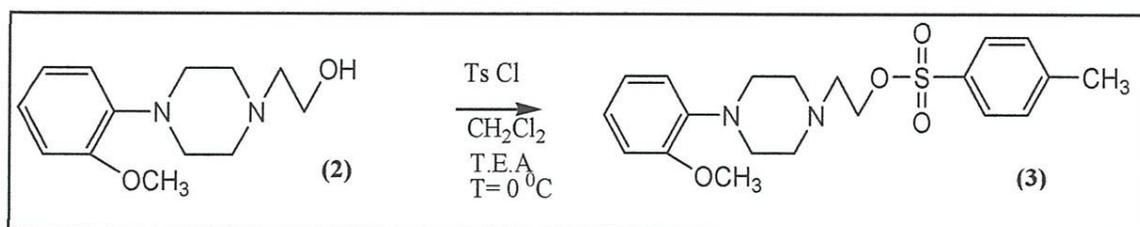
#### VI.1.1 Spectrométrie Infrarouge du 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthanol

Deux domaines de nombre d'onde sont intéressants dans ce spectre infrarouge. La bande vers  $3500\text{cm}^{-1}$  domaine de vibration de valence  $\nu_{(OH)}$  de l'alcool et autre bande vers  $1500\text{cm}^{-1}$  domaine de vibration de valence  $\nu_{(C=C)}$  aromatique.



**Figure 11 :** Spectre infrarouge du 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthanol.

La deuxième étape consiste à tosyler le composé (2) (4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthanol pour obtenir le 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl)éthyl-4-méthylbenzènesulfonate. Le milieu réactionnel est mis sous agitation magnétique pendant une heure à 0°C et laissé une nuit à température ambiante.



**Schéma 13:** Synthèse du 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthyl-4-méthylbenzènesulfonate.

### VI.1.2 Spectrométrie Infrarouge du 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthyl-4-méthylbenzènesulfonate.

Trois domaines de nombre d'onde sont intéressants dans ce spectre infrarouge. La bande vers 2800 cm<sup>-1</sup> domaine de vibration de valence  $\nu$  (C-H) de l'alcane on aussi une bande vers 1500 cm<sup>-1</sup> domaine de vibration de valence  $\nu$  (C=C) aromatique et une bande vers 1290 cm<sup>-1</sup> domaine de vibration de valence de  $\nu$  (S=O) sulfonyl.

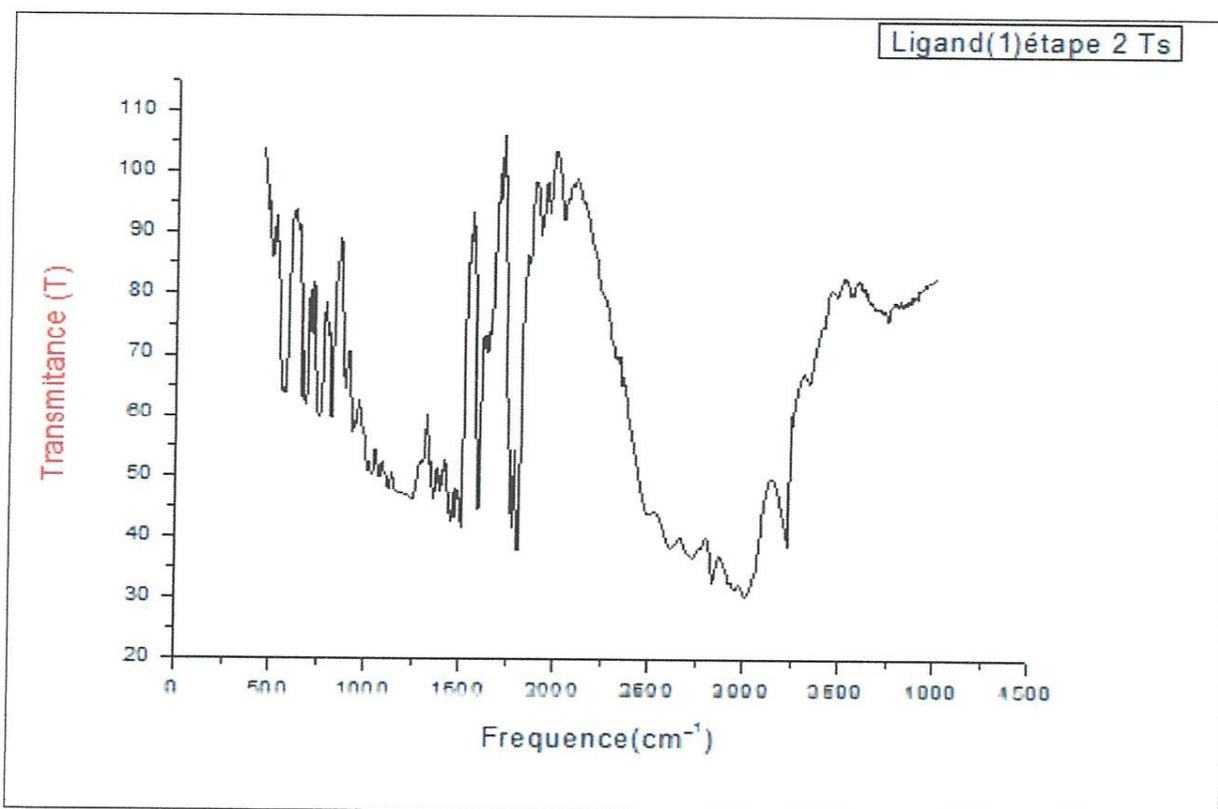


Figure 12 : Spectre infrarouge 2-(4-(2-methoxyphenyl) piperazin-1-yl) éthyl-4-méthylbenzènesulfonate.

La troisième étape l'azidation est effectuée par la substitution du 4-benzènesulfonate par l'azoture de sodium, le milieu réactionnel est chauffé et agité à 40°C pendant 12 h

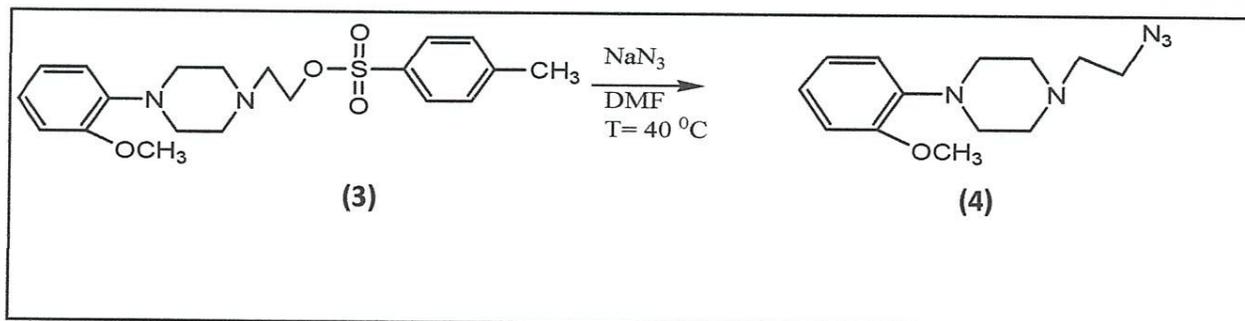


Schéma 14: Synthèse du 1-(2-azidoéthyl)-4-(2-méthoxyphényl) piperazine.

## Chapitre VI : Résultats et discussion

### VI.1.3 Spectrométrie Infrarouge du 1-(2- azido éthyl)-4-(2-methoxyphenyl) pipérazine.

On remarque dans ce spectre l'apparition d'une nouvelle bande vers  $2160\text{ cm}^{-1}$  c'est le domaine de vibration de valence  $\nu_{(\text{N}_3)}$  d'azoture, et deux autres bandes vers  $2850\text{ cm}^{-1}$  et  $2989\text{ cm}^{-1}$  c'est le domaine de vibration de valence de  $\nu(\text{C-H})$  l'alcane.

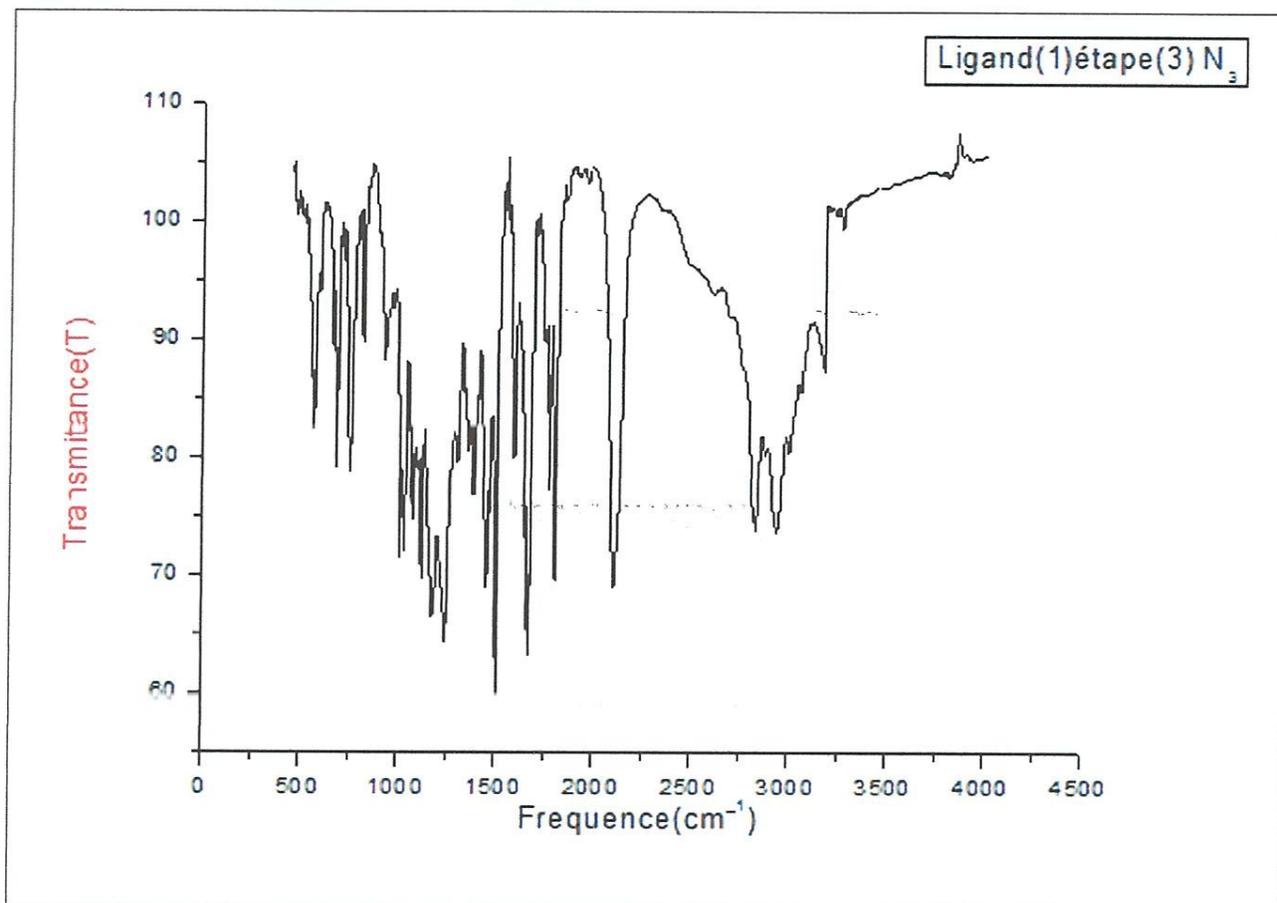
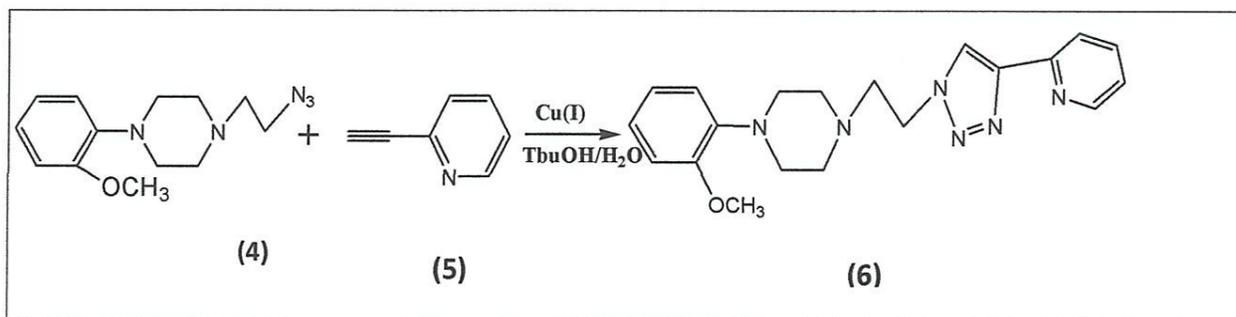


Figure 13 : Spectre d'infrarouge du 1-(2- azido éthyl)-4-(2-methoxyphenyl) pipérazine.

### VI.2 Synthèse du 1-(2-méthoxyphényl)-4-(2-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl)éthyl)pipérazine(ligand 1) :

Pour la synthèse du ligand (1) nous avons utilisé la réaction de cyclo addition entre le 1-(2- azidoéthyl)-4-(2-méthoxyphényl)pipérazine composé (4) et le 2-Ethynylpyridine composé (5) qui a été réalisé dans les conditions optimal et catalysé par le cuivre Cu(I) dans le mélange tertiobutanol/ eau à température ambiante.

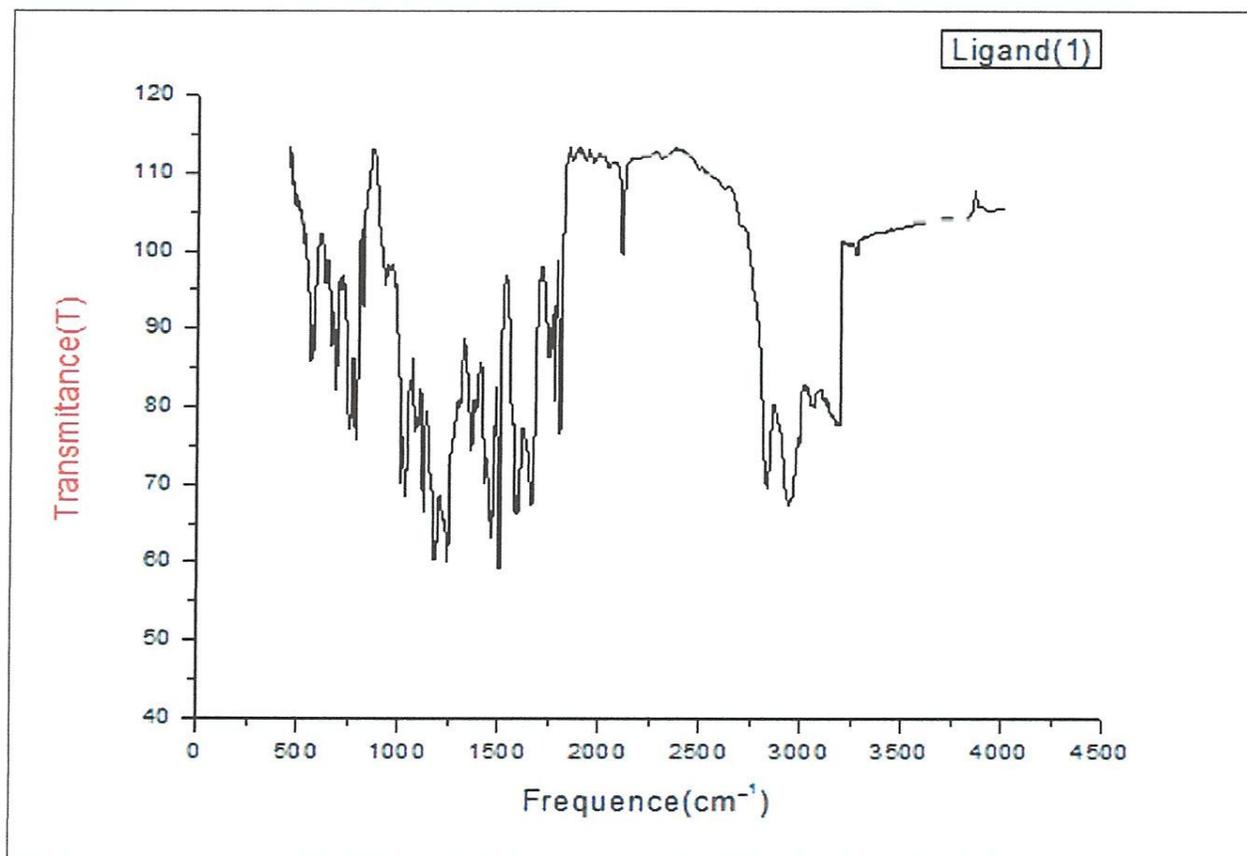
## Chapitre VI : Résultats et discussion



**Schéma 15:** Synthèse du 1-(2-méthoxyphényl)-4-(2-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl)éthyl) pipérazine.

### VI.2.1 Spectrométrie Infrarouge du ligand (1) :

Le spectre infrarouge du ligand (1) montre des bandes de vibrations intéressantes. En effet la première bande large qui est situé vers les 3100  $\text{cm}^{-1}$  domaines de vibration de valence  $\nu$  (C-H) aromatique. On observe aussi un pic vers les 1250  $\text{cm}^{-1}$  qui est attribué à la vibration de la N-pyridine. En fin une dernière bande est discernable vers 1690  $\text{cm}^{-1}$  correspondante au domaine de vibration de valence  $\nu$  (N=N) du triazole.

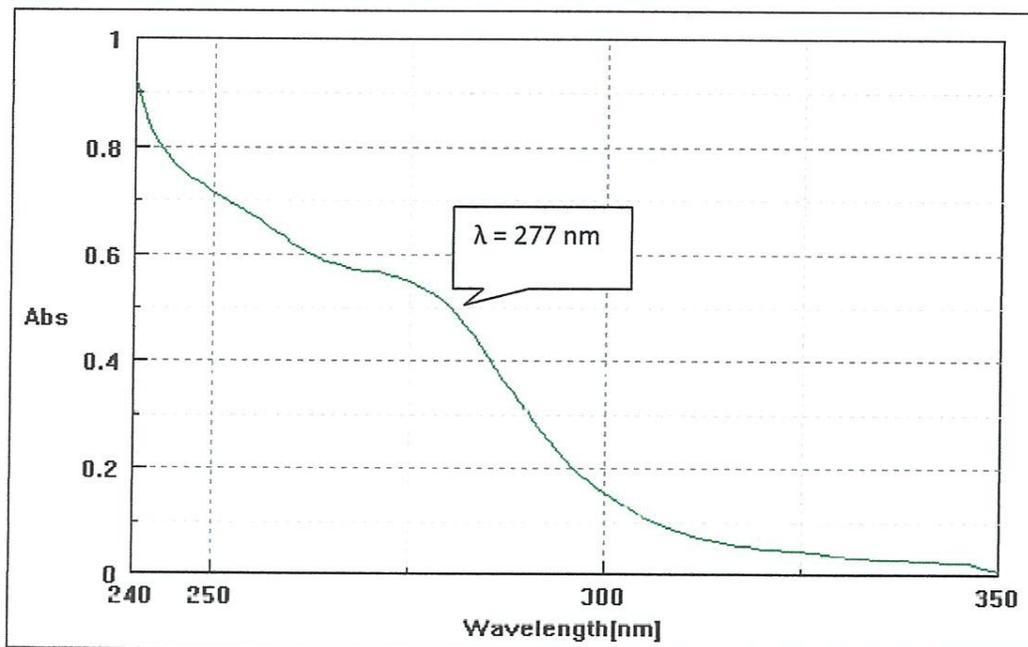


**Figure 14 :** Spectre d'infrarouge du ligand (1)

# Chapitre VI : Résultats et discussion

## VI.2.2 Spectre UV-visible du ligand (1) :

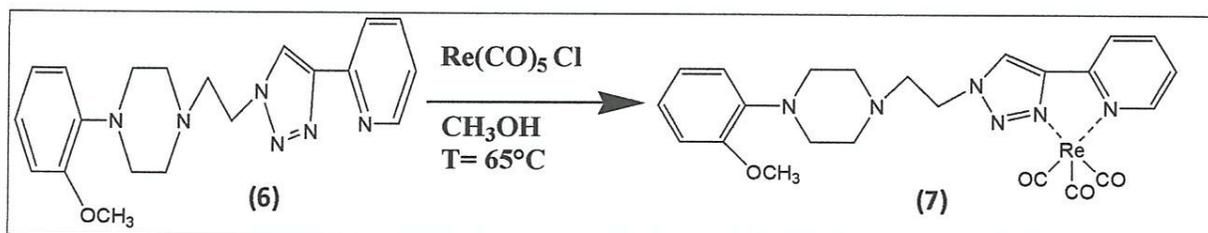
Le spectre d'absorption d'UV-vis de ligand (2) se caractérise par une absorbance maximale à 277 nanomètre. Cette longueur d'onde est caractéristique des noyaux aromatiques.



**Figure 15:** Spectre d'absorption UV-visible d'une solution ( $10^{-4}$ M) du ligand (1) dans le méthanol à  $T=25^{\circ}\text{C}$ .

## VI.3 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 rhénium ( $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}$ ) dans le méthanol à  $65^{\circ}\text{C}$ . Le mélange réactionnel est hétérogène au départ, au bout d'une trentaine de minute la solution devient homogène et de couleur marron, 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.



### VI.3.1 Spectrométrie Infrarouge du complexe (1) :

Le spectre infrarouge du complexe (1) montre deux vibrations intenses. Il s'agit en l'occurrence des groupements carbonyle  $\nu_{(CO)}$  qui apparaissent respectivement vers : 1850 et 2030 $\text{cm}^{-1}$ . Ces bandes très intenses sont caractéristiques des trois carbonyles liés au rhénium.

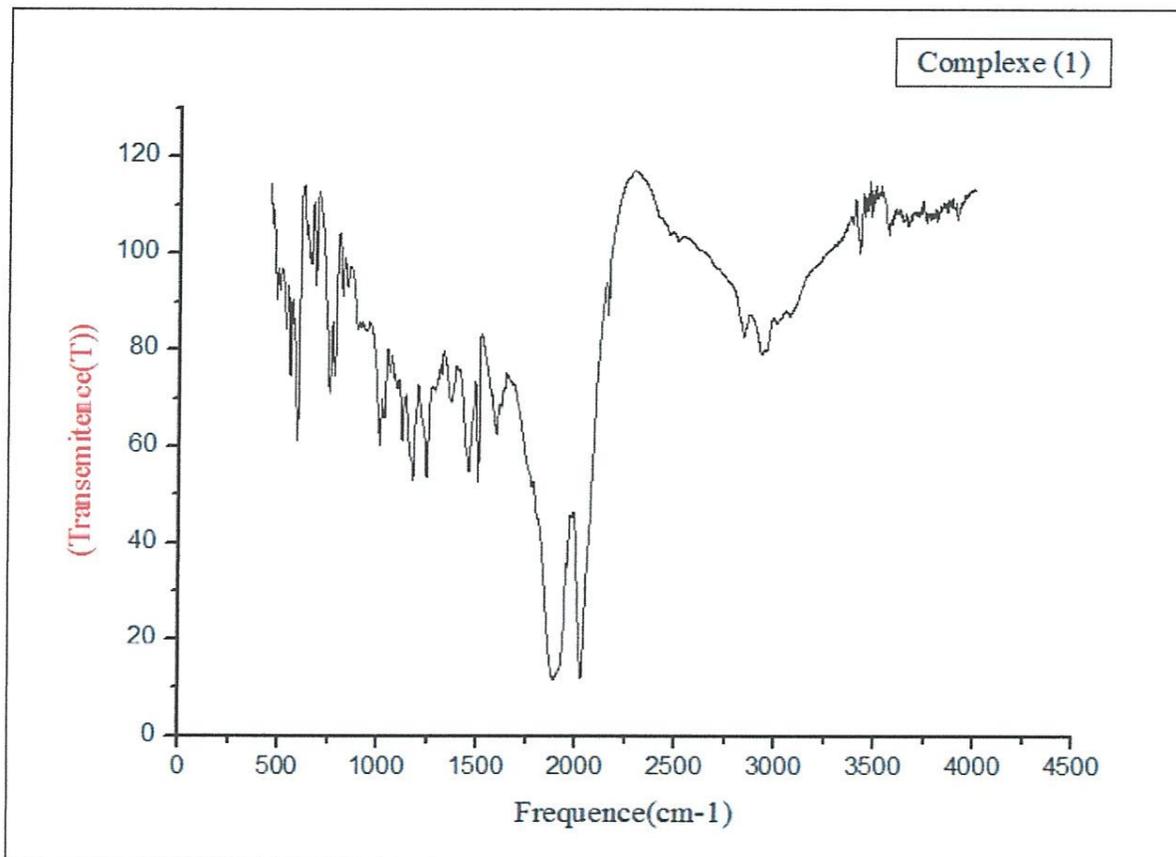


Figure 16 : Spectre d'infrarouge du complexe (1)

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

On observe dans le spectre d'absorption d'UV-Visible du complexe (2) figure (11) une apparition d'une nouvelle bande à 259 nm avec un déplacement hypsochrome (vers les courtes longueurs d'ondes). Ce déplacement Hypsochrome indique sans doute la formation de notre complexe.

## Chapitre VI : Résultats et discussion

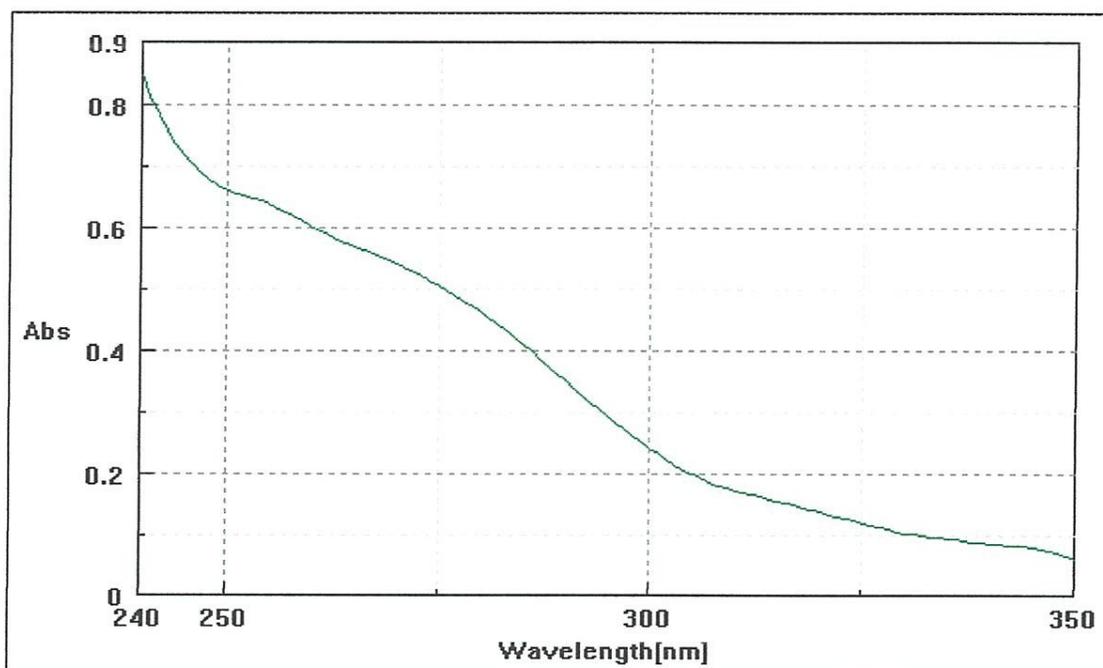


Figure 17: Spectre d'absorption UV-visible d'une solution ( $10^{-4}$ M) du complexe (1) dans le méthanol à  $T=25^{\circ}\text{C}$ .

La figure (18) montre une superposition des spectres d'absorption UV-Visible du ligand (1) et son complexe (1) on constate l'apparition d'un point isobestique à  $\lambda=285$  nm

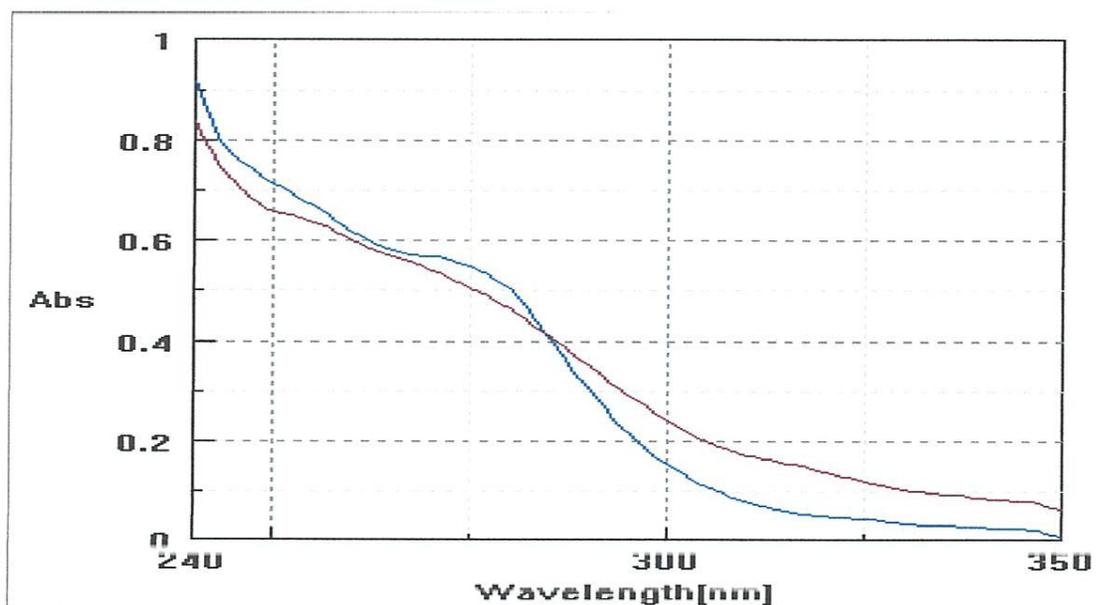


Figure 18 : Superposition des spectres d'absorption UV-visible d'une solution ( $10^{-4}$  M) du ligand (2) et du complexe (2) dans le méthanol à  $T=25^{\circ}\text{C}$ .

## Chapitre VI : Résultats et discussion

### VI.4 Synthèse du synthon azide (2) :

L'accès au 4-azido-benzène sulfonamide (10) se fait en une seule étape. La première étape consiste à l'addition du solution de  $\text{NaNO}_2$  au sulfanilamide (composé 8) dissous dans un mélange de solution de  $\text{HCl}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{DMF}$  en laisse la réaction sous agitation pendant 25 min à une température  $0^\circ\text{C}$ . En suite, on ajoute le  $\text{NaN}_3$  dissous dans l'eau goutte à goutte à  $0^\circ\text{C}$ . La réaction est laissé sous agitation pendant 24 heures à température ambiante.

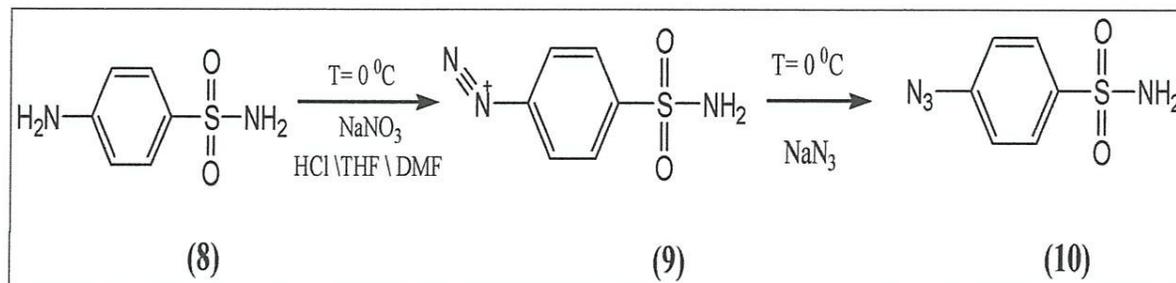


Schéma 17 : Synthèse de 4-azido-benzène sulfonamide.

#### VI.4.1 Spectrométrie Infrarouge du 4-azido-benzène sulfanamide. :

Le spectre infrarouge du 4-azido-benzène sulfanamide montre l'apparition d'une bande vers  $3300\text{ cm}^{-1}$  qui correspond au domaine de vibration de valence  $\nu_{(\text{N-H})}$  de l'amine primaire et on observe également une bande qui apparait respectivement vers  $1590\text{ cm}^{-1}$  qui indique  $\nu_{(\text{N=N})}$ . La présence d'une autre bande intense vers  $2140\text{ cm}^{-1}$ , il s'agit en l'occurrence de l'azoture  $\nu_{(\text{N}_3)}$ .

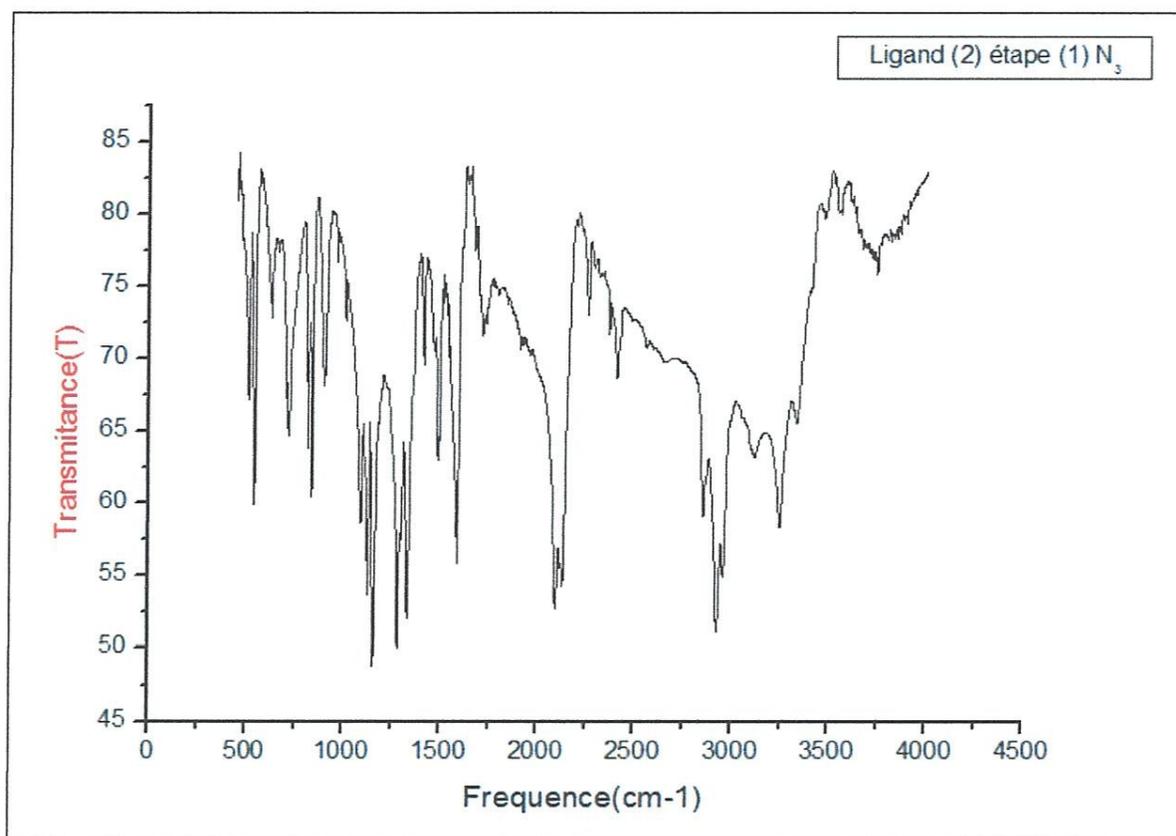


Figure 19 : Spectre d'infrarouge du 4-azido-benzène sulfonamide

### VI.5 Synthèse du 4-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl)benzènesulfonamide (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 triazole. La réaction se fait dans des conditions douce à température ambiante dans un mélange tertio-butanol/ eau. Après traitement le ligand (2) obtenu est analysé par spectrométrie Infrarouge et UV-visible.

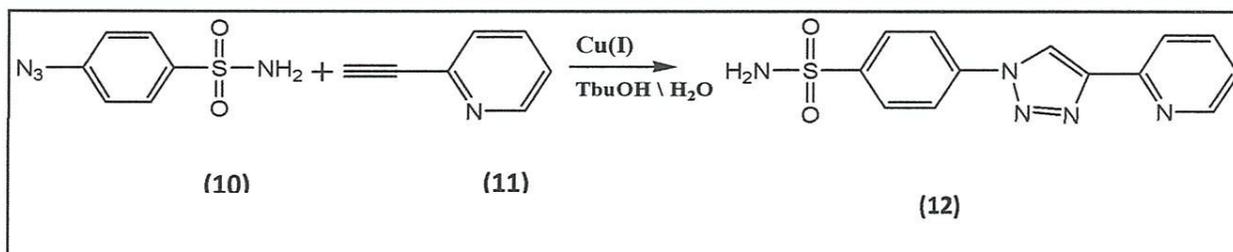


Schéma 18: Synthèse du 4-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl)benzènesulfonamide ligand( 2)

## Chapitre VI : Résultats et discussion

### VI.5.1 Spectrométrie Infrarouge du ligand (2):

Le spectre infrarouge du ligand (2) montre des bandes de vibrations intéressantes. La bande qui apparaît vers  $750\text{cm}^{-1}$  est caractéristique des cycles aromatiques. Par ailleurs, la bande détectée vers  $1190\text{ cm}^{-1}$  a été attribuée au groupement sulfonyle  $\nu(\text{S}=\text{O})$ . On observe aussi une bande qui apparaît vers  $1590\text{ cm}^{-1}$  où le domaine de vibration de  $\nu(\text{N}=\text{N})$ . En fin une bande vers  $3000\text{ cm}^{-1}$  qui correspond certainement aux fréquences de vibrations  $\nu(\text{C}=\text{N})$  des triazoles.

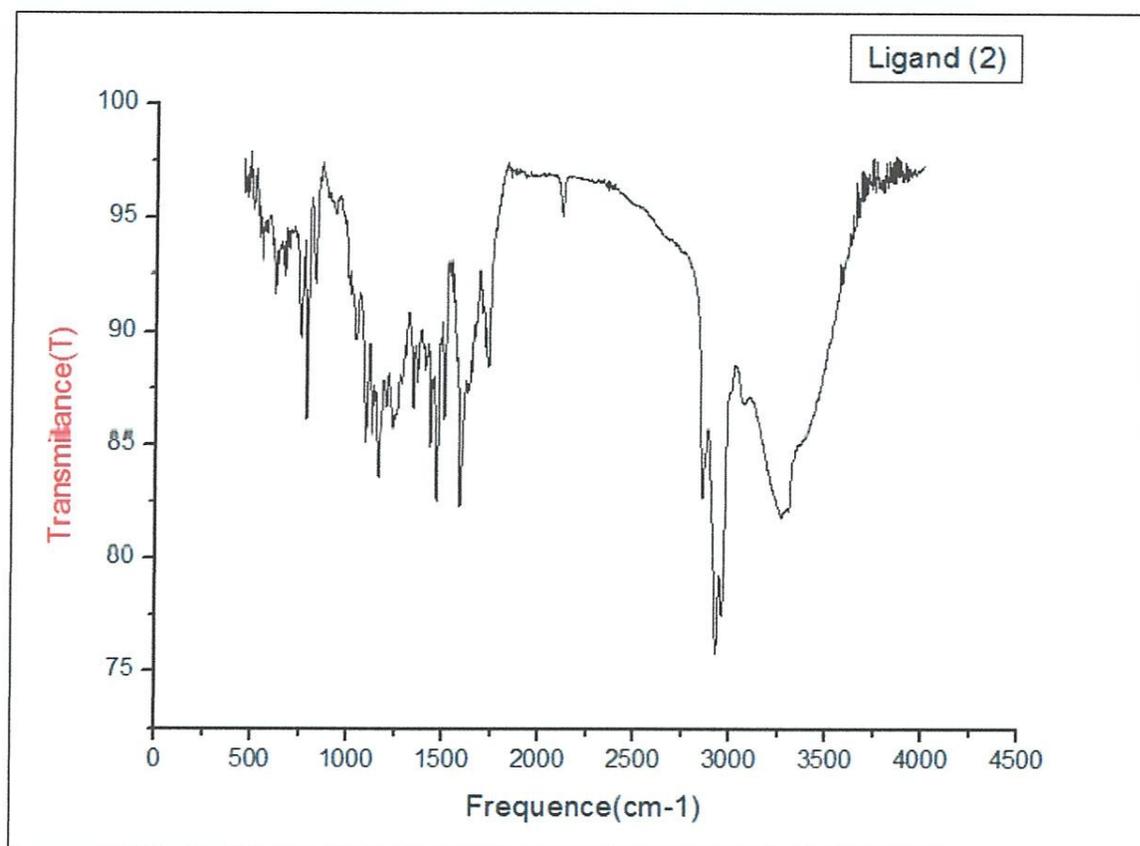
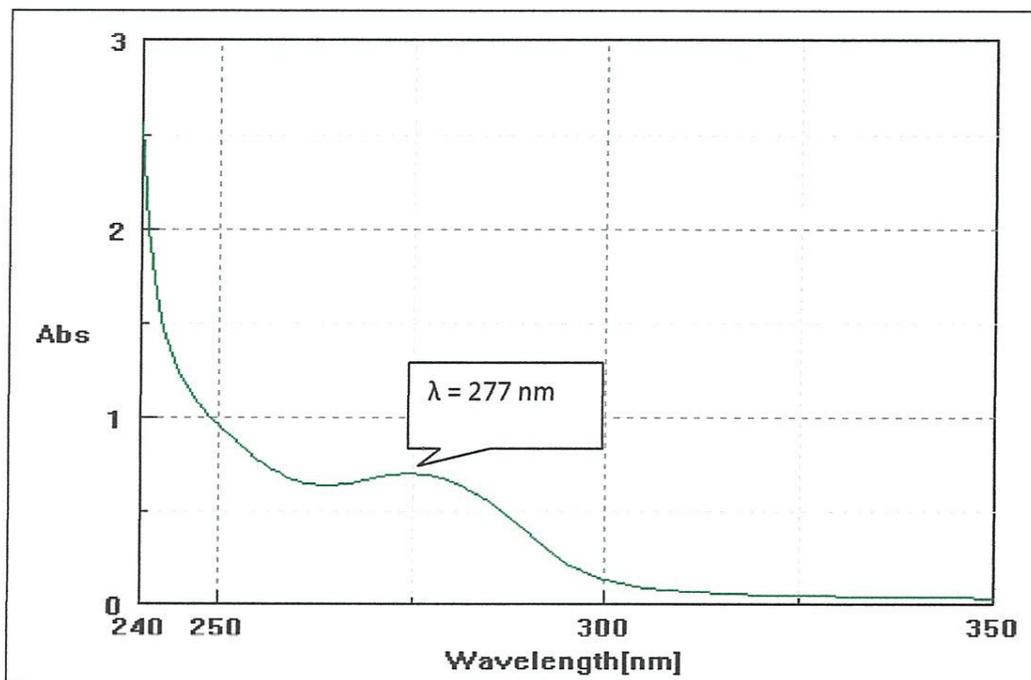


Figure 20 : Spectre d'infrarouge du ligand (2)

### VI.5.2 Spectre UV-Visible du ligand (2) :

Le spectre d'absorption d'UV-vis de ligand (2) se caractérise par une absorbance maximale à 277 nanomètre. Cette longueur d'onde est caractéristique des noyaux aromatiques.

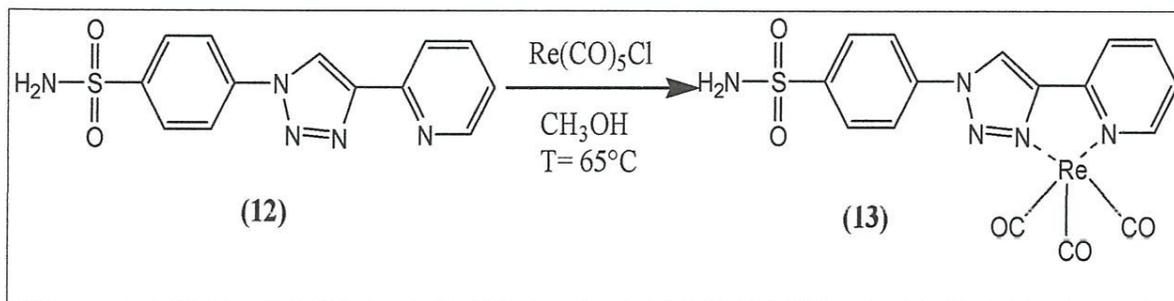


**Figure 21:** Spectre d'absorption UV-visible d'une solution ( $10^{-4}$ M) du ligand (2) dans le méthanol à  $T=25\text{C}^{\circ}$ .

### VI.6 Synthèse du complexe (2) :

Le complexe (2) a été préparé à partir des proportions stœchiométrique le ligand (2) et le sel du rhénium ( $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}$ ) dans le méthanol à  $65\text{C}^{\circ}$ .

Le mélange réactionnel est hétérogène au départ, au bout d'une trentaine de minute la solution devient homogène et de couleur marron foncé. Le mélange est évaporé sous pression réduite. Ensuite le complexe (2) est caractérisé par deux méthodes d'analyse : Infra rouge et UV-visible.



## Chapitre VI : Résultats et discussion

### VI.6.1 Spectrométrie Infrarouge du complexe (2) :

L'examen du spectre infrarouge du complexe (2), figure (22) montre deux vibrations remarquable et intense qui apparaissent dans l'intervalle de 1850 vers 2050  $\text{cm}^{-1}$ . Ces signaux correspondent aux groupements tricarbonyle  $\nu(\text{CO})$  lié au rhénium (I). Par ailleurs, on observe vers 600  $\text{cm}^{-1}$  des bandes qui sont caractéristique des cycles aromatiques.

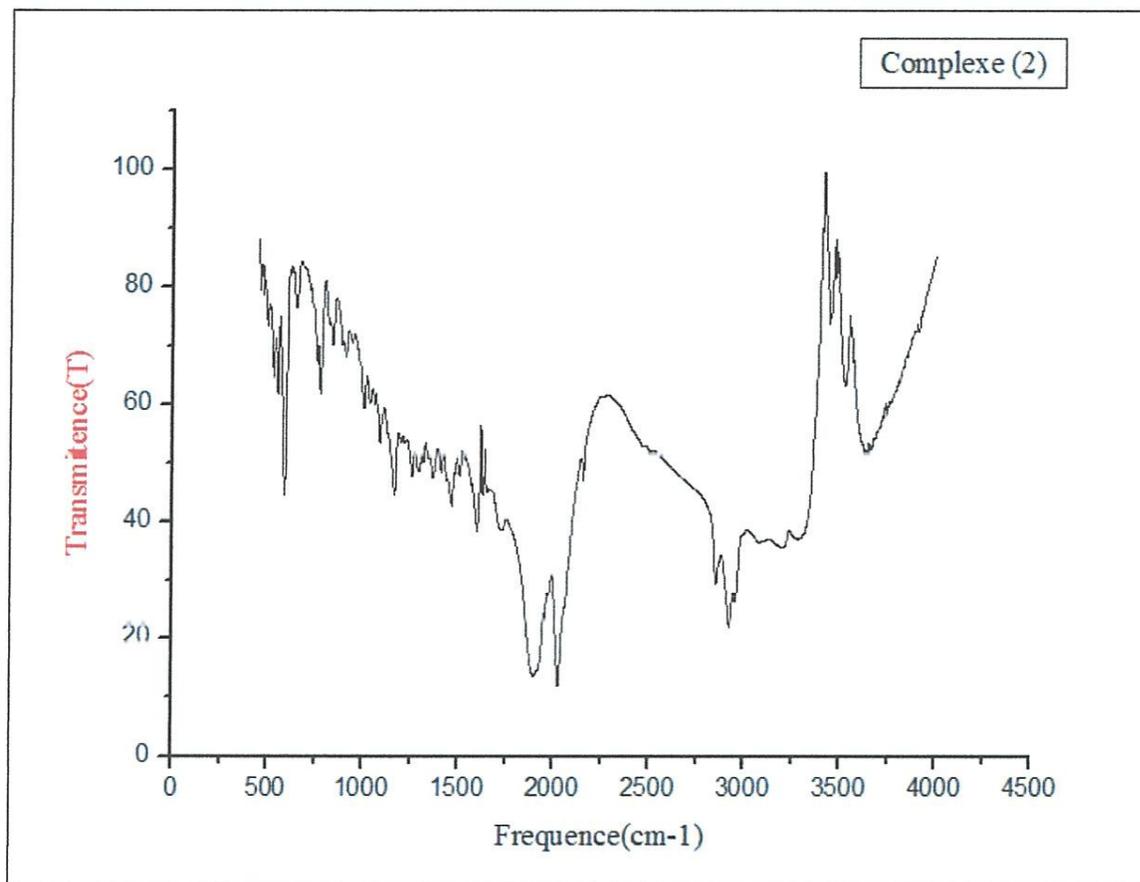
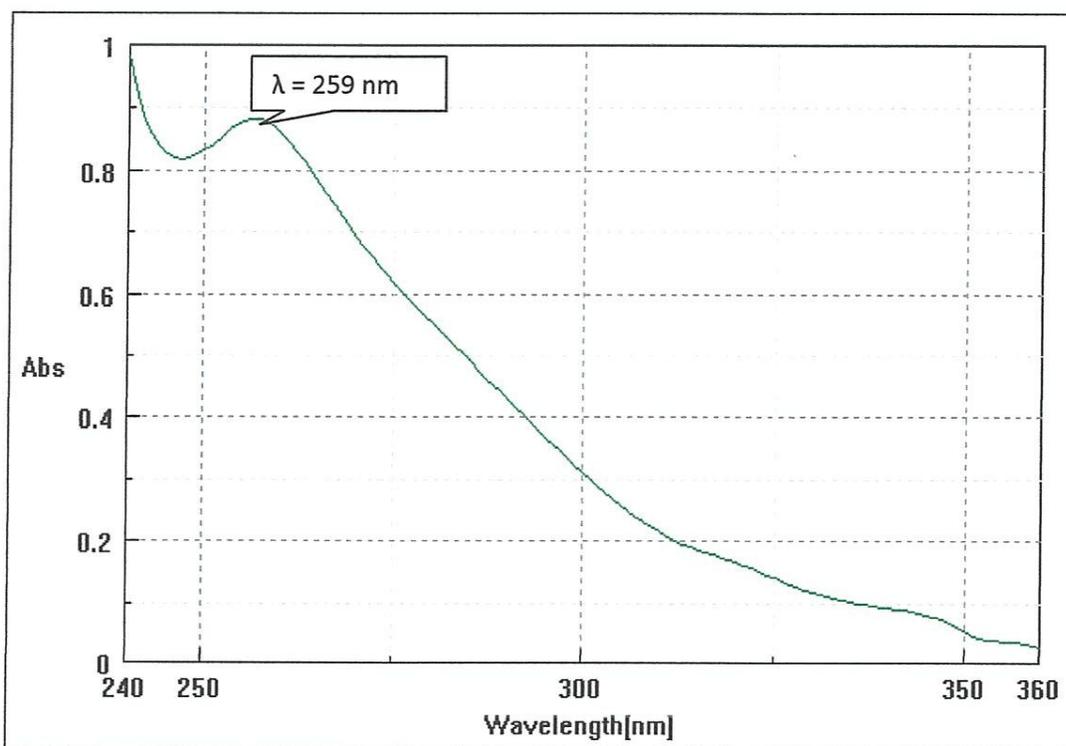


Figure 22: Spectre Infrarouge du complexe (2).

### VI.6.2- Spectre UV-Visible du complexe (2).

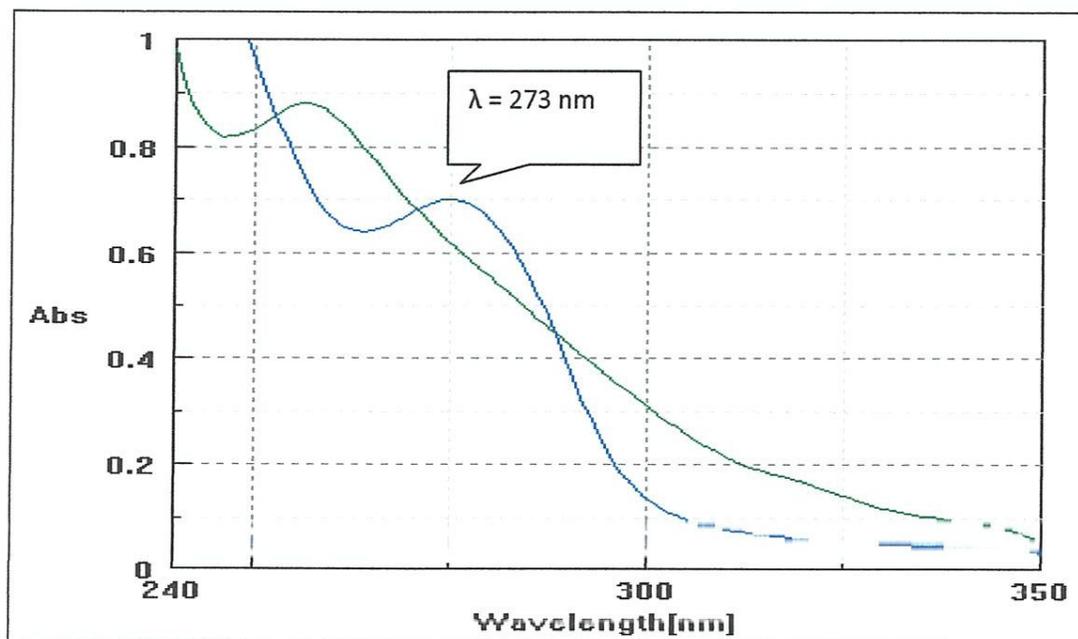
On observe dans le spectre d'absorption d'UV-visible du complexe (2), figure (23,24) l'apparition d'une nouvelle bande à 259 nm due à un déplacement hypochrome (vers les courtes longueurs d'ondes). Ce déplacement est attribué un changement de structure due à la complexation par le rhénium tricarbonyl.

## Chapitre VI : Résultats et discussion



**Figure 23:** Spectre d'absorption UV-visible d'une solution ( $10^{-4}$ M) du complexe (2) dans le méthanol à  $T=25^{\circ}\text{C}$ .

La figure (18) montre une superposition des spectres d'absorption UV-Visible du ligand (1) et son complexe (1). On constate l'apparition d'un point isobestique à  $\lambda=273$  nm



**Figure 24:** Superposition des spectres d'absorption UV-visible d'une solution ( $10^{-4}$  M) du ligand (2) et du complexe (2) dans le méthanol à  $T=25^{\circ}\text{C}$ .

---

---

*Partie*

*Expérimental*

---

---

## 1. Conditions expérimentales

Les réactifs étaient issus du commerce, et sont utilisés sans aucune purification préalable. Les réactions ont été lancées sous atmosphère normale sans aucune utilisation de gaz inerte. Les solvants employés n'ont pas été distillés et ont été utilisés tels qu'ils sont.

### 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 des groupements fonctionnels 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 de marque Jasco, V-530 relié à un ordinateur pour le traitement et le dépouillement des spectres. Les cellules sont en quartz de 1 cm 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 déposée sur l'aluminium et éluée généralement au dichlorométhane et dans certains cas un mélange de dichlorométhane \ méthanol pour augmenter la polarité.

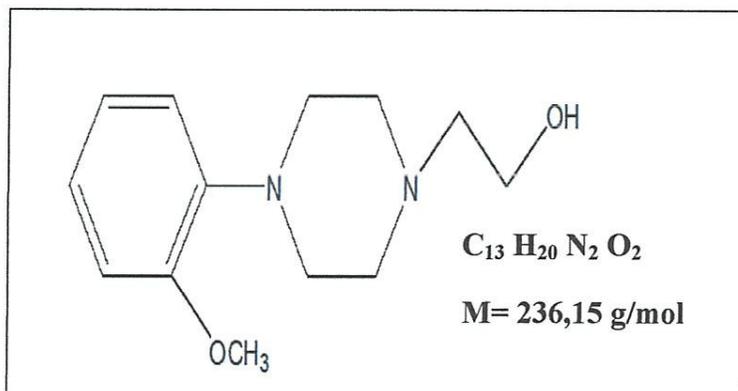
### 2- Mode opératoire

#### 2.1- Synthèse du ligand (1)

Comme décrit dans le chapitre 4 , la stratégie de synthèse du ligand (A) est scindés en quatre étape . D'abord une bromoethylation qui permet d'avoir notre bras éthylénique avec une terminaison alcool. La deuxième étape c'est une tosylation.

Pour la troisième étape, il s'agit d'une azidation qui passe par clivage du tosyte et sa substitution par l'azide. Après ces trois étapes notre bloc azide subit une cycloaddition avec l'éthynlypyridine comme bloc acétylinique selon les conditions click et permet d'avoir notre motif triazole.

##### 2.1.1- Synthèse du 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthanol.



##### 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthanol.

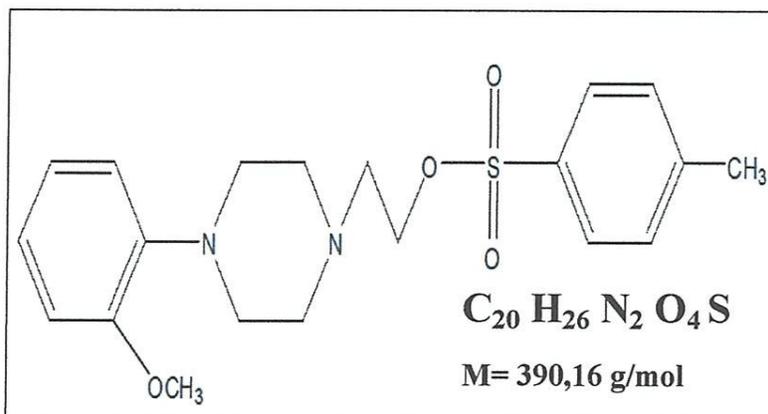
Dans un ballon de 100 ml on introduit ( 2 g, 8,7 mmol, 1 éq ) du 1-(2-methoxyphenyl) pipérazine , (1, 3 g, 9,9 mmol, 1,1 éq ) de  $K_2CO_3$  et (1,2 g, 9,6 mmol, 1,1 éq ) de bromoéthanol dans 40ml d'acétonitrile comme solvant . La réaction est laissée sous agitation magnétique à  $65^\circ C$  pendant une nuit.

La CCM montre la disparition totale du produit de départ et l'apparition d'un nouveau produit différent du précurseur. Le traitement consiste à faire une filtration sous vide puis une évaporation sous pression réduite qui ne donne un produit sous forme d'huile jaune

- IR (KBr):  $\nu_{(C=C)} = 1500 \text{ cm}^{-1}$  ,  $\nu_{(O-H)} = 3500 \text{ cm}^{-1}$
- $R_f = 0.71$  ( $CH_2Cl_2$  / MeOH; 90/5).

## Partie Expérimentale

### 2.1.2-Synthèse du 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthyl-4-méthylbenzènesulfonate.



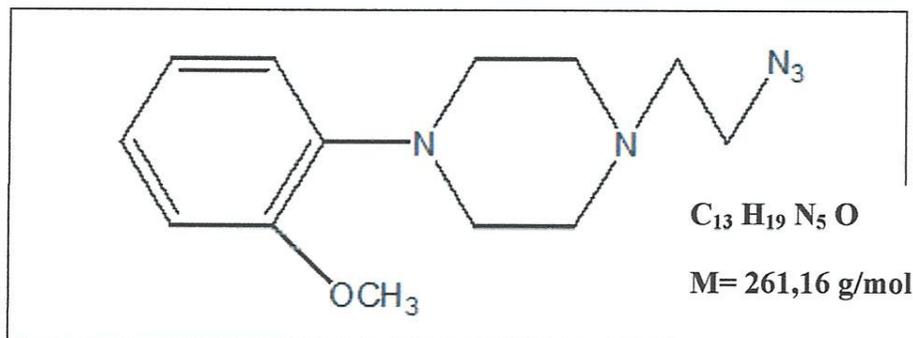
#### 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthyl-4-méthylbenzènesulfonate.

Dans un bicol de 100 ml on prend (1,5 g, 6,3 mmol, 1 éq) de 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthanol, et (0,7 g, 6,9 mmol, 1,1 éq) de la triméthylamine et (1,2 g, 6,6 mmol, 1,05 éq) du para -toluène sulfonyl chloride (tosyle chloride). Le mélange est dissous dans 30 ml de  $CH_2Cl_2$  à température  $0^\circ C$ . La réaction est laissée sous agitation magnétique à température ambiante pendant 24heurs.

Le traitement consiste à faire un lavage un mélange de (15ml eau + 10 ml  $CH_2Cl_2$ ) et séchage la phase organique sur  $Na_2SO_4$ . La phase organique est évaporé sous pression réduite et permet d'avoir un solide de couleur jaune pale.

- IR (KBr):  $\nu_{(C-H)} = 2800 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{(C=C)} = 1500 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{(S=O)} = 1290 \text{ cm}^{-1}$
- $R_f = 0.77$  ( $CH_2Cl_2$  / MeOH ; 90/5).

#### 2.1.3- Synthèse du 1-(2- azido éthyl)-4-(2-methoxyphenyl) pipérazine.



#### 1-(2- azido éthyl)-4-(2-methoxyphenyl) pipérazine.

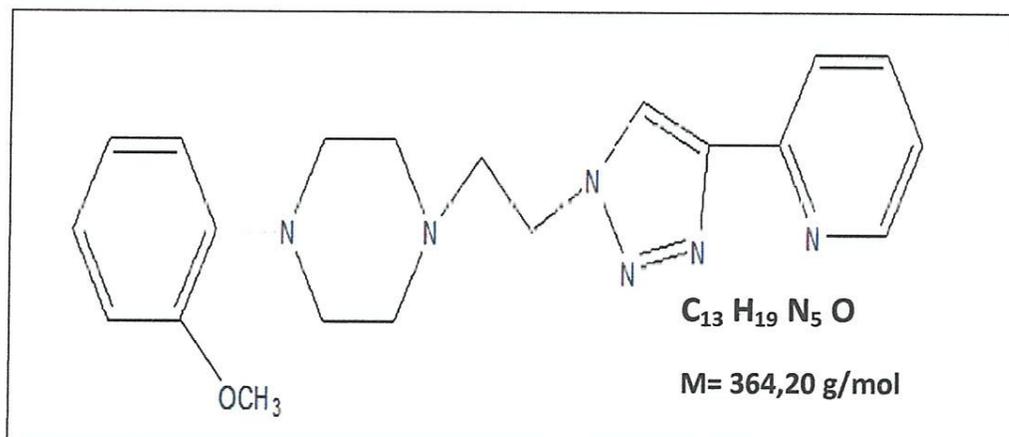
## Partie Expérimentale

On introduit dans un bicol de 100ml (1,42g, 3,6mmol, 1éq) de 2-(4-(2-methoxyphenyl) pipérazin-1-yl) éthyl-4-méthylbenzènesulfonate. Dissout dans 10ml de DMF puis on ajout (257mg, 3,9 mmol, 1 ,1éq) de  $\text{NaN}_3$  . Le milieu réactionnel est chauffé à  $50^\circ\text{C}$  sous agitation magnétique.

La réaction est suivie par CCM qui montre la formation d'un nouveau produit plus polaire, Une fois terminé le brut réactionnel est étendu par 10ml d'eau. Après extraction par 2x20ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  , la phase organique est séché sur du sulfate de sodium .après évaporation on récupère une huile marron.

- IR (KBr):  $\nu_{(\text{N}_3)} = 2160 \text{ cm}^{-1}$  ,  $\nu_{(\text{C-H})} = 2850 \text{ cm}^{-1}$  ,  $2989 \text{ cm}^{-1}$
- $R_f = 0.77$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH; 90/5).

### 2.1.4- Synthèse du 1-(2-methoxyphenyl)-4-(2-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl) ethyl) piperazine (ligand 1) :



### 1-(2-methoxyphenyl)-4-(2-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl)ethyl) piperazine

Dans un bicol de 100 ml on introduit (0.516g ,1.97 mmol, 1éq) 1-(2- azido éthyl)-4-(2-methoxyphenyl) pipérazine et (0.223g, 2.1mmol 1.1éq) de 2-Ethynlpyridine le tout est dissous dans un mélange équivolumique de tBuOH /  $\text{H}_2\text{O}$  est mis sous agitation magnétique à température ambiante.

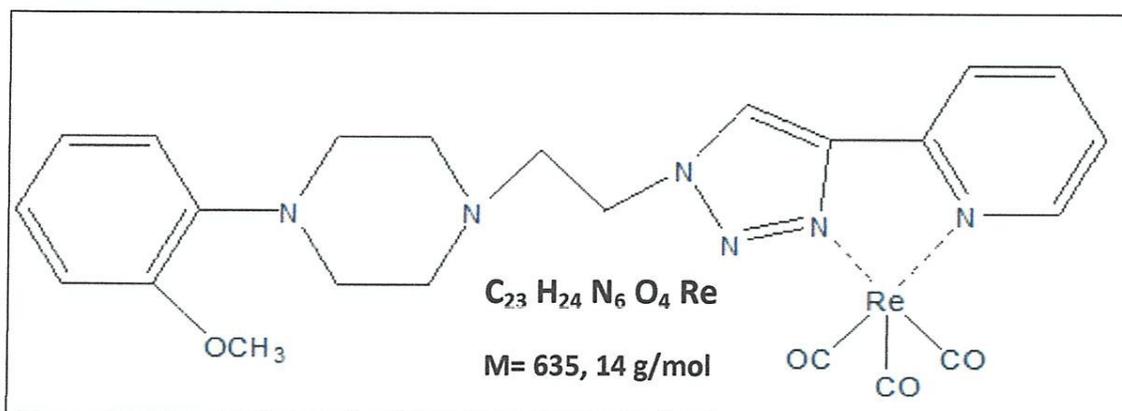
On ajoute ensuite (0.078g, 0.2éq) d'acétate de cuivre et (0.156g, 0.4éq) d'ascrobate de sodium , la réaction est laissé sous agitation magnétique pendant une nuit puis suivie par C.C.M qui montre la disparition du produit de départ avec formation d'un produit plus polaire.

## Partie Expérimentale

Le mélange est traité par 3x20 ml de chloroforme, la phase organique est séché sous  $\text{NaSO}_4$  et évaporé sous pression réduite.

- IR (KBr) :  $\nu_{\text{N=N}} = 1690 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=N}} = 1250 \text{ cm}^{-1}$ .  $\nu_{\text{(C-H)}} = 3100 \text{ cm}^{-1}$
- $R_F = 0.72$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH ; 90/5).
- UV (méthanol) :  $\lambda = 277 \text{ nm}$ .

### 2.1.5- Synthèse du complexe (1) :



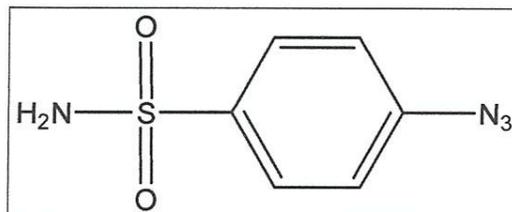
Complexe(1).

Dans un bicol de 50 ml on introduit ( 0.05g,  $1.3 \times 10^{-5}$  mmol) du 1-(2-methoxyphenyl)-4-(2-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl)ethyl)piperazine (ligand 1) on ajoute aussi (0.051g,  $1.4 \times 10^{-5}$  mmol) de  $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}$  ; à une température de  $65^\circ\text{C}$  en présence du 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 rouge brique.

- IR (KBr):  $\nu_{\text{(C-O)}} = 1850 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{(C-O)}} = 2030 \text{ cm}^{-1}$ .
- $R_F = 0.78$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH ; 90/5).
- UV (méthanol) :  $\lambda = 259 \text{ nm}$ .

### 3.1.1-Synthèse de 4-azido-benzène sulfanamide



$C_6H_6N_4O_4S$   
 $M = 198,20 \text{ g/mol}$

#### 4-azido-benzène sulfanamide .

Dans un bicol de 50 ml sont introduite (500 mg, 2,9 mmol, 1éq) de sulfanilamide ,5ml d'HCl (6M), 5 ml de THF et 5 ml de DMF. Le mélange est mis sous agitation magnétique à 0°C .On ajoute ensuite, doucement goutte à goutte une solution de  $NaNO_2$  (254mg, 3,68mmol, 1,1 éq) dans 10 ml d'eau .la réaction est laissé sous agitation magnétique pendant 25 minutes à la même température.

On introduit à ce mélange (257mg, 4,23mmol, 1,1 éq) de  $NaN_3$  dissout dans 3ml d'eau, l'addition se fait doucement goutte à goutte à 0°C. Puis le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante sous agitation magnétique pendant une nuit. La réaction est suivie par CCM qui montre la formation d'un nouveau produit moins polaire que son précurseur.

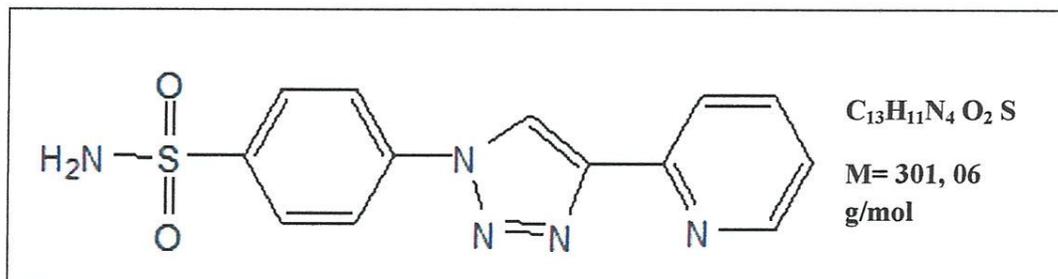
Le traitement de la réaction consiste à étendre la brute réactionnelle par 20 ml d'eau et on procède à une extraction 3 fois par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées puis lavée par une solution concentré de NaOH (1M) et 3 fois par une solution de bicarbonate de sodium saturé. Ensuite la phase organique est lavée une fois avec l'eau et une fois par une solution de NaCl saturé, en fin après séchage sous  $NaSO_4$  et filtration on évapore sous pression réduite. On récupère un solide jaune.

- IR (KBr):  $\nu_{N=N} = 1590 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{N-H} = 3300 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{-N_3} = 2140 \text{ cm}^{-1}$ .
- $R_F = 0.85$  ( $CH_2Cl_2$  / MeOH ; 90/5).

## Partie Expérimentale

### 3.1.2-Synthèse du 4-(4-(piridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl) benzènesulfonamide

(ligend 2) :



#### 4-(4-(piridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl)benzènesulfonamide.

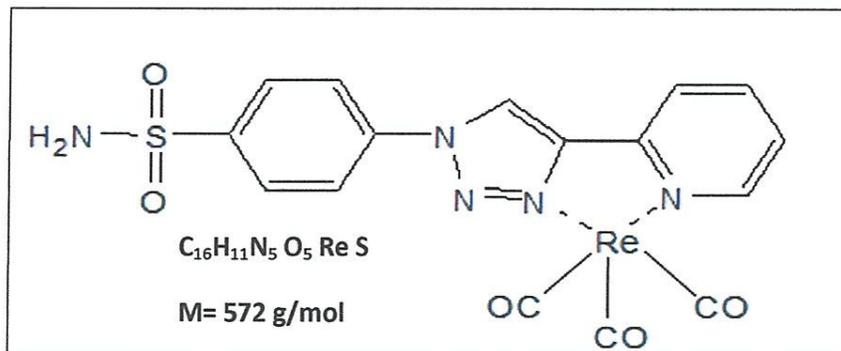
Dans un bicol de 100 ml on introduit (0.14g,  $7.07 \times 10^{-5}$  mmol, 1éq) de 4-azido-benzène sulfanamide et (0.08g, 1.1éq) de 2-Ethynlypyridine le tout est dissous dans un mélange équivolumique de tBuOH / H<sub>2</sub>O est mis sous agitation magnétique à température ambiante.

On ajoute ensuite (0.028g, 0.2éq) d'acétate de cuivre et (0.056g, 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, la phase organique est séchée sous NaSO<sub>4</sub> et évaporé sous pression réduite.

- IR (KBr):  $\nu_{N=N} = 1590 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{C=N} = 3000 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{S=O} = 1190 \text{ cm}^{-1}$
- $R_F = 0.82$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH; 90/5).
- UV (methanol):  $\lambda = 277 \text{ nm}$ .

## Partie Expérimentale

### 3.2.1- Synthèse du complexe (2) :



Complexe(2)

Dans un bicol de 50 ml on introduit ( 0.072g,  $2.39 \times 10^{-4}$  mmol) du 4-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl)benzènesulfonamide (ligand 2) on lui ajoute (0.095g,  $2.62 \times 10^{-5}$  mmol) de  $Re(CO)_5Cl$  en présence du méthanol (10-15 ml). Le tout est laissée à reflux sous agitation magnétique pendant 24 heures; à une température de  $65^\circ C$ . 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 gris brun.

- IR (KBr) :  $\nu_{(C-O)} = 1850 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{(C-O)} = 2050 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{(C=C)} = 600 \text{ cm}^{-1}$ .
- $R_F = 0.86$  ( $CH_2Cl_2$  / MeOH ; 90/5).
- UV (methanol):  $\lambda = 259 \text{ nm}$ .

---

## *Conclusion*

---

# Conclusion

---

Le travail décrit dans ce mémoire a pour l'objectif de concevoir et synthétisés des complexes à visée radiopharmaceutique spécifiques du rhénium analogue de technétium.

Il concerne plus particulièrement, la synthèse de nouveaux systèmes de chélation polyfonctionnel, permettant la complexations d'un centre métallique d'une part et le couplage avec des vecteurs biologique d'autre part.

Dans ce travail, on s'est intéressé à la chimie click comme stratégie de synthèse réputée d'être plus simple et rapide pour accéder à nos ligands polyfonctionnels. Ces ligands réunissent deux principales fonctions. La première implique un pharmacophore et la deuxième concerne la cage de chélation de notre métal.

Par ailleurs, le système Pyta (pyridine-triazole) utilisé dans lequel l'azote du triazole participe efficacement dans la complexation du rhénium. La formation du triazole via la Click chemistry a permis d'accéder facilement à nos ligands dans des conditions assez douces.

Ces nouveaux systèmes de chélation forment des complexes de rhénium de différentes tailles et sont obtenus quantitativement lors de la réaction des ligands (1-2) sur le rhénium, il apparaît que ces complexes peuvent être considérés des molécules de choix pour marquer les biomolécules.

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

En fin, comme perspective de ce travail, il nous semble intéressant de développer les aspects suivants :

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

## Références bibliographie

---

- [1] Martin VEROT .Cours des complexes. 2012
- [2]Marie Aufort. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00339820>;.2008
- [3] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Angewandte Chemie International Edition*, 2001, 40, 2004-2021
- [4] C. Barner-Kowollik, A.J. Inglis, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2009, 210, 987-992
- [5] Kolb, H. C. ; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* 2003, 8, 1128-1137
- [6] Kolb, H. C. ; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* 2003, 8, 1128-1137
- [7] 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.
- [8]Huisgen, R. 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry (Ed.: Padwa, A.), Wiley, New York, 1984, 1-176.
- [9] Medal, M., Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* 2008, 108, 2982-3015
- [10] Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* 2004, 6, 2853-2855.
- [11] Moore, D. S.; Robinson S. D. *Adv. Inorg. Chem.* 1988, 32, 171-239. Liu, D.; GAO, W.; Dai, Q.; Zhang, X. *Org. Lett.* 2005, 7, 4907-4910
- [12] 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.
- [13] LUTZ J.-F., ZARAFSHANI Z., Efficient construction of therapeutics , bioconjugates, biomaterials and bioactive surfaces using azide-alkyne “click” chemistry ,adeveced drug delivery reviews ,2008, 60p . 958-970
- [14] N.B. Ackerman, W.M. Lien, E.S. Kondi, N.A. Silverman, *Surgery*, 1969, 66, 1067 ; G. Lin, A. Lunderquist, I. Hagerstrand, E. Boijesen, *Surgery*, 1984, 96, 517; Z. Kan, K. Ivancev, A. Lunderquist, P.A. McCaskey, K.C. Wright, S. Wallace, R.S. McCuskey, *Radiology*, 1993, 187, 621.

## Références bibliographie

---

- [15] R.A.M. Al-Mufti, R.B. Pedley, D. Marshall, R.H.J. Begent, A. Hilson, M.C. Winslet, K.E.F. Hobbs, *Br. J. Cancer*, 1999, 79, 1665.
- [16] M. Comet, M. Vidal, *Radiopharmaceutiques, chimie du radio traceur et applications Biologiques*, Presses Universitaires de Grenoble, 1998.
- [17] Nakakuma, S. Tashiro, K. Uemura, *Jap-Deutsche Med. Berichte*, 1979, 24, 675.
- [18] ] J.-F. Bretagne, J.-L. Raoul, P. Bourguet, R. Duvauferrier, Y. Deugneir, R. Faroux, A. Ramée, J.-Y. Herry, J. Gastard, *Radiology*, 1988, 168, 547.
- [19] S. Chevret, J.C. Trinchet, D. Mathieu, A.A. Rached, M. Beaugrand, C. Chastang, *J. Hepatol.*, 1999, 31, 133.
- [20] S. Okada, T. Okusaka, H. Ueno, in Colombo M. Schiff E. Eds., *Update inHepatology: Hepatocellular Carcinoma*, Milan: UTET Periodici, 2002, 59.
- [21] R.A. Boyle, P.M. Hewitt, D.L. Morris, *Anticancer Res.*, 2001, 21, 3725.
- [22] A. Venook, *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, 1323.
- [23] A. Roche, T. De Baere, V. Kuoch, *Acta Endoscopica*, 2001, 31, 615.
- [24] H.B. El Serag, A.C. Mason, *New. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 745.
- [25] S. Deuffic, L. Buffat, T. Poynard, A.J. Valleron, *Hepatology*, 1999, 29, 1596.
- [26] J.R. Buscombe, A. Padhy, *Nucl. Med. Com.*, 2001, 22, 119.
- [27] H. Ohishi, H. Uchida, H. Yoshimura, S. Ohue, J. Ueda, M. Katsuragi, N. Matsuo, Y. Hosogi, *Radiology*, 1985, 154, 25.
- [28] P. Michel, O. Gorla, G. Riachi, *La Lettre del'Hépatogastroentérologue*, 2001, 4, 30.
- [29] S.D. Ryder, P.M. Rizzi, E. Metivier, J. Karami, R. Williams, *Gut*, 1996, 38, 125
- [30] B.M. Karlson, A.M. Lofberg, L.E. Lorelius, G. Jacobson, U. Haglund, *Ann. Chir. Gynaecol. Richards.*, 1999, 88, 264.

## Références bibliographie

---

- [31] H.B. El Serag, A.C. Mason, *New. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 745.
- [32] T. Achenbach, J.K. Seifert, M.B. Pitton, K. Schunk, T. Junginger, *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2002, 28, 37.
- [33] G. Pelletier, A. Roche, O. Ink, M.L. Anciaux, S. Derhy, P. Rougier, C. Lenoir, P. Attali, J.P. Etienne, *J. Hepatol.*, 1990, 11, 181.
- [34] Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire, *New. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1256.
- [35] ] T. Achenbach, J.K. Seifert, M.B. Pitton, K. Schunk, T. Junginger, *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2002, 28, 37.
- [36] P.J. Blower, A.G. Kettle, M.J. O'Doherty, A.J. Coakley, F.F. Knapp Jr., *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000, 27, 1405.
- [37] A. Al-Nahhas, A. Padhy, *Nucl. Med. Com.*, 2002, 23, 827.
- [38] W.A. Volkert, T.J. Hoffman, *Chem. Rev.*, 1999, 99, 2269
- [39] C.L. Liu, S.T. Fan, *Am. J. Surg.*, 1997, 173, 358.
- [40] K. Nakakuma, S. Tashiro, T. Hiraoka, K. Ogata, K. Ootsuka, *Radiology*, 1985, 154, 15.
- [41] Y. Yumoto, K. Jinno, K. Tokuyama, Y. Araki, T. Ishimitsu, H. Maeda, T. Konno, S. Iwamoto, K. Ohnishi, K. Okuda, *Radiology*, 1985, 154, 19.
- [42] F.I. Chou, K.C. Fang, C. Chung, W.Y. Lui, C.W. Chi, R.S. Liu, W.K. Chan, *Nucl. Med. Biol.*, 1995, 3, 379.
- [43] EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, *J. Hepatol.*, 1999, 30, 956.

## Références bibliographie

---

- [44] D.L. Miller, T.J. O'Leary, M. Girton, *Radiology*, 1987, 162, 849.
- [45] E. Garin, N. Noiret, C.-H. Malbert, N. Lepareur, A. Roucoux, L. Dazord, S. CauletMaugendre, B. Turlin, A. Moisan, J. Lecloirec, J.-Y. Herry, E. Boucher, J.-L. Raoul, P. Bourguet, *Nucl. Med. Com.*, 2003.
- [46] J.-L. Raoul, *Médecine Nucléaire-Paris*, 1999, 23, 486
- [47] P.M. Hewitt, D.W. Glenn, J.K. Seifert, D.L. Morris, *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1998, 24, 558.
- [48] Z. Kan, *Acta Radiol.*, 1996, 37, 6.
- [49] C. Park, S.I. Choi, H. Kim, H.S. Yoo, Y.B. Lee, *Liver*, 1990, 10, 72.
- [50] Z. Kan, *Acta Radiol.*, 1996, 37, 6.
- [51] F.I. Chou, W.Y. Lui, C.W. Chi, W.K. Chan, *Proceedings of the National Science Council, Republic of China, Part B : Life Sciences*, 1994, 18, 154.
- [52] M. Comet, M. Vidal, *Radiopharmaceutiques, Chimie des radiotraccurs et applications biologiques*, Presses Universitaires de Grenoble, 1998.
- [53] M.T. Madsen, C.H. Park, M.L. Thakur, *J. Nucl. Med.*, 1988, 29, 1038.
- [54] C.H. Park, J.H. Suh, H.S. Yoo, *Clin. Nucl. Med.*, 1986, 11, 514.
- [55] Mindt, T. L. ; Struthers, H. ; Brans, L. ; Anguelov, T. ; Schweinsberg, C. ; Maes, V. ; Tourwé, D. ; Schibli, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 15096-15097.
- [56] Mindt, T. L. ; Struthers, H. ; Brans, L. ; Anguelov, T. ; Schweinsberg, C. ; Maes, V. ; Tourwé, D. ; Schibli, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 15096-15097.
- [57] P. Braunstien , *J. Organomet . Chem.* , 1979, 18 , 2658.
- [58] T.L. Mindt, H. Struthers, L. Brans, T. Anguelov, C. Schweinsberg, V. Maes, D. Tourwé, R. Schibli, *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128, 15096-15097
- [59] H. Struthers, B. Spingler, T.L. Mindt, R. Schibli, *Chemistry A European Journal*, 2008, 14, 6173-6183
- [60] H. Struthers, T.L. Mindt, R. Schibli, *Dalton Transactions*, 2010, 39, 675-696

## Références bibliographie

---

- [61] T.L. Mindt, C. Müller, M. Melis, M. de Jong, R. Schibli, *Bioconjugate Chemistry*, 2008, 19, 1689-1695
- [62] .A. Kluba, T.L. Mindt, *Molecules*, 2013, 18, 3206-3226
- [63] T.L. Mindt, C. Schweinsberg, L. Brans, A. Hagenbach, U. Abram, D. Tourwé, E. Garcia-Garayoa, R. Schibli, *ChemMedChem*, 2009, 4, 529-539