

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 8 Mai 1945 Guelma



جامعة 8 ماي 1945 قالمة
UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA

Faculté de Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière
Laboratoire de Chimie Physique

THÈSE
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTORAT DE 3^{ème} CYCLE

Domaine : Sciences de la Matière. Filière : Chimie
Spécialité : Chimie physique moléculaire et organométallique

Présentée par
Aimene Yassine

Intitulée

Synthèse et étude physico-chimique des complexes de rhénium(I) avec des ligands contenant le pharmacophore sulfonamide : Approche expérimentale et théorique

Soutenue le : 04 Juillet 2019

Devant le Jury composé de :

Nom et Prénom

Grade

Mr. Kadri Mekki
Mr. Seridi Achour
Mr. Bouacida Sofiane
M^{me}. Zouaoui Emna

Professeur
Professeur
Professeur
Professeur

Univ. 8 Mai 1945 – Guelma
Univ. 8 Mai 1945 – Guelma
Univ. D'Oum El Bouaghi
Univ. 20 Aout 1955 – Skikda

Président
Encadreur
Examinateur
Examinatrice

Année Universitaire : 2018/2019

« Le succès c'est d'aller d'échec en échec sans perdre son enthousiasme »

Winston Churchill

A la mémoire de ma chère sœur AMEL que Dieu ait pitié de son âme

A mes parents

Remerciements

Je remercie tout d'abord le bon DIEU de m'avoir donné le courage et la volonté d'achever cette thèse.

Je tiens évidemment à remercier en premier lieu le Professeur Achour SERIDI, mon directeur de Thèse, qui a bien voulu diriger ce travail. Il m'a toujours fait profiter de ses conseils, de son soutien constant et de son indéfectible bonne humeur.

Mes sincères remerciements vont à mon Professeur Mekki KADRI, le directeur du Laboratoire de Chimie Physique (LCP) de l'Université de Guelma, de m'avoir accueilli dans son Laboratoire de recherche et d'avoir accepté d'assurer la présidence du jury de ma thèse.

Je souhaite exprimer également ma gratitude aux membres du jury. Je remercie Monsieur Sofiane BOUACIDA Professeur de l'Université D'Oum El Bouaghi et Madame Emna ZOUAOUI Professeur de l'Université de 20 Aout 1955 Skikda d'avoir accepté d'examiner cette thèse. Je les remercie à la fois pour leur intérêt vis-à-vis de mes travaux de recherche, pour l'effort investi pour la lecture du manuscrit, ainsi que pour les remarques et les discussions lors de la soutenance.

Un remerciement spécial au Professeur Eric BENOIST de l'université de Paul Sabatier de Toulouse (France), de m'avoir invité dans son laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique (SPCMIB). Je le remercie de m'avoir facilité mon intégration au sein de l'équipe et de m'avoir aidé à franchir les obstacles que j'ai rencontrés le long de mon séjour.

J'adresse mes sincères remerciements au Professeur Jean-Yves WINUM de l'Université de Montpellier (France) et au Professeur Claudiu SUPURAN de l'Université de Florence (Italie) pour l'intérêt qu'ils ont porté à mes différents composés et à l'évaluation de leur activité biologique.

Je voudrais remercier vivement tous les membres du laboratoire SPCMIB, et surtout le Dr Nadine LEYGUE, qui s'est intéressée à mon travail durant mon séjour à Toulouse. Je remercie également le Dr Frédéric RODRIGUEZ de m'avoir permis de découvrir les différentes méthodes de calcul et de s'intéresser à mon projet. Cela a été un grand privilège pour moi d'avoir travaillé également avec le Dr Roumaine, Dr Jinhui et Dr Arits. Je les remercie pour leurs aides précieuses et leur accompagnement.

Au Laboratoire LCP, j'ai eu la chance d'effectuer ma thèse. Je remercie tous ces membres pour leur soutien. J'adresse mes remerciements aussi à tous les membres du département Sciences de la Matière.

Un grand merci au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique pour m'avoir accordé une bourse PNE afin de finaliser ma thèse.

Je remercie également tous les amis qui ont égayés la vie au sein de l'université, en particulier : Dr Samir, Dr Abd-Elkader, Dr Mohammend El-hadi, Dr Ramdane, Ahmed et mohamend de media, sans oublier le bon vivant Ammar.

Une pensée très émue pour mes amis d'enfance: Mouhament-Saleh J et Mourad Menaceur.

Pour finir, je remercie mes parents (le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement), mes frères et mes sœurs pour leurs soutiens indéfectibles, c'est tout grâce à eux que j'ai pu traverser cette étape.

سماح

Résumé

Dans ce travail, trois dérivés 2-pyridyl-1,2,3-triazole mono-fonctionnalisés contenant des pharmacophores arylsulfonamides substitués (**3a-c**) ont été synthétisés par les procédures classiques de Chimie Click. Trois complexes organométalliques de rhénium (I) correspondants **4a-c** de la formule générale $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{L})]$ ($\text{L} = \mathbf{3a}, \mathbf{3b}$ ou $\mathbf{3c}$) ont été préparés et profondément caractérisés par les méthodes spectroscopiques (IR, RMN, MS, UV-Vis), l'analyse élémentaire, la diffraction des rayons X et les méthodes théoriques de DFT et TD-DFT. À l'état solide, le caractère azo du noyau triazole et la géométrie octaédrique distordue de trois complexes du rhénium ont été observés, tandis que le ligand **3b** présente une configuration *cis* inhabituelle, adopté par les deux azotes de pyridine et de triazole. Les calculs DFT ont montré que l'introduction d'un bras espaceur $(-\text{CH}_2-)_n$ ($n = 0, 1$ ou 2), entre la partie métallique et le groupement arylsulfonamide, a un effet sur la fréquence d'absorption et le gap d'énergie des complexes **4b** et **4c** qui sont légèrement décalés vers le bleu (déplacement hypsochrome) par rapport à **4a** (énergie du gap: 3,09 eV pour **4a** vs 3,22 eV pour **4b** et/ou **4c**). Les essais d'inhibition enzymatique ont révélé des effets positifs intéressants se produisant pour tous les ligands et complexes contre l'isoforme IX de l'anhydrase carbonique humain, et spécifiquement pour l'inhibiteur **3a** qui présente un fort pouvoir inhibiteur ($K_I = 2.8$ nM). Cependant, le complexe **4b** a montré une plus grande sélectivité envers l'isoforme AC-IX, ce qui le rend un candidat prometteur en tant que médicament anticancéreux. Les résultats obtenus par le docking moléculaire expliquent la forte affinité des ligands organiques vis-à-vis l'anhydrase carbonique, en comparaison avec leurs analogues organométalliques, par le réseau intense d'interactions supplémentaires fournies à travers les deux azotes libres de l'unité pyridyl-triazole.

Mots-clés: Chimie click, complexes du rhénium (I), Structures cristallines, Calculs DFT, Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, Docking moléculaire.

Abstract

In this work, three bidentate 2-pyridyl-1,2,3-triazole ligands (**3a-c**) containing a 4-substituted benzenesulfonamide pharmacophore were prepared by classical click chemistry procedures as well as their corresponding rhenium complexes **4a-c** of general formula $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{L})]$ ($\text{L} = \mathbf{3a}, \mathbf{3b}$ or $\mathbf{3c}$) were prepared and fully characterized by spectroscopic methods (IR, NMR, MS, UV-Vis), elemental analysis, X-ray diffraction and theoretical studies using DFT and TD-DFT methods. In the solid state, the azo character of the triazole ring and the *fac*-octahedral geometry of the rhenium complexes are observed, as expected. More interestingly, in the free ligand **3b**, the pyridine and the triazole rings adopted an unusual *cis* configuration between N(1) and N(2). DFT calculations showed the presence of spacer linker $(-\text{CH}_2-)_n$, $n = 1$ or 2 , between the benzenesulfonamide moiety and the chelate unit has an effect on the absorption bands position of **4b** and **4c** as well as the HOMO-LUMO gaps which are slight blue-shifted (hypsochromic shift) compared to **4a** (gap energy : 3.09 eV for **4a** vs 3.22 eV for **4b** and/or **4c**). Finally, preliminary assays demonstrated promising nanomolar inhibitory activity against carbonic anhydrase isoform IX for all ligands and complexes with a strong affinity K_i of 2.8 nM for ligand **3a**. More interestingly, complex **4b** exhibited a pronounced selectivity against hCA IX over the off-targets hCA I and hCA II which make this compound a promising anticancer drug candidate. Furthermore, the results given by molecular docking explain the unexpected high inhibitory activity of organic compounds against carbonic anhydrase, compared to their corresponding metallic analogues, by the intense network of additional interactions provided through the two free nitrogen ligands of the pyridyl-triazole unit with.

Keywords: Click chemistry, Rhenium (I) complexes, Crystal structures, DFT Calculations, carbonic anhydrase inhibitors, Molecular docking.

ملخص

في هذا العمل، قمنا بتخليق سلسلة جديدة من المركبات العضوية من خلال تفاعلات الكيمياء النقرية وهي عبارة عن ثلاثة مشتقات متماثلة من ال-2-بيريديل-1،2،3-تريازول (3a-c) أحادية المخلب تحتوي في نهاياتها على السلفوناميد المستبدل ذو الخاصية الدوائية. إضافة إلى ذلك، قمنا بتحضير سلسلة أخرى من المركبات العضو معدنية (4a-c) المماثلة لها ذات الصيغة العامة [ReCl(CO)₃(L)] حيث تتمركز ذرة الرينيوم في وسط المركب. جميع هذه المركبات المتحصل عليها تم التأكد من بنيتها بواسطة طرق التحليل الطيفي المختلفة، نذكر منها الأشعة تحت الحمراء (IR)، الرنين المغناطيسي النووي (RMN)، مطياف الكتلة (MS)، الأشعة المرئية وفوق البنفسجية (UV-Vis)، بالإضافة إلى دراسة البلورات بالأشعة السينية (DRX) وتحليل العناصر وكذا الدراسات النظرية (DFT و TD-DFT). في الحالة الصلبة، تم ملاحظة البنية أزو الخاصة بنواة التريازول والبنية الجزيئية ثمانية السطوح المشوهة لمركبات الرينيوم العضو معدنية الثلاثة، في حين أظهر المركب العضوي 3b تماكب هندسي مقرون تم ضبطه بين ذرتي النيتروجين المتضمنتين في الكُلاب "بيتا" إذ لم يسبق مشاهدة هذه الحالة من قبل. أظهرت الحسابات النظرية (DFT) أن إدخال الذراع الكربوني، الفاصل بين الجزء المعدني و السلفوناميد الحلقي، له تأثير مباشر على موضع نطاقات الامتصاص و فجوة الطاقة الخاصة بالمركبين 4b و 4c حيث انزاحت قليلاً نحو مجال الاطوال الموجية الاقصر مقارنة بالمركب 4a (طاقة الفجوة: 3.09 إلكترون فولت لـ 4a مقابل 3.22 إلكترون فولت لـ 4b و/ أو 4c). في الأخير، أسفرت فحوصات التنبيط الإنزيمي ضد إنزيم الأنهيدراز الكربوني البشري (مشتق رقم IX) عن نتائج جد إيجابية ومثيرة للاهتمام عند جميع المركبات العضوية والعضو معدنية، وبشكل خاص عند المثبط 3a ذو الفعالية المثبطة العالية (ثابت التنبيط = 2.8 نانومولير). الأكثر إثارة للاهتمام هو أن المركب 4b أظهر انتقائية عالية ضد المشتق الإنزيمي رقم IX مقارنة بالمشتق الأول والثاني، ما يجعل هذا المركب مرشحاً واعداً كمضاد للسرطان. النتائج التي تم الحصول عليها عن طريق برنامج المحاكاة (Autodock) تفسر التقارب القوي للمركبات العضوية تجاه هذا الإنزيم، مقارنة بنظائرها العضو معدنية، من خلال الشبكة الكثيفة من التفاعلات الإضافية المتاحة بفضل ذرتي النيتروجين الحرتين المتضمنتين في الوحدة المخلبية "بيتا".

الكلمات المفتاحية: الكيمياء النقرية، مركبات الرينيوم العضو معدنية، البنية البلورية، حسابات DFT، مثبطات الأنهيدراز الكربوني، الالتحام بالمحاكاة (Docking)

Table des matières

Introduction générale	1
Références	5
Chapitre I : Etude bibliographique	7
I. La chimie de click.....	8
I.1. La cycloaddition 1,3-dipolaire azoture-alcyne catalysée par le Cuivre (I) (CuAAC).....	9
I.2. Conditions générales de la réaction CuAAC.....	13
I.3. Synthèse CuAAC de ligands 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués	14
I.4. Modes de coordinations dans les ligands 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués	16
I.5. Les complexes métalliques à base de ligands 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués : Approche « click-to-chelate »	17
II. Complexes de Re(I) triscarbonyle.....	21
II.1. La chimie du rhénium	21
II.1.1. Découverte.....	21
II.1.2. Propriétés physicochimiques	21
II.2. Propriétés photophysiques des complexes de métaux de transition d ⁶	22
II.2.1. Complexes de Re(I) triscarbonyle à base d'un ligand bipyridine (bpy).....	24
II.2.2. Complexes de Re(I) triscarbonyle à base d'un ligand pyta	25
II.2.3. Analogie Re(CO) ₃ et Tc(CO) ₃	28
III. Anhydrase carbonique, une cible thérapeutique.....	30
III.1. Répartition dans le monde vivant et rôles biologiques	30
III.1.1. Structure	31
III.1.2. Rôle biologique	32
III.1.3. Expression et pathologies	33
III.2. Inhibition de l'anhydrase carbonique.....	35
III.2.1. Les inhibiteurs organiques à base de sulfonamides	35
III.2.3. Les inhibiteurs organométalliques à base de sulfonamides	38
IV. Méthodes théoriques	41
IV.1. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	41
IV.1.1. La fonctionnelle B3LYP.....	42
IV.1.2. Bases d'orbitales atomiques	43
IV.1.3. Les outils d'analyse de population	44
IV.1.4. La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT)	45
IV.1.5. Choix d'une méthode de calcul	46
IV.2. Docking moléculaire.....	47
IV.2.1. Programmes utilisés	47
IV.2.2. Principe théorique.....	48
IV.2.2.1. Le docking : Algorithme Génétique Lamarkien (AGL)	49
IV.2.2.2. Le scoring.....	50
V. Références	53
Chapitre II : Synthèses, caractérisations structurales et études théoriques des complexes de Re(I) à base des ligands pyta	63

I. Introduction	64
II. Sulfonamides: activité pharmacologique et thérapeutique	65
III. Synthèses et caractérisations structurales	66
III.1. Stratégie de synthèse des molécules	66
III.2. Etape (i) : Synthèse des azotures (2a-c).....	67
III.3. Etape (ii) : Synthèses des ligands hétérocycliques à motif « pyta » (3a-3c)	69
III.4. Etape (iii) : Préparation des complexes de Re(I) triscarbonyle (4a-c)	70
III.5. Caractérisations structurales	71
III.5.1. Caractérisation par Spectrométrie de Masse (SM)	71
III.5.2. Caractérisation par spectroscopie Infrarouge (IR).....	72
III.5.3. Caractérisation par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	73
III.5.4. Caractérisation par Diffraction des Rayons X (DRX)	75
III.5.4.1. Ligands pyta (3a-c).....	75
III.5.4.2. Complexes de rhénium $[Re(CO)_3(L)Cl]$ ($L=$ 3a-c) (4a-c)	79
IV. Etudes théoriques des complexes de Re(I) triscarbonyle.....	83
IV.1. Etude géométrique et vibrationnelle	83
IV.2. Prédiction de la structure électronique.....	88
IV.2.1. Diagramme orbitales moléculaires des complexes optimisés	88
IV.2.2. Analyse NBO (Natural Bond Orbital)	90
IV.3. Etude TD-DFT et spectre d'absorption électronique	93
V. Conclusion.....	97
VI. Références	98
Chapitre III : Tests enzymatiques et étude d'interactions intermoléculaires Inhibiteurs—ACH par docking moléculaire	103
I. Introduction	104
II. Tests enzymatiques	105
II.1. Technique mesurant l'activité enzymatique de l'AC (flux stoppé).....	105
II.2. Résultats <i>in-vitro</i>	106
III. Prédiction des interactions Inhibiteurs-ACH par docking moléculaire.....	109
III.1. Les interactions intermoléculaires Protéine–Inhibiteurs	109
III.1.1. Les différentes interactions.....	109
III.1.2. Implication des interactions dans la structure et la flexibilité	111
III.2. Importance de la structure co-cristallisée pour un criblage virtuel	111
III.2.1. Identification du site actif	111
III.2.2. Structure co-cristallisée avec un ligand	112
III.3. Réalisation du criblage virtuel (docking moléculaire)	112
III.3.1. Préparation des molécules à l'arrimage	112
III.3.2. Calcul des grilles de potentiel.....	113
III.3.3. La recherche des solutions d'amarrage	114
III.3.4. Analyse des résultats <i>in silico</i>	115
III.4. Tests de fiabilité du programme de docking.....	115
III.4.1. RMSD et analyse visuelle	115
III.4.2. Modes d'interactions intermoléculaires Protéine-inhibiteur	116
III.5. Etude des interactions intervenant dans l'inhibition de deux isoformes d'AC humain I et II par les dérivés organiques 3a-c et leurs dérivés métalliques correspondants 4a-c	119

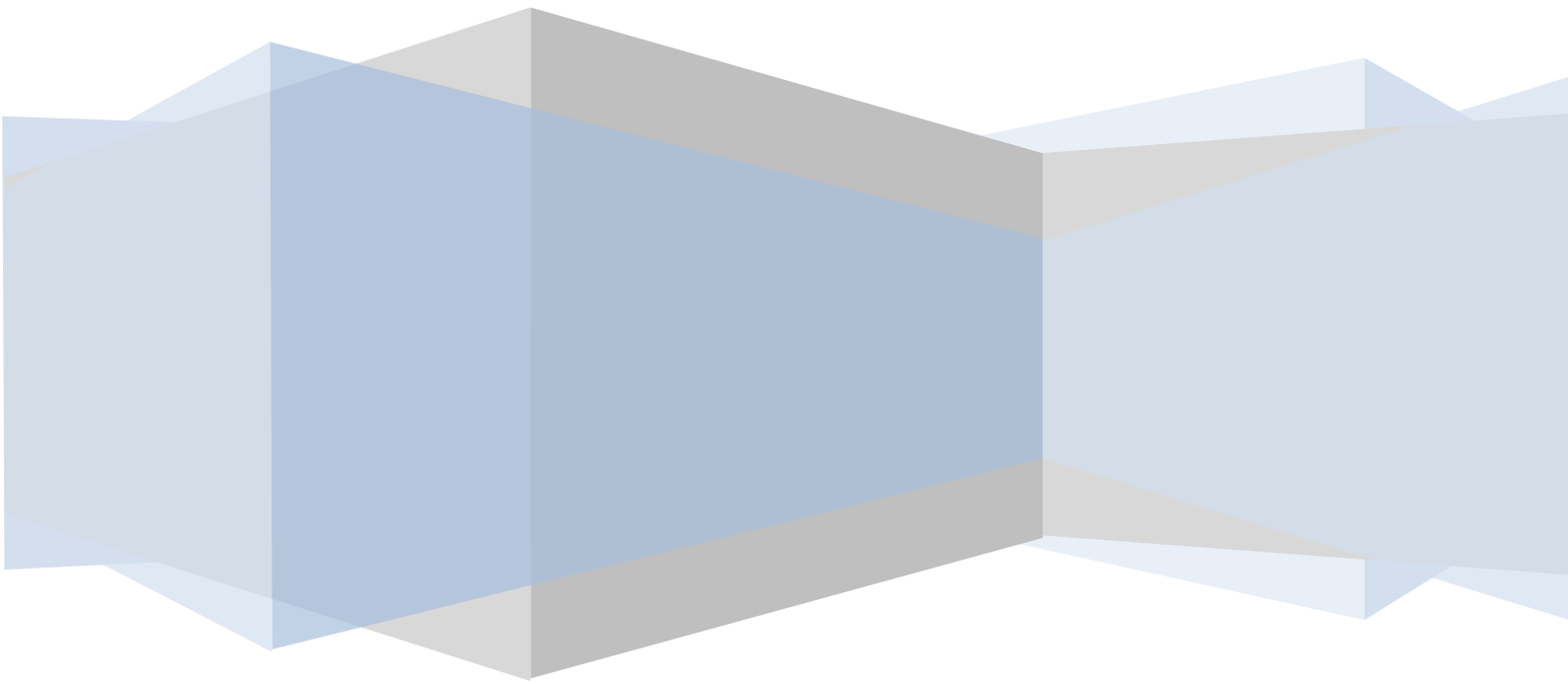
IV. Conclusion.....	126
V. Références	127
Chapitre IV : Partie expérimentale	129
I. Matériels et techniques	130
I.1. Réactifs et solvants.....	130
I.2. Chromatographie	130
I.3. Points de fusion.....	130
I.4. Analyses élémentaires.....	130
I.5. Spectrométrie et spectroscopie	130
II. Protocole de synthèse	131
II.1. Précaution.....	132
II.2. Synthèse de composés Azotures (2a-c)	132
II.3. Synthèses des Ligands pyta (3a-c) : Procédure générale (A)	134
II.4. Préparations des complexes de rhénium (4a-c) : Procédure générale (B)	137
III. Détermination des structures Cristallines	140
IV. Tests d'inhibition de l'anhydrase carbonique	140
V. Références	142
Conclusion générale	143
Annexe	146
Article.....	171

Liste des abréviations

AAC : cycloaddition azoture/alcyne
AAZ : Acétazolamide
AC : Anhydrase carbonique
ACH : Anhydrase carbonique humaine
AG : Algorithme Génétique
AGL : Algorithme Génétique de Lamarkian
Ala : Alanine
Arg : Arginine
Asn : Asparagine
Asp : Aspartate
Bpy : 2,2'-bipyridine
B3LYP : signifie Becke-3 paramètre-Lee, Yang Parr
CCM : Chromatographie sur Couche Mince
CH₃CN : Acétonitrile
CDCl₃ : Chloroforme deutéré
CI₅₀ : Concentration inhibant de moitié l'activité enzymatique
CuAAC : Cycloaddition alcyne-azide catalysée par le cuivre
CuSO₄ : Sulfate de cuivre
Cu(OAc)₂•H₂O : Acétate de cuivre (II) monohydrate
Cys : Cystéine
DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité
DMF : Diméthylformamide
DMSO : Diméthylsulfoxyde
DMSO-d₆ : Diméthylsulfoxyde deutéré
DRX : Diffractions des rayons X
ESI⁺ : Electrospray ionization
Equiv (éq) : Équivalent
EtOH : Ethanol
fac : facial
GAP : Ecart énergétique
Gln : Glutamine
Glu : Glutamate
Gly : Glycine
GS : L'état fondamental (Ground State)
HCl : Acide chlorhydrique
His : Histidine
HOMO : Les plus hautes orbitales moléculaires occupées
HRMS : Spectrométrie de masse à haute résolution
IAC : Inhibiteurs d'anhydrases carboniques
IEF-PCM: Polarizable Continuum Model with the Integral Equation Formalism
ILCT : Transfert de charge intra-ligand
Ile : Isoleucine

IR : Spectroscopie infrarouge
KBr : Bromure de potassium
 K_I : Constante d'inhibition
 K_2CO_3 : Carbonate de potassium
Leu : Leucine
LLCT : Transfert de charge ligand-ligand
LUMO : Les orbitales moléculaires inoccupées les plus basses
Lys : Lysine
MALDI-ToF : Désorption-Ionisation Laser Assistée par Matrice–Temps de Vol
MeOH : Méthanol
Met : Méthionine
MLCT : Transfert de charge métal-ligand
MS : Spectrométrie de masse
M25: N-{2-[4-(aminosulfonyl)phenyl]ethyl}acetamide
 $NaNO_2$: Nitrite de sodium
 NaN_3 : Azoture de sodium
NAO : Orbitales atomiques naturelles
Na(Asc) : Ascorbate de sodium
NBO : Orbitales naturelles de liaison
 N_{imag} : Nombre imaginaire
NPA : Analyse de population naturelle
PDB : Protein Data Bank
Phe : Phénylalanine
Pro : Proline
Py : Pyridine
Pyta : 4-(2-pyridyl)-1,2,3-triazole
Rd% : Rendement
RMN : Résonance magnétique nucléaire
RMSD : L'écart quadratique moyen (Root Mean Square Deviation)
RuAAC: Cycloaddition azoture/alcyne catalysée par les complexes de Ruthénium
SBR: (R)-N-(3-Indol-1-yl-2-methyl-propyl)-4-sulfamoyl-benzamide
Ser : Sérine
tapy : 1-(2-pyridyl)-1,2,3-triazole
TD-DFT : La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps
TEA : Triéthylamine
THF : Tétrahydrofurane
Thr : Thréonine
TMS : Tétraméthoxysilane
TPA : triphénylamine
Trp : Tryptophane
Tyr : Tyrosine
t-BuOH : tert-butanol
UV-Vis : Spectroscopie Ultraviolet-Visible
Val : Valine
XLCT : transfert de charge halogène-ligand
 λ_{max} : Longueur d'onde maximal
 ΔG_{bind} : Energie libre de liaison

Introduction générale



Au cours des dernières décennies, la communauté de chimie inorganique a étudié de manière intensive les complexes de Re(I)-triscarbonyle, en raison de leurs propriétés photophysiques et photochimiques importantes.^[1] Ces propriétés les rendent des outils intéressants pour de nombreuses applications pratiques potentielles, telles que les photosensibilisateurs dans les cellules solaires,^[2] les catalyseurs de réduction du CO₂,^[3] les dispositifs émetteurs de lumière organiques,^[4] les détecteurs de luminescence^[5] et les entités libérant du CO.^[6] De plus, les complexes radioactifs *fac*-[¹⁸⁸Re(CO)₃]⁺ ont récemment attiré l'attention de plusieurs groupes de recherche pour leur utilisation en tant que radiopharmaceutiques thérapeutiques.^[7]

Dans ce contexte, la conception et la synthèse efficaces des ligands chélateurs constituent la clé de voûte de l'application réussie de ce type de complexes. La plupart des ligands organiques qui se coordonnent efficacement au noyau Re(CO)₃⁺ sont basés sur des systèmes chélatants bidentes et tridentes.^[8] Ces systèmes incorporent généralement : l'atome d'azote hétérocyclique, l'oxygène et des atomes donneurs de soufre ou de phosphore.^[8] Alors que les ligands tridentes conduisent aux complexes de Re(CO)₃ plus stables, les ligands bidentes basés sur les α,α' -diimines sont actuellement très populaires. En effet, leurs complexes de rhénium correspondants présentent des propriétés photophysiques intéressantes qui peuvent être ajustées par de petits changements sur la squelette de ligand ou autour du centre métallique, en substituant le chlore lié au rhénium par un ligand ternaire (généralement des cyanures ou des azotes hétérocycles).^[9]

Parmi les ligands chélateurs bidentes α,α' -diimines, la 2,2'-bipyridine (bpy) a été largement utilisée.^[10] Plus récemment, des ligands similaires basés sur des systèmes pyridine-triazole (pyta et tapy) ont donc été développés en tant que ligands alternatifs aux bpy.^[11] A cet effet, Obata et ses collaborateurs^[12] ont constaté que les propriétés de fluorescence des complexes [Re(CO)₃(pyta)Cl] obtenus étaient similaires à celles des complexes basés sur des ligands bpy.^[12]

L'intérêt croissant pour l'architecture pyta est principalement dû à leur facilité d'accès et de fonctionnalisation synthétiques. Contrairement aux systèmes bpy, il est possible, en utilisant une cycloaddition alcyne-azide catalysée par le cuivre (réaction CuAAC), de générer un grand nombre de cette classe importante de composés hétérocycliques.^[13] Par exemple, l'équipe de notre collaborateur Eric Benoist a précédemment préparé deux complexes

$[M(CO)_3]^+$ ($M = Re$ et ^{99m}Tc) à partir d'un ligand pyta portant le pharmacophore bioactif (2-méthoxyphényl)pipérazine, qui est un vecteur ciblé sur les récepteurs du système nerveux central. Ainsi, ils ont démontré que les deux complexes étaient iso-structurales, comme attendu, et le complexe de rhénium présentait une fluorescence à température ambiante et que le complexe radioactif ^{99m}Tc présentait un caractère lipophile approprié pour son utilisation comme agent d'imagerie.^[13a] Compte tenu de ces premiers résultats, nous avons décidé d'explorer des systèmes similaires comme inhibiteurs potentiels de l'anhydrase carbonique humaine (ACH) en ajoutant le pharmacophore arylsulfonamide à un motif pyta.

Les anhydrases carboniques de mammifères sont des métalloenzymes comprenant 16 isozymes différentes. Ces enzymes catalysent une réaction physiologique très simple, l'interconversion entre le dioxyde de carbone et l'ion bicarbonate, et interviennent dans des processus physiologiques cruciaux liés à la respiration et au transport de CO_2 /bicarbonate entre tissus et poumons métabolisés, homéostasie du pH et du CO_2 , sécrétions électrolytiques dans une variété de tissus/organes, réactions biosynthétiques (comme la gluconéogenèse, la lipogénèse et l'uréogénèse), résorption osseuse, cicatrisation, tumorigénicité et de nombreux autres processus physiologiques ou pathologiques.^[14a]

Bien que les sulfonamides (et les sulfamates) étaient connus pour leurs propriétés inhibitrices de l'anhydrase carbonique très efficaces,^[14] seuls quelques exemples de composés à base de benzènesulfonamide incorporant un complexe $[M(CO)_3]^+$ ($M = Re$ et ^{99m}Tc) ont été étudiés.^[15] Le groupe d'Alberto a montré que de simples complexes de rhénium, en forme de banc du piano (piano-stool) portant le pharmacophore arylsulfonamide, ont inhibé l'ACH-IX et l'ACH-XII avec des affinités nanomolaires.^[15c] En utilisant une stratégie similaire, c'est-à-dire en couplant un précurseur de rhénium(I) à un ligand pyta contenant des fragments benzènesulfonamides substitués, pour développer de nouveaux outils pharmacologiques ou agents thérapeutiques de l'AC.

Notre sujet de recherche s'oriente principalement vers la synthèse, la caractérisation, la structure électronique et les propriétés physico-chimiques des composés organométalliques au niveau moléculaire et aux premières évaluations biologiques vis-à-vis les différents isoformes d'ACH. Le premier chapitre concerne la partie bibliographique de ce manuscrit, on abordera d'abord le concept de la chimie click et ses applications pour accéder à divers molécules d'intérêt biologiques. Ce concept a été introduit par Barry Sharpless en 2001,^[16] décrivant les réactions chimiques générant des substances simplement et rapidement en liant deux unités

différentes. Ensuite, après avoir rappelé les propriétés photophysiques des complexes de Re(I)-triscarbonyle et leurs applications comme des agents pharmaceutiques, nous décrirons les anhydrases carboniques (ACs), leurs répartitions dans le monde vivant, rôles biologiques et notamment leur inhibition par les différentes classes d'inhibiteurs. Finalement, nous présenterons les méthodes théoriques permettant l'étude des états électroniques (méthode DFT) et des interactions intermoléculaires inhibiteurs–cible protéique (docking moléculaire).

Le deuxième chapitre rapporte les résultats expérimentaux qui concernent la synthèse des ligands hétérocycliques **3a-c** à base d'arylsulfonamides substitués, suivis de la préparation de complexes organométalliques de $\text{Re}(\text{CO})_3$ correspondants à motif pyridine-triazole fonctionnalisés **4a-c**. La stratégie de synthèse adoptée s'articule autour de la chimie click. Les structures cristallines déterminées par la diffraction des rayons X seront présentées en détail, puis, nous les utiliserons en tant que géométries initiales dans les calculs théoriques, en basant sur la méthode DFT, en vue de mieux comprendre la structure électronique et la nature des spectres d'absorptions électroniques.

Le troisième chapitre est dédié à l'évaluation de l'affinité de six composés organiques dérivés **3a-c** et leurs complexes de $\text{Re}(\text{CO})_3$ correspondants **4a-c** vis-à-vis l'enzyme d'anhydrase carbonique humaine. Cette évaluation a été réalisée par la technique « stop-flow » sur les quatre isoformes de l'ACH (ACH I, II, IX et XII). Après avoir déterminé et comparé les résultats biologiques, nous effectuerons les processus de criblage virtuel essentiellement pour prédire et expliquer les modes d'interactions de nos inhibiteurs ancrés à la cavité du site actif de deux isoformes cytosoliques, CAH I et II.

Enfin, le quatrième chapitre présentera les méthodes de préparation des ligands pyta et leurs complexes de Re(I)-triscarbonyle correspondants. Nous détaillerons aussi les différentes méthodes de caractérisation (IR, UV-Vis, RMN, DRX, anal. Élémentaire, ... etc.)

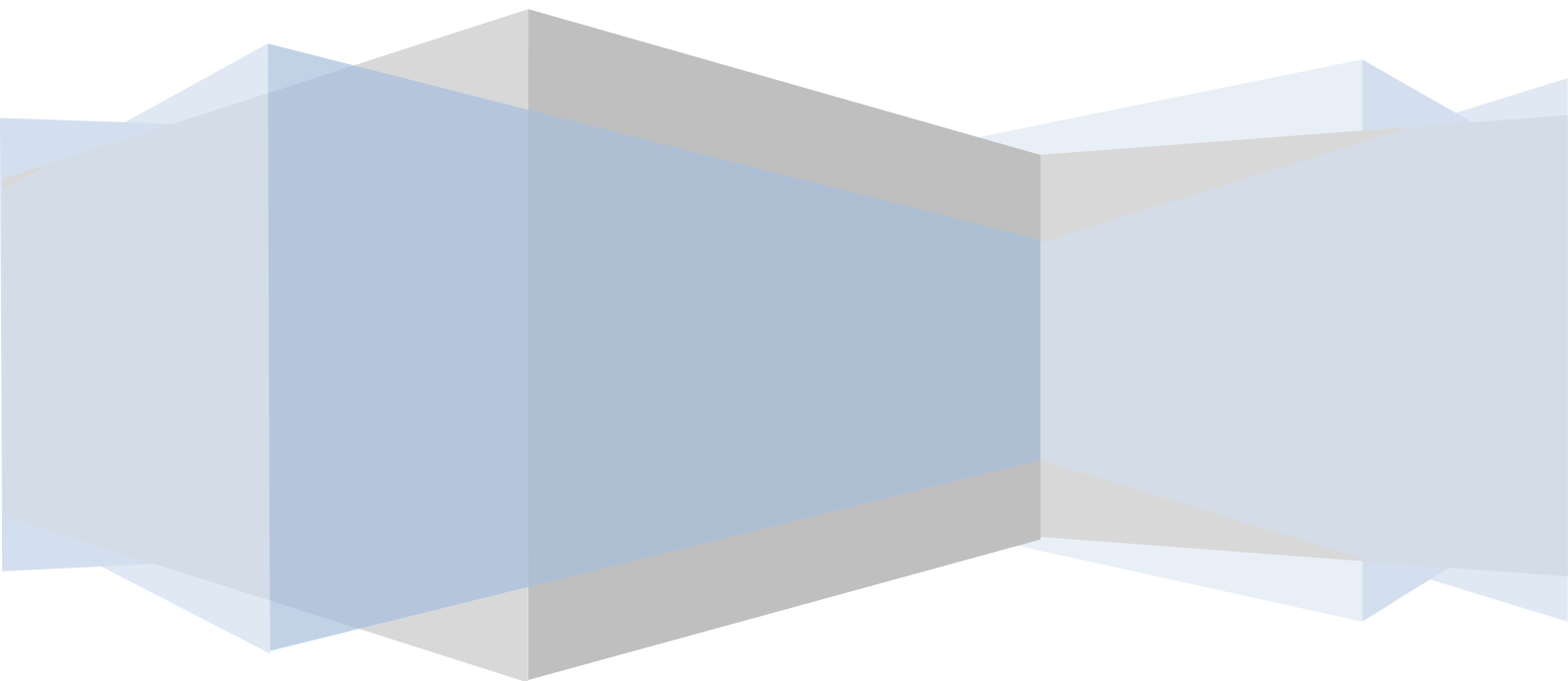
Références

- [1] Balzani, V., Ceroni, P., & Juris, A. (2014). *Photochemistry and photophysics: concepts, research, applications*. John Wiley & Sons.
- [2] Chen, Y., Liu, W., Jin, J. S., Liu, B., Zou, Z. G., Zuo, J. L., & You, X. Z. (2009). Rhenium(I) tricarbonyl complexes with bispyridine ligands attached to sulfur-rich core: Syntheses, structures and properties. *Journal of Organometallic Chemistry*, 694(5), 763-770.
- [3] Chabolla, S. A., Machan, C. W., Yin, J., Dellamary, E. A., Sahu, S., Gianneschi, N. C., ... & Kubiak, C. P. (2017). Bio-inspired CO₂ reduction by a rhenium tricarbonyl bipyridine-based catalyst appended to amino acids and peptidic platforms: incorporating proton relays and hydrogen-bonding functional groups. *Faraday discussions*, 198, 279-300.
- [4] Chu, W. K., Ko, C. C., Chan, K. C., Yiu, S. M., Wong, F. L., Lee, C. S., & Roy, V. A. L. (2014). A simple design for strongly emissive sky-blue phosphorescent neutral rhenium complexes: synthesis, photophysics, and electroluminescent devices. *Chemistry of Materials*, 26(8), 2544-2550.
- [5] Bullock, S., Hallett, A. J., Harding, L. P., Higginson, J. J., Piela, S. A., Pope, S. J., & Rice, C. R. (2012). Luminescent rhenium *fac*-tricarbonyl-containing complexes of androgenic oxo-steroids. *Dalton Transactions*, 41(48), 14690-14696.
- [6] Prieto, L., Rossier, J., Derszniak, K., Dybas, J., Oetterli, R. M., Kottelat, E., ... & Zobi, F. (2017). Modified biovectors for the tuneable activation of anti-platelet carbon monoxide release. *Chemical Communications*, 53(51), 6840-6843.
- [7] (a) Müller, C., Schubiger, P. A., & Schibli, R. (2007). Isostructural folate conjugates radiolabeled with the matched pair ^{99m}Tc/¹⁸⁸Re: a potential strategy for diagnosis and therapy of folate receptor-positive tumors. *Nuclear medicine and biology*, 34(6), 595-601; (b) Kluba, C. A., & Mindt, T. L. (2013). Click-to-chelate: development of technetium and rhenium-tricarbonyl labeled radiopharmaceuticals. *Molecules*, 18(3), 3206-3226; (c) Brink, A., & Helliwell, J. R. (2017). New leads for fragment-based design of rhenium/technetium radiopharmaceutical agents. *IUCrJ*, 4(3), 283-290; (d) Eychenne, R., Guizani, S., Wang, J. H., Picard, C., Malek, N., Fabre, P. L., ... & Benoist, E. (2017). Rhenium Complexes Based on an N₂O Tridentate Click Scaffold: From Synthesis, Structural and Theoretical Characterization to a Radiolabelling Study. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2017(1), 69-81.
- [8] Schibli, R., & Schubiger, A. P. (2002). Current use and future potential of organometallic radiopharmaceuticals. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 29(11), 1529-1542.
- [9] (a) Wright, P. J., Muzzioli, S., Werrett, M. V., Raiteri, P., Skelton, B. W., Silvester, D. S., ... & Massi, M. (2012). Synthesis, photophysical and electrochemical investigation of dinuclear tetrazolato-bridged rhenium complexes. *Organometallics*, 31(21), 7566-7578; (b) Werrett, M. V., Huff, G. S., Muzzioli, S., Fiorini, V., Zacchini, S., Skelton, B. W., ... & Stagni, S. (2015). Methylated Re(I) tetrazolato complexes: photophysical properties and Light Emitting Devices. *Dalton Transactions*, 44(18), 8379-8393.
- [10] (a) Coleman, A., Brennan, C., Vos, J. G., & Pryce, M. T. (2008). Photophysical properties and applications of Re(I) and Re(I)-Ru(II) carbonyl polypyridyl complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 252(23-24), 2585-2595; (b) Lo, K. K. W., Louie, M. W., & Zhang, K. Y. (2010). Design of luminescent iridium(III) and rhenium(I) polypyridine complexes as in vitro and in vivo ion, molecular and biological probes. *Coordination Chemistry Reviews*, 254(21-22), 2603-2622.
- [11] (a) Boulay, A., Seridi, A., Zedde, C., Ladeira, S., Picard, C., Maron, L., & Benoist, E. (2010). Tricarbonyl Re^I complexes from functionalised pyridine-triazole derivatives: from mononuclear to unexpected dimeric complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2010(32), 5058-5062; (b) Wolff, M., Munoz, L., François, A., Carayon, C., Seridi, A., Saffon, N., ... & Benoist, E. (2013). Tricarbonylrhenium complexes from 2-pyridyl-1,2,3-triazole ligands bearing a 4-substituted phenyl arm: a combined experimental and theoretical study. *Dalton Transactions*, 42(19), 7019-7031; (c) François, A., Auzanneau, C., Le Morvan, V., Galaup, C., Godfrey, H. S., Marty, L., ... & Picard, C. (2014). A functionalized heterobimetallic ^{99m}Tc/Re complex as a

- potential dual-modality imaging probe: synthesis, photophysical properties, cytotoxicity and cellular imaging investigations. *Dalton Transactions*, 43(2), 439-450; (d) Clède, S., Lambert, F., Sandt, C., Gueroui, Z., Réfrégiers, M., Plamont, M. A., ... & Policar, C. (2012). A rhenium tris-carbonyl derivative as a single core multimodal probe for imaging (SCoMPI) combining infrared and luminescent properties. *Chemical Communications*, 48(62), 7729-7731; (e) Bertrand, H. C., Clède, S., Guillot, R., Lambert, F., & Policar, C. (2014). Luminescence modulations of rhenium tricarbonyl complexes induced by structural variations. *Inorganic chemistry*, 53(12), 6204-6223; (f) Ching, H. V., Wang, X., He, M., Perujo Holland, N., Guillot, R., Slim, C., ... & Fontecave, M. (2017). Rhenium Complexes Based on 2-Pyridyl-1,2,3-triazole Ligands: A New Class of CO₂ Reduction Catalysts. *Inorganic chemistry*, 56(5), 2966-2976; (g) Kim, T. Y., Elliott, A. B., Shaffer, K. J., McAdam, C. J., Gordon, K. C., & Crowley, J. D. (2013). Rhenium(I) complexes of readily functionalized bidentate pyridyl-1,2,3-triazole "click" ligands: A systematic synthetic, spectroscopic and computational study. *Polyhedron*, 52, 1391-1398 ; (h) Lo, W. K., Huff, G. S., Cubanski, J. R., Kennedy, A. D., McAdam, C. J., McMorran, D. A., ... & Crowley, J. D. (2015). Comparison of Inverse and Regular 2-Pyridyl-1,2,3-triazole "Click" Complexes: Structures, Stability, Electrochemical, and Photophysical Properties. *Inorganic chemistry*, 54(4), 1572-1587.
- [12] Obata, M., Kitamura, A., Mori, A., Kameyama, C., Czaplowska, J. A., Tanaka, R., ... & Mikata, Y. (2008). Syntheses, structural characterization and photophysical properties of 4-(2-pyridyl)-1,2,3-triazole rhenium(I) complexes. *Dalton Transactions*, (25), 3292-3300.
- [13] (a) Seridi, A., Wolff, M., Boulay, A., Saffon, N., Coulais, Y., Picard, C., ... & Benoist, E. (2011). Rhenium(I) and technetium(I) complexes of a novel pyridyltriazole-based ligand containing an arylpiperazine pharmacophore: Synthesis, crystal structures, computational studies and radiochemistry. *Inorganic Chemistry Communications*, 14(1), 238-242; (b) Kilpin, K. J., Gavey, E. L., McAdam, C. J., Anderson, C. B., Lind, S. J., Keep, C. C., ... & Crowley, J. D. (2011). Palladium(II) complexes of readily functionalized bidentate 2-pyridyl-1,2,3-triazole "Click" ligands: A synthetic, structural, spectroscopic, and computational study. *Inorganic chemistry*, 50(13), 6334-6346.
- [14] (a) Alterio, V., Di Fiore, A., D'Ambrosio, K., Supuran, C. T., & De Simone, G. (2012). Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases: how to design specific drugs targeting 15 different isoforms?. *Chemical reviews*, 112(8), 4421-4468; (b) Güzel-Akdemir, Ö., Akdemir, A., Karali, N., & Supuran, C. T. (2015). Discovery of novel isatin-based sulfonamides with potent and selective inhibition of the tumor-associated carbonic anhydrase isoforms IX and XII. *Organic & biomolecular chemistry*, 13(23), 6493-6499; (c) Carta, F., Ferraroni, M., Scozzafava, A., & Supuran, C. T. (2016). Fluorescent sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors incorporating 1, 2, 3-triazole moieties: kinetic and X-ray crystallographic studies. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24(2), 104-112; (d) Pala, N., Micheletto, L., Sechi, M., Aggarwal, M., Carta, F., McKenna, R., & Supuran, C. T. (2014). Carbonic anhydrase inhibition with benzenesulfonamides and tetrafluorobenzenesulfonamides obtained via click chemistry. *ACS medicinal chemistry letters*, 5(8), 927-930.
- [15] (a) Akurathi, V., Dubois, L., Lieuwes, N. G., Chitneni, S. K., Cleynhens, B. J., Vullo, D., ... & Bormans, G. M. (2010). Synthesis and biological evaluation of a ^{99m}Tc-labelled sulfonamide conjugate for in vivo visualization of carbonic anhydrase IX expression in tumor hypoxia. *Nuclear medicine and biology*, 37(5), 557-564; (b) Lu, G., Hillier, S. M., Maresca, K. P., Zimmerman, C. N., Eckelman, W. C., Joyal, J. L., & Babich, J. W. (2013). Synthesis and SAR of novel Re/^{99m}Tc-labeled benzenesulfonamide carbonic anhydrase IX inhibitors for molecular imaging of tumor hypoxia. *Journal of medicinal chemistry*, 56(2), 510-520; (c) Can, D., Spingler, B., Schmutz, P., Mendes, F., Raposinho, P., Fernandes, C., ... & Alberto, R. (2012). [(Cp-R)M(CO)₃](M = Re or ^{99m}Tc) Arylsulfonamide, arylsulfamide, and arylsulfamate conjugates for selective targeting of human carbonic anhydrase IX. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(14), 3354-3357; (d) Huentupil, Y., Peña, L., Novoa, N., Berrino, E., Arancibia, R., & Supuran, C. T. (2019). New sulfonamides containing organometallic-acylhydrazones: synthesis, characterisation and biological evaluation as inhibitors of human carbonic anhydrases. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 34(1), 451-458.
- [16] Kolb, H. C., Finn, M. G., & Sharpless, K. B. (2001). Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 40(11), 2004-2021.

Chapitre I

Etude bibliographique



I. La chimie de 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 coll.*^[1] ont développé le concept de la « chimie click » ayant pour objectif de générer une large gamme de blocs sélectifs, modulables et facilement assemblables pour un large champ d'applications.^[1]

Les réactions de chimie click donnent de très bons rendements, à partir d'une grande variété de molécules de départ, simple à mettre en œuvre et facile à purifier, ni sensible aux conditions de réaction (insensible à l'oxygène et à l'eau), ni aux conditions physiologiques. La réaction de click doit être stéréospécifique, elle ne génère que des sous-produits inoffensifs pouvant être éliminés par des méthodes non chromatographiques telles que la recristallisation. Enfin, ce type de réaction se fait soit sans solvant soit en utilisant des solvants inoffensifs ou facilement éliminables.

Selon Sharpless,^[1] 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).^[1]

La réaction de click la plus étudiée et la plus représentative est la cycloaddition 1,3-dipolaire, catalysée par le Cu(I) entre un alcyne et un azoture (CuAAC) (figure 1), elle a été développée en 2002 par les équipes de Meldal et Sharpless.^[2,3]

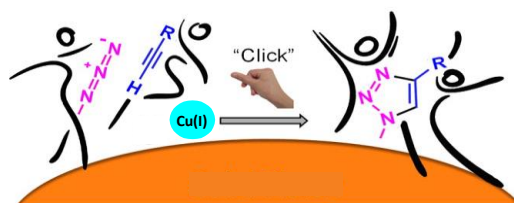


Figure 1: Réaction de chimie click

Sa simplicité et sa fiabilité en font rapidement le « must » des réactions de chimie click. Ainsi, les recherches récentes en chimie click sont principalement consacrées à cette 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. Dans un premier temps nous allons explorer la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le Cu(I) entre un alcyne et un azoture (CuAAC). Puis, une revue bibliographique sur les dérivés triazoliques et leurs complexes organométalliques sera présentée.

I.1. La cycloaddition 1,3-dipolaire azoture-alcyne catalysée par le Cuivre (I) (CuAAC)

La cycloaddition [3+2] entre les alcynes (**A**) et les azides organiques (**B**) a été découverte en 1893,^[4] puis développée par Huisgen avec ses collègues au milieu du 19^{ème} siècle.^[5,6] Cependant, la réaction n'a jamais été largement adoptée par les chimistes de synthèse, car elle génère généralement un mélange de deux isomères (schéma 1) : 1,2,3-triazole-1,4-disubstitué (**C**) et 1,2,3-triazole-1,5-disubstitué (**D**).

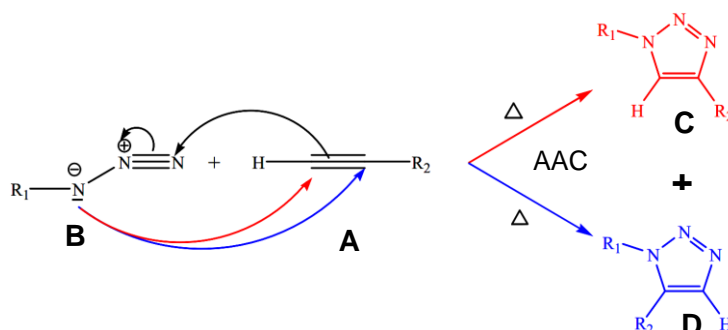


Schéma 1: Réaction de cycloaddition classique, par voie thermique.

Tout a changé en 2002 lorsque Tornøe et Meldal,^[2] et Fokin et Sharpless^[3] ont découvert indépendamment la version catalysée en utilisant des sels de cuivre (I), afin d'activer la réaction de cycloaddition azoture/alcyne (AAC).^[7] L'utilisation de cuivre (I) comme catalyseur a donné naissance à la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne catalysée par le cuivre (I) (CuAAC), permettant ainsi d'obtenir exclusivement le 1,2,3-triazole-1,4-disubstitué (**C**) avec des rendements très élevés (réaction CuAAC, schéma 2).

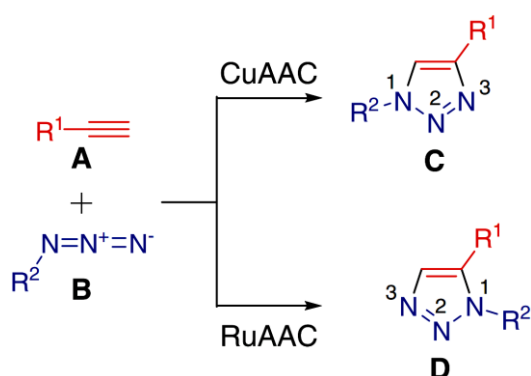


Schéma 2: Génération de 1,2,3-triazoles-1,4- et/ou 1,5-disubstitués en utilisant CuAAC et/ou RuAAC, respectivement.

Cette réaction est développée en parallèle par Sharpless *et coll.*^[8] qui propose rapidement un mécanisme de catalyse composé de cinq étapes (schéma 3).^[8] La première étape commence par la formation d'un complexe nommé "Cu-acétylure" (2). Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre afin de permettre une compétition avec la fixation de l'azide. Ensuite, l'atome de cuivre active la fonction azoture, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire "Cu-acétylure-azoture" (3). Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone 2 de l'acétylène sur l'azote 3 de l'azoture pour donner le métallacycle à six chaînons (4).

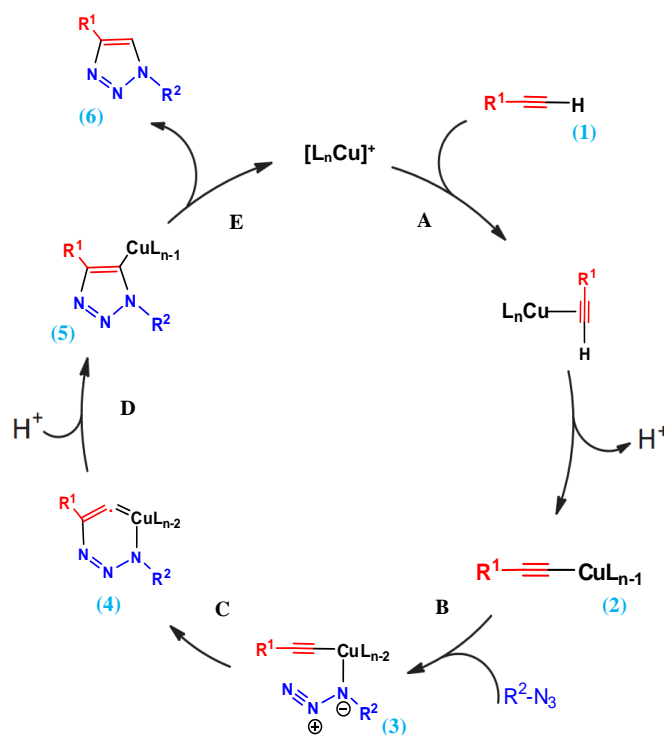


Schéma 3: Mécanisme de catalyse de la CuAAC proposé par Sharpless *et coll.*^[8]

La contraction du métallacycle (4) conduit au dérivé cuivre-triazole (5). Une fois le cuivre-triazole formé, il y a régénération de catalyseur par scission de la liaison Cu-C (6).

Une étude informatique par DFT (Discrete Fourier Transform) réalisé par la même équipe permet de confirmer l'hypothèse de la formation de l'intermédiaire "Cu-acétylure".^[8] Le profil réactionnel détaillé sur la figure 2 met en évidence les intermédiaires du mécanisme précédent ainsi que deux états de transition déterminés par calculs de DFT.^[8]

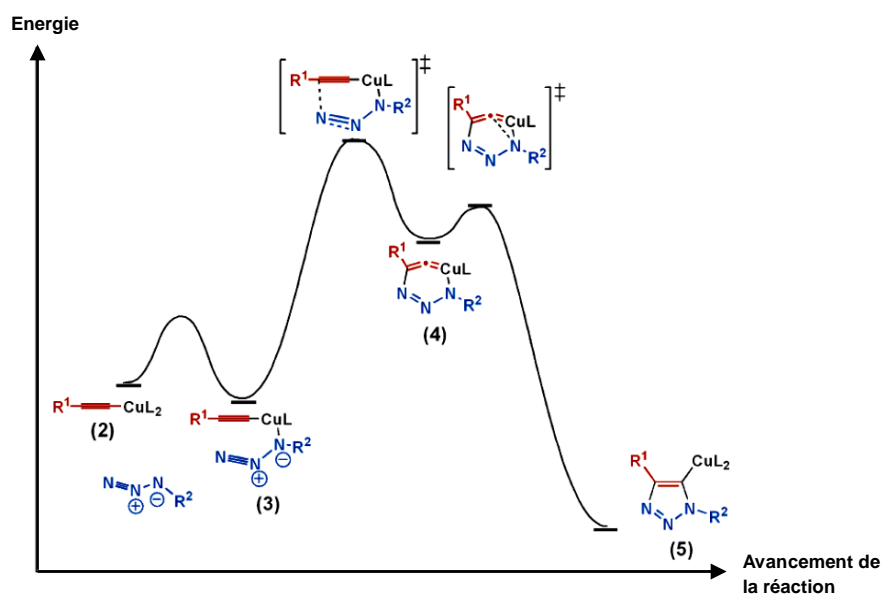


Figure 2: Profil réactionnel de la 1,3-cycloaddition catalysée par le cuivre (I), déterminé par DFT^[8]

La même stéréosélectivité (obtention du triazole 1,4-disubstitué) a été observée lors de la synthèse des triazoles et des isoxazoles en utilisant la catalyse du cuivre (I) par réaction des acétylène-cuprates sur des alcynes vrais et des oxydes de nitrile respectivement (schéma 4).^[8] Le mécanisme de la cycloaddition de l'azoture sur le dérivé acétylénique par voie thermique est de type concerté.

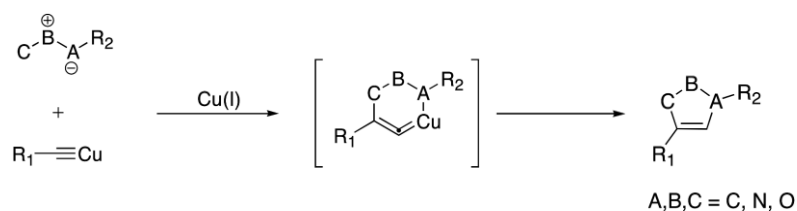


Schéma 4: Synthèse stéréosélective des triazoles et des isoxazoles.^[8]

La réaction CuAAC n'est pas affectée par les propriétés stériques et électroniques apportées via des groupements fonctionnels attachés aux centres réactionnels azotures ou alcynes, par exemple, des azotures portant des groupements, primaires, secondaires, tertiaires; des groupements riches ou pauvres en électrons, et des substituants aliphatiques, aromatiques, hétéroaromatiques réagissent bien avec des alcynes terminaux variablement substitués.

De plus, quelle que soit l'origine des sels de cuivre (I), ainsi que la nature des azotures et des alcynes employés, la réaction peut se dérouler dans une grande variété de solvants protiques et aprotiques. Plusieurs études montrent que l'eau joue un rôle important au cours de la réaction CuAAC : c'est-à-dire, ces réactions peuvent fonctionner dans l'eau, même lorsqu'un ou plusieurs réactifs ou produits apparaissent insolubles dans ce milieu.^[1,9]

En raison de ces facteurs, la méthodologie CuAAC est devenue la réaction phare de chimie click.^[1] En effet, cette réaction est souvent appelée la "réaction de click", et elle est devenue la méthode synthétique de choix dans de nombreux domaines de chimie,^[10] notamment les matériaux,^[11] les polymères,^[12] les architectures imbriquées,^[13] la bioconjugaison^[14] et la découverte de médicaments.^[15]

En revanche, des travaux antérieurs^[16] ont montré que les complexes de ruthénium cyclopentadiényle [$Cp^*RuCl(PPh_3)_2$] catalysent la formation régiosélective 1,2,3-triazole-1,5-disubstitué (**D**) (réaction RuAAC, schéma 2). Bien que la capacité et la tolérance de la réaction est excellente, la réaction RuAAC est plus sensible au choix du solvant et aux exigences stériques de l'azoture que la réaction CuAAC, et à ce titre, elle n'a pas été largement appliquée.^[17,18]

Grâce à leurs caractéristiques structurales et électroniques intéressantes, les groupes triazoles, qui sont formés au cours de la réaction CuAAC, ont été considérés comme des unités de coordination. Pour cela, des efforts cruciaux sont faits pour tirer avantage des propriétés intéressantes des hétérocycles.^[11] La présence de deux atomes d'azote hybridés en sp^2 (avec des paires d'électrons libres accessibles) au sein de l'unité 1,2,3-triazole signifie qu'ils sont potentiellement capables de coordonner les ions métalliques. Cette propriété a conduit à une croissance d'intérêt vers les complexes contenant des ligands 1,2,3-triazole-1,4-disubstitué (**C**). A cet effet, nous étudions le développement de ligands 1,2,3-triazole-1,4-disubstitué (**C**) et de leurs complexes métalliques, en se concentrant sur leurs modes de coordination. Dans ces cas, l'unité triazole agit comme un groupe de coordination. Elle est impliquée dans la coordination avec les ions métalliques.

I.2. Conditions générales de la réaction CuAAC

La réaction CuAAC est une méthodologie extrêmement robuste et polyvalente, et pour cette raison, un grand nombre d'espèces chimiques réussies a été développé. Un large éventail de sources de cuivre a été exploité pour cette réaction, alors que le but de l'utilisation des co-ligands (avec des donneurs d'azote, de phosphore et/ou de NHC) était l'augmentation la vitesse de la réaction.^[10,19]

Les sels du Cu(I) sont souvent utilisés comme catalyseurs; néanmoins, le Cu(I) est thermodynamiquement instable et peut être facilement oxydé en Cu(II) (qui est catalytiquement inactif) accompagné par l'exclusion de l'oxygène. Plus souvent, la combinaison (Cu(II)/Asc) d'un sel de cuivre (II), apporté sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate $\text{Cu}(\text{SO}_4) \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ou l'acétate de cuivre $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, et d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium, est utilisée comme alternative au sel du Cu(I). Cette méthode "Cu(II)/Asc"^[19] est une manière pratiquement simple, économique et efficace pour générer des 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués à l'échelle préparative. Par conséquent, elle est souvent la méthode de choix pour la synthèse de ligands "click".

L'eau, en combinaison avec des alcools (MeOH, EtOH, t-BuOH), THF, DMF et DMSO, peuvent être utilisés comme co-solvants dans cette réaction, ce qui permet de recevoir une large gamme de substrats. De plus, bien que la réaction de CuAAC soit généralement rapide à température ambiante, nous pouvons également employer le chauffage conventionnel ou par micro-ondes, afin d'augmenter la vitesse de la réaction.

Malgré le fait que la méthode "Cu(II)/Asc" soit omniprésente, les conditions de réduction ne sont pas toujours compatibles avec les substrats sensibles. C'est pourquoi, des approches alternatives aux ligands 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués ont été développées. Le groupe de Zhu^[20,21] ont trouvé que les sels de Cu(II) sont susceptibles de catalyser la réaction de CuAAC dans des solvants alcooliques sans la présence de réducteurs supplémentaires, tels que l'ascorbate de sodium (schéma 5). Les observations spectroscopiques ont suggéré que le pré-catalyseur $[\text{Cu}(\text{OAc})_2]$ subit une réduction en Cu(I) soit par oxydation d'alcool, soit par homocouplage d'alcyne, ou les deux, pendant une période d'induction. Ensuite, ils ont montré que les réactions CuAAC impliquant le 2-picolylazide sont extrêmement faciles, car sa chélation en Cu(II) pourrait activer l'azide pour la cycloaddition.^[20,21]

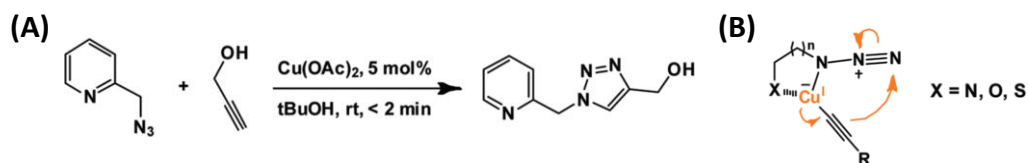


Schéma 5: A) Réaction CuAAC accélérée par le $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. B) Modèle de chélation simplifié de l'intermédiaire avant la formation du métallacycle à six chaînons en passant vers le 1,2,3-triazole-1,4-disubstitué.^[20]

Au cours de la synthèse d'une famille de ligands "click" fonctionnalisés par des azoamides, Kosmrlj *et coll.*^[22-24] ont développé un certain nombre de conditions douces, pour la réaction CuAAC, qui étaient compatibles avec la fragilité fonctionnelle. Ils ont montré qu'un mélange de $\text{Cu}(\text{SO}_4) \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ et de cuivre métallique dans le DMSO ou, mieux, les catalyseurs hétérogènes : cuivre sur charbon (Cu/C), oxyde de cuivre(II) (CuO) et oxyde de cuivre(I) (Cu_2O), pourraient être exploités en vue de générer des ligands azoamides sensibles avec d'excellents rendements. La synthèse en présence d'un catalyseur hétérogène (schéma 6) a permis de concevoir les ligands désirés, avec des rendements quantitatifs, à partir d'un simple protocole de trois étapes « agitation-filtration-évaporation ». Ainsi, les chercheurs ont trouvé que les ligands 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués résultants ne montrent aucune contamination par le cuivre. Ceci est particulièrement important parce que les composés synthétisés ont été conçus pour la coordination.

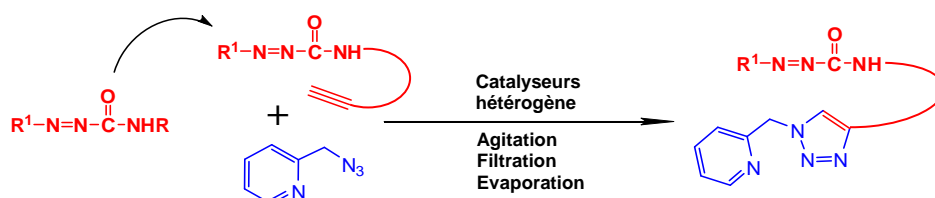


Schéma 6: Préparation de 1,2,3-triazoles en présence de catalyseurs hétérogènes.^[24]

I.3. Synthèse CuAAC de ligands 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués

Dans les méthodologies "click" discutées précédemment, les réactifs azide et alcyne ont été synthétisés et isolés avant leur utilisation dans la réaction CuAAC. Plus récemment, dans un effort d'améliorer encore l'efficacité synthétique et la sécurité de la réaction CuAAC, un certain nombre de groupes de recherche ont développé des méthodologies "one-pot" CuAAC dans lesquelles le réactif alcyne ou azoture est généré *in situ* et réagit immédiatement sans isolation et purification.

Fletcher et ses collègues ^[25] ont mis en évidence que les alcynes protégés par le triméthylsilyle (TMS) peuvent être déprotégés *in situ* et, ensuite, la cycloaddition sur les azides préformés pour générer des ligands à motif pyridine-triazole bi-(**4**) et tridente (**5**) (schéma 7i) avec d'excellents rendements. Le plus impressionnant, 1,4-bis(triméthylsilyl)-butadiyne commercial peut être déprotégé *in situ* afin de fournir des ligands 4,4'-bis(1,2,3-triazole) (**6**) (schéma 7i) dans les mêmes conditions de réaction. Cela nous permet d'éviter l'utilisation de butadiyne inflammable et explosive.

Les groupes de Crowley ^[26,27] et Schubert ^[28,29] ont également développé des méthodes "one-pot" CuAAC dans lesquelles l'azoture organique est généré *in situ* puis la cycloaddition mise sur les alcynes préformés. Schubert *et coll.* ^[28,29] ont révélé que 2-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (**4**) et le 2,6-bis(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (**5**) substitués par un groupe alkyle et aryle peuvent être générés à partir de trois composants : pyridyl-alkyne, le sel de NaN₃ et halogénure d'alkyle ou acide aryl-boronique approprié, en présence d'un catalyseur de Cu(SO₄)•5H₂O et de l'ascorbate de sodium (schéma 7ii). Crowley ^[26,27] a également utilisé la même méthodologie "one-pot" CuAAC pour la production du 2-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (**4**) et 2,6-bis(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (**5**) substitués par un groupe aryle, benzyle et alkyl (schéma 7iii).

En exploitant les conditions mises au point par Fokin, ^[30] des ligands substitués par des groupes benzyle et alkyle ont aussi été synthétisés à partir de : pyridyl-alcynes, NaN₃ et de l'halogénure de benzyle ou d'alkyle approprié, en employant le système catalyseur Cu(SO₄)•5H₂O/Ascorbate dans DMF/H₂O (4:1). Les ligands substitués par un benzyle ont été obtenus avec un excellent rendement après agitation à température ambiante pendant 20 heures; cependant, la synthèse des ligands substitués par un alkyle a nécessité un chauffage à 95 °C afin de générer des rendements comparables (schéma 7ii).

Les ligands **4** et **5** substitués par un aryle pourraient être synthétisés à partir d'iodures d'aryle ou d'acides aryl-boroniques, via l'azide généré *in situ*, en utilisant les méthodes développées par Guo et Liu (acides aryl-boroniques) ^[31] ou Liang (iodures d'aryle) ^[32] (schéma 7iv). Plus tard, en 2011, les mêmes méthodologies ont été appliquées pour synthétiser en toute sécurité d'une famille d'architectures 2-pyridyl-1,2,3-triazole, contenant des groupes fonctionnels électrochimiquement, photochimiquement et biologiquement intéressants. ^[33]

Il est évident que la réaction de click (CuAAC) peut être exploitée dans le but de synthétiser rapidement une famille de ligands d'architectures fonctionnalisés, et cette polyvalence synthétique pourrait conduire à de nombreuses applications potentielles.

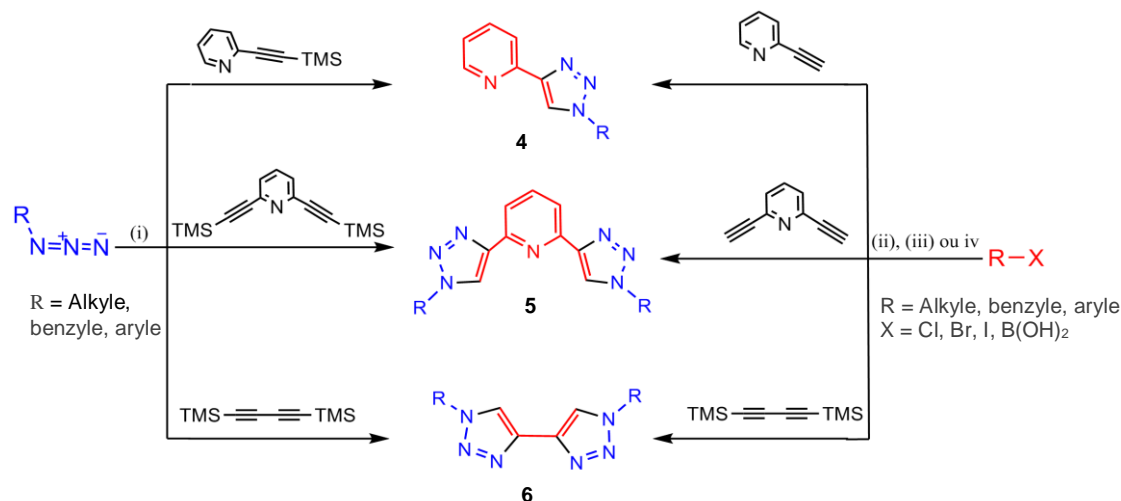


Schéma 7: (i) K_2CO_3 , $Cu(SO_4) \cdot 5H_2O$, ascorbate de sodium, $t-BuOH/H_2O$ (4:1), T^{amb} , 24 h; (ii) pour $R = \text{benzyle ou alkyl}$, NaN_3 , $Cu(SO_4) \cdot 5H_2O$, acide ascorbique, Na_2CO_3 , DMF/H_2O (4:1), T^{amb} ($R = \text{benzyle}$) ou $95^\circ C$ ($R = \text{alkyl}$), 20 h; (iii) pour $R-X = \text{Acide aryl-boronique (a)}$ NaN_3 , $Cu(OAc)_2$, $MeOH$, $55^\circ C$, 2 h; (b) ascorbate de sodium, T^{amb} , 16 h; (iv) pour $R-X = \text{iodure d'aryle (a)}$ NaN_3 , CuI , $DMEDA$, $EtOH/H_2O$, $100^\circ C$, 2 h; (b) $Cu(SO_4) \cdot 5H_2O$, acide ascorbique, Na_2CO_3 , T^{amb} , 20 h.

I.4. Modes de coordinations dans les ligands 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués

Bien que la chimie de coordination de 1,2,4-triazoles et du 1H-1,2,3-triazole non substitué est riche et vaste (schéma 8),^[34] les complexes métalliques à base de 1,2,3-triazoles substitués restent relativement inexplorés. Probablement, ceci était lié au fait qu'avant la découverte de la réaction CuAAC, des approches synthétiques de 1,2,3-triazoles substitués conduisaient à des mélanges de produits isomères difficiles à séparer (les dérivés **C** et **D**, schéma 1).



Schéma 8 : Les ligands du 1,2,4-triazoles (a) et du 1H-1,2,3-triazole (b).^[34]

La découverte de la réaction CuAAC a conduit à une augmentation exponentielle des ligands (click) 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués. Cependant, malgré la facilité de leurs

synthèses, il y a eu très peu d'études sur les propriétés de coordination des unités 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués qui ne sont pas attachés aux autres groupes de donneurs. Ceci est un peu surprenant car ces 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués peuvent fournir un large éventail de modes de coordination, telle que la coordination monodentate à travers l'azote **N3** (E), la coordination monodente à travers l'azote **N2** (F), la coordination de deux métaux à travers les azotes **N2** et **N3** (G), et la coordination monodente à travers le carbone **C5** (H) (schéma 9).

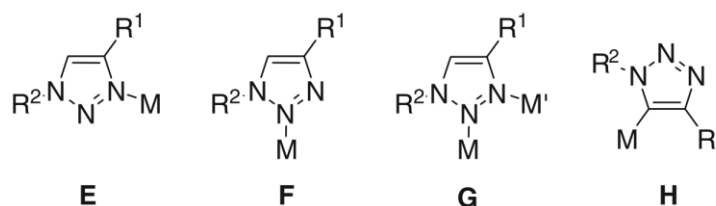


Schéma 9 : Les modes de coordination potentiels pour les ligands 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués.^[34]

I.5. Les complexes métalliques à base de ligands 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués : Approche « Click-to-Chelate »

Le concept "Click-to-Chelate" a été rapporté en 2006 par Mindt et Schibli,^[35] ce qui a conduit au développement d'une grande variété de ligands "click" chélateurs. Lorsque la poche chélate implique une coordination à travers l'atome d'azote **N3** du 1,2,3-triazole (schéma 9E), ceux-ci sont appelés ligands ou click "réguliers". Bien que ce soit le type le plus courant de ligands chélateurs, les ligands "inverses" dans lesquels l'unité 1,2,3-triazole se coordonne à travers l'atome d'azote **N2** (moins riche en électrons) (schéma 9F) ont également été développés. Les ligands bidentes contenant des unités 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués sont de loin la catégorie la plus étudiée des "click" chélates. Dans cette classe de ligands "click", les ligands **4** (nommé pyta) et **7** (schéma 10) ont reçu le plus d'attention. La série de ligands pyta a été étudiée de manière approfondie en tant qu'analogues du bpy.

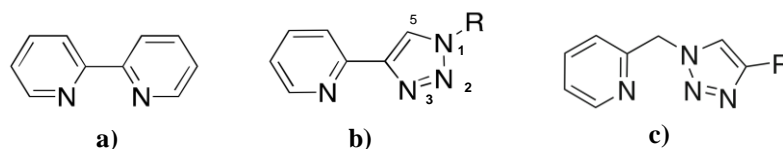


Schéma 10 : a) 2,2'-bipyridine (bpy), b) 2-(1-R-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (**4** ou pyta), c) [2-(4-R-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]pyridine (**7**)

En effet, pour la plupart des ligands pyta, malgré la présence de l'atome donneur d'azote (**N2**) supplémentaire dans le squelette du ligand, ces composés agissent comme des chélates à cinq chaînons de type bpy. En ceci, les ligands se coordonnent à travers l'azote de pyridine et l'atome **N3** de l'unité triazolique avec un grand nombre d'ions métalliques (**8-14**, schéma 11) incluant ceux octaédrique (Re(I),^[36-39] Tc(I),^[37] Ru(II)^[25,29,40] et Ir(III)^[40-43]), tétraédrique (Ag(I) et Cu(I)^[27,44]), et des géométries de coordination planes carrées (Pd(II) et Pt(II)^[33,45,46]) (schéma 11). Malgré le fait que le motif pyta forme une large gamme de complexes stables, une étude de Petitjean^[44] a montré qu'ils sont moins stables que les complexes de bpy correspondants, probablement parce que l'unité 1,2,3-triazole plus pauvre en électrons est plus pauvre en σ -donneur que la pyridine (py). Les propriétés photophysiques riches présentées par les complexes de bpy tels que $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ ont encouragé un certain nombre de groupes de recherche à étudier les propriétés optoélectroniques des complexes métalliques contenant un ligand pyta. Obata et Yano^[39] et Benoist^[36-38] ont synthétisé plusieurs complexes de Re(I) de la formulation $[\text{Re}(\text{pyta})(\text{CO})_3\text{Cl}]$ (**8a-g**) à partir d'un mélange stœchiométrique de ligands pyridyl-triazole (pyta) et de $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}]$ dissous dans un solvant alcoolique. Les méthodes spectroscopiques indiquent que les isomères faciaux attendus sont générés exclusivement, ce qui a été confirmé par cristallographie aux rayons X (schéma 12c). Les spectres électroniques des complexes **8a-g** montrent une absorption maximale décalée vers le bleu (blue-shifted) par rapport aux complexes $[\text{Re}(\text{bpy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$ correspondants. Ces complexes **8a-g** sont luminescents en solution à température ambiante et présentent des rendements quantiques plus élevés et des durées de vie luminescentes plus longues que l'analogue $[\text{Re}(\text{bpy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$.

D'autres analogues (**10a-b**) d'un complexe $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ ont été préparés indépendamment par le groupe de Fletcher^[25] et de Schubert.^[29] Le chauffage d'un composé $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ avec trois équivalents d'un ligand pyta génère un mélange statistique de deux isomères *fac/mer*- $[\text{Ru}(\text{pyta})_3]^{2+}$, qui étaient seulement séparables lorsqu'un substituant était lié en position **N1** de triazole hétérocyclique. Contrairement à leurs analogues $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$, ces complexes homoleptiques sont faiblement colorés et ne sont pas émissifs.^[25,29] Bauerle, Gratzel, Zakeeruddin, *et coll.*^[47] ont aussi synthétisé un complexe de Ru(II) hétéroleptique (**11**) de la formulation $[\text{Ru}(\text{bpy})_{3-n}(\text{pyta})_n]^{2+}$ et ont analysé son utilisation comme sensibilisateur dans les cellules solaires à pigment photosensible.^[47]

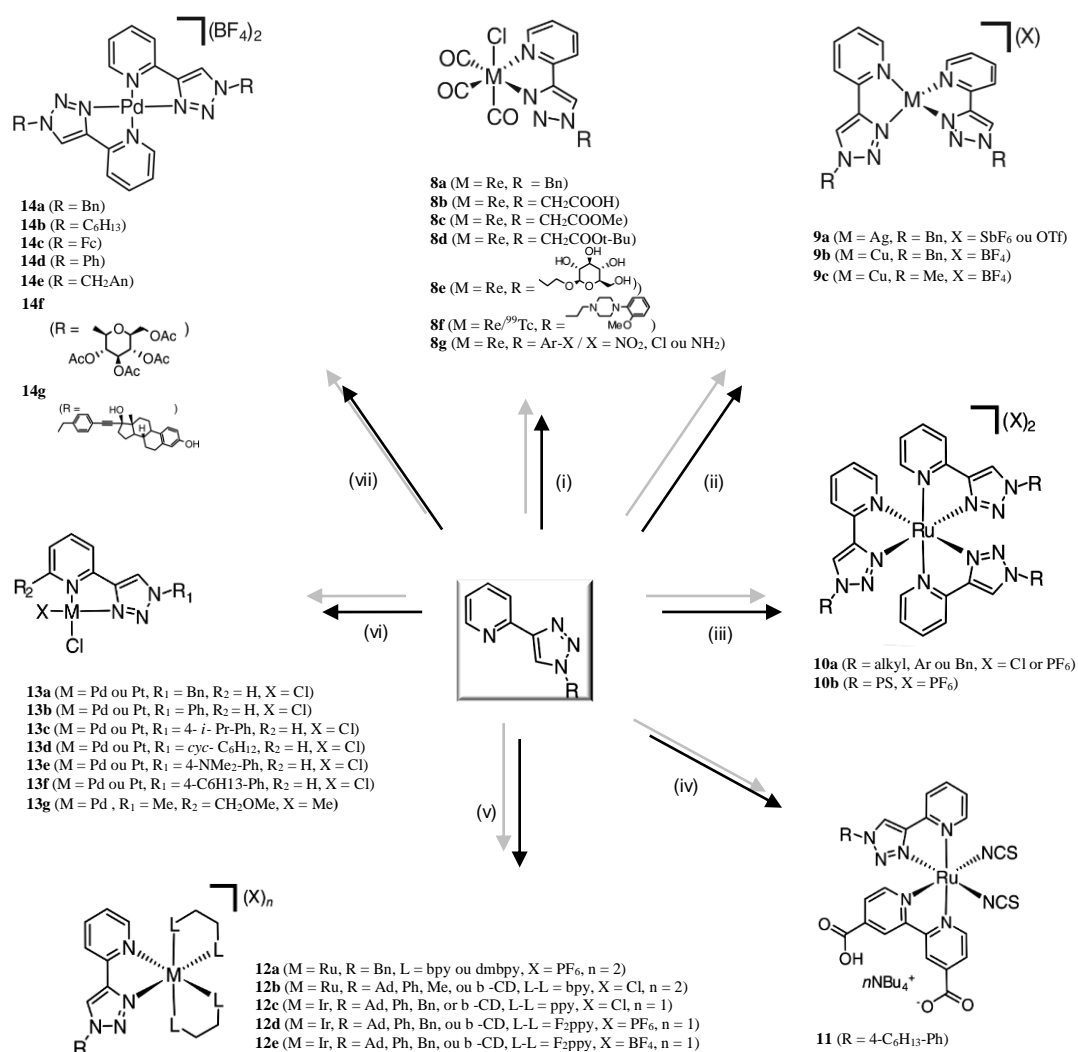


Schéma 11 : Synthèse de complexes métalliques contenant l'échafaudage du ligand pyta

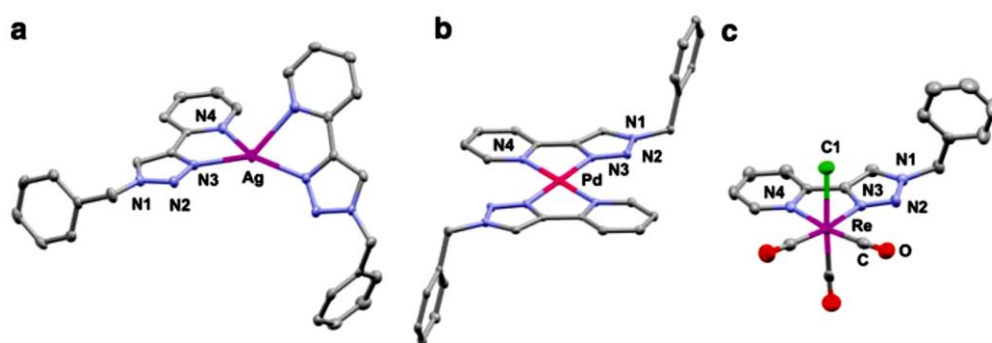


Schéma 12 : Structures cristallines des complexes métalliques (a) tétraédrique **9a**,^[27] (b) plan carré **14a**,^[33] (c) et octaédrique **8a**^[39] à base du ligand pyta.

Une autre famille de complexes cationiques hétéroleptiques d'Iridium (III) contenant des ligands ppy ou F₂ppy (**12c-e**) a également été synthétisée par De Cola *et coll.*,^[40-43] qui ont ensuite étudié leurs propriétés photophysiques et électrochimiques. Ces complexes présentaient d'excellents rendements quantiques d'émission, de longue durée de vie de l'état excité et un comportement électrochimique réversible. Les chercheurs suggèrent que cela pourrait être exploité dans le développement d'électrochimiluminescence (ECL) pour des applications bioanalytiques.^[43]

La même série de composés a été utilisée pour développer les cellules électrochimiques électroluminescentes (LEECs), qui sont des alternatives possibles aux diodes électroluminescentes organiques (OLEDs) les plus étudiées. L'un des inconvénients majeurs des LEECs est leur temps d'activation long (c'est-à-dire le temps nécessaire pour voir l'émission après l'application de la tension); il faut souvent des heures pour que l'émission se produise en raison de la lente diffusion des charges dans le dispositif. Les LEECs, générées à l'aide de ces complexes d'Ir(III), présentent une émission bleue avec un temps de réponse plus rapide par rapport aux autres complexes d'iridium de ce type.^[42]

Une variété de complexes plans carrés à base de ligand pyta (avec Pd et Pt) a été synthétisée (**13a-g** et **14a-g**)^[33,45-47] et caractérisée cristallographiquement. Milani et ses collaborateurs^[46] ont montré que l'un de ces complexes de palladium (**13g**) est un catalyseur actif pour la carbonylation du styrène produisant des oligo-cétones de bas poids moléculaire.

En conclusion, la réaction de CuAAC est apparue en tant qu'une méthodologie très efficace pour la construction de ligands fonctionnalisés. Les unités 1,2,3-triazoles-1,4-disubstituées, qui sont générées dans ces conditions de "click", présentent une large gamme de modes de coordination, tels que la coordination monodentate (soit par l'azote **N3**, soit par le carbone **C5** du 1,2,3-triazole). Les ligands click "réguliers" forment généralement des complexes métalliques plus stables probablement parce qu'ils se coordonnent à travers l'atome d'azote **N3** plus riche en électrons. Ces complexes peuvent être employés dans la catalyse, la chimie métallo-supramoléculaire, la photophysique, et comme agents métallo-pharmaceutiques et bio-imagerie.

II. Complexes de Re(I) triscarbonyle

II.1. La chimie du rhénium

II.1.1. Découverte

Le rhénium ($Z = 75$, 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.^[48-50] 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%). En réalité, le ^{187}Re est un émetteur β^- très faible (2.62 keV), avec une période physique très importante ($t_{1/2} = 4.35 \cdot 10^{10}$ 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 afin de 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_2S_7 .^[51]

II.1.2. Propriétés physicochimiques

Le rhénium, de configuration électronique $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^5 6s^2$, appartient, tout comme le manganèse et le 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).^[52] 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 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.^[53] 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 particulièrement 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 grand nombre de complexes de rhénium (V) sont décrits dans la littérature.^[54]

Les hauts degrés d'oxydation sont typiquement stabilisés par des ligands π -donneurs forts très électronégatifs (O^{2-} , NR^{2-} , N^{3-} , F^-). ReS_4^- (VII) est connu, mais s'hydrolyse en l'absence d'un excès de soufre.^[55] Avec la baisse du degré d'oxydation formel, le besoin en stabilisation par des donneurs π diminue. Bien que la chimie du Re(V) soit dominée par les complexes oxo, ces derniers ne possèdent qu'un ou deux ligands oxo terminaux contre trois ou quatre dans le cas du Re(VII). En effet, même dans le cas du degré +V, le nombre de groupes oxo peut être contrôlé par la capacité de don π des ligands ancillaires : par exemple, les ligands alkoxy et thiolate π -donneurs stabilisent le cœur ReO^{3+} , tandis que les ligands amine, non π -donneurs, stabilisent le cœur ReO_2^+ . Si on descend encore le degré d'oxydation, il n'y a plus besoin de ligands oxo ou nitrures ; les halogénures ou pseudo halogénures suffisent, et les ligands π -accepteurs (phosphines tertiaires, carbonyles) prennent plus d'importance. Il n'y a quasiment pas d'exemple de complexes du Re (I) sans ligands fortement π -accepteurs (carbonyl, cyclopentadiényl, arène).

Le rhénium possède deux isotopes radioactifs émetteurs β^- , ^{186}Re et ^{188}Re . Ces derniers sont utilisables en radiothérapie mais peuvent également être imagés en temps réel grâce à leur émission γ . L'isotope 188 est produit dans un générateur portable $^{188}W/^{188}Re$ alors que le rhénium 186 est obtenu dans un réacteur nucléaire à partir du ^{185}Re . La distance moyenne parcourue par la particule β^- dans les tissus est de 5 mm pour le ^{186}Re et de 11 mm pour le ^{188}Re . Le premier est donc plus adapté au traitement des petites tumeurs alors que le second sera utilisé pour des masses tumorales plus importantes. Leurs périodes sont compatibles avec des applications de radiothérapie ($t_{1/2} = 90.6$ h pour ^{186}Re et 17.0 h pour ^{188}Re).^[56-61]

II.2. Propriétés photophysiques des complexes de métaux de transition d^6

Les complexes de métaux de transition d^6 , tels que ceux du ruthénium (II), de l'iridium (III), du rhénium (I), etc., ont montré un grand intérêt au cours des quatre dernières décennies, en raison de leurs propriétés photophysiques et photochimiques importantes.^[62] Ces propriétés les rendent utilisables dans la photosynthèse artificielle,^[63] la catalyse des combustibles

solaires,^[64] les cellules solaire à pigment photosensible,^[65] les dispositifs électroluminescents,^[66,67] l'imagerie par luminescence des cellules vivantes,^[68,69] la thérapie photodynamique,^[70-72] des capteurs moléculaires^[73] et des commutateurs.^[74]

La clé pour l'application réussie de ce type de complexes est la modification des propriétés électroniques et photophysiques par la conception et la synthèse efficaces des ligands. A ce jour, le motif "pyridine" (py) reste l'un des motifs donneurs les plus communs incorporés dans les ligands chélates pour ces complexes. Plus récemment, des ligands à base de 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués ont été étudiés pour ces applications. La formation à travers la cycloaddition azoture/alcyne catalysée par le Cu(I) (CuAAC)^[3,10] a conduit à l'expansion de l'activité de recherche.

Il est important de résumer d'abord certains aspects clés de la structure électronique et les propriétés photophysiques des complexes métalliques en prenant le complexe $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ à titre d'exemple illustratif. Les plus hautes orbitales moléculaires occupées (HOMO) ont un caractère principalement métallique (figure 3a) tandis que les orbitales moléculaires inoccupées les plus basses (LUMO) ayant typiquement un caractère anti-liant (π^*). Les états excités et les transitions électroniques pour ce type de complexes sont souvent représentés à l'aide du diagramme de Jablonski (figure 3b). Le diagramme classique de Jablonski suppose généralement les états fondamentaux et excités, et ne prend pas compte les changements dans la géométrie du complexe. Lors de l'irradiation, un électron est promu d'une orbitale $d\pi$ centrée sur le métal à une orbitale π^* centrée sur un ligand, c'est à dire, transfert de charge singulet (spin total = 0) métal-ligand ($^1\text{MLCT}$) (figure 3b, processus a). Le passage inter-systèmes conduit alors à l'état triplet ($^3\text{MLCT}$, spin total = 1) (figure 3b, processus b) dans lequel la luminescence idéale pour cette classe de complexes (figure 3b, processus c). Du fait du fort couplage spin-orbite associé au centre de métal lourd, on peut généralement observer des transitions directes de l'état fondamental (^1GS) à l'état $^3\text{MLCT}$ avec une intensité et une longueur d'onde beaucoup plus faibles que les bandes $^1\text{MLCT}$ plus intenses. Alors que, dans le cas de complexes organométalliques $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{L})\text{X}]$ (L = α -diimine, X = halogénure, pyridine, ...), un transfert de charge halogénure-vers-ligand ($^3\text{XLCT}$), ligand-vers-ligand ($^3\text{LLCT}$) ou intra-ligand ^3IL ($\pi \rightarrow \pi^*$) peut également se produire.^[75,76]

En général, cette description des processus photophysiques survenant dans les complexes de Ru(II) peut être étendue aux complexes d⁶ du Re(I) et de l'Ir(III) ainsi que les complexes plan-carré d⁸ du Pt(II) et le Pd(II).

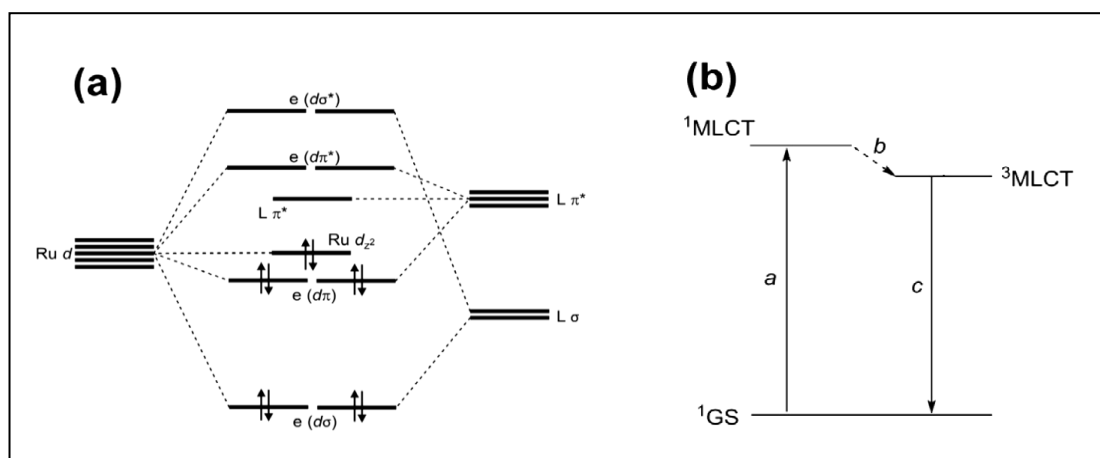


Figure 3: Diagramme énergétique des orbitales moléculaires simplifié (a) et diagramme qualitatif de Jablonski (b) des états fondamentaux et excités pour un complexe de type $[Ru(bpy)_3]^{2+}$

II.2.1. Complexes de Re(I) triscarbonyle à base d'un ligand bipyridine (bpy)

Les complexes de rhénium (I) triscarbonyle représentent un exemple "métal-carbonyle" exceptionnel étant émissif dans une solution fluide aérée. Des efforts sont principalement concentrés sur des complexes contenant du diimine tels que $fac-[Re(N^{\wedge}N)(CO)_3(X)]^{0/+}$, où le ligand diimine (N[^]N) est habituellement la 2,2'-bipyridine (bpy), la 1,10-phénanthroline ou ses dérivés et X soit un halogénure soit un ligand neutre (donneur d'électrons) ; par exemple la pyridine. En particulier, les complexes de la formulation $fac-[Re(bpy)(CO)_3X]$ présentent des orbitales plus hautes occupées (HOMOs) dominées par les orbitales 5d de rhénium (avec des contributions supplémentaires d'une orbitale anti-liante π* de carbonyles et d'une orbitale P d'halogénure, où X est un halogénure par exemple Cl ou Br), et des orbitales plus basses vacantes (LUMOs) correspondant aux orbitales anti-liantes (π*), tandis que l'état excité émissif de plus faible énergie est de caractère ³MLCT.

Les propriétés photophysiques des complexes de Re(I) analogues peuvent être ajustées de manière significative par modification de la structure du ligand diimine, modulant ainsi l'énergie des orbitales LUMO. Elliott *et coll.*^[77] ont exploité cette diversité synthétique dans la préparation d'une série de complexes $fac-[Re(bpy)(CO)_3(L)]^+$ coordonnés axialement à une gamme de ligands triazoliques (L) (schéma 13).^[77] Les complexes **15a-d** ont été trouvés

émissifs dans des solutions de dichlorométhane à température ambiante, où **15a** présente une émission maximum à 543 nm et une durée de vie de luminescence de 482 ns. En revanche, l'émission du complexe parent $[\text{Re}(\text{bpy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$ mesurée dans des conditions identiques est indiquée à 612 nm dans le dichlorométhane, ce qui montre que le remplacement du chlorure (donneur- π) par un triazole conduit à la stabilisation de HOMO (qui domine sur les orbitales métalliques) par rapport au LUMO. L'émission maximum à 549 nm ($\tau = 466$ ns) pour le complexe analogue $[\text{Re}(\text{bpy})_3(\text{CO})_3(\text{py})]^+$ indique que le motif 1,2,3-triazole dans la position axiale a une influence limitée sur les propriétés photophysiques.^[77]

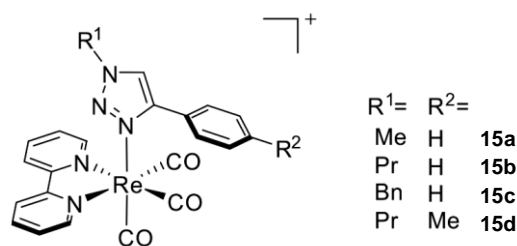


Schéma 13: Structures de complexes $\text{fac-}[\text{Re}(\text{bpy})(\text{CO})_3(\text{L})]^+$.

II.2.2. Complexes de Re(I) triscarbonyle à base d'un ligand pyta

Les 1,2,3-triazoles ont également été largement utilisés dans les ligands chélateurs, dont les plus étudiés sont basés sur le 2-(1-R-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (pyta) (schéma 14). Obata *et coll.*^[39] ont rapporté pour la première fois un complexe de coordination de la formulation $\text{fac-}[\text{Re}(\text{pyta})(\text{CO})_3\text{Cl}]$ (**16a**), présentant une bande d'absorption électronique maximum à 333 nm et une énergie légèrement supérieure à celle observée pour son analogue $\text{fac-}[\text{Re}(\text{bpy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$ (371 nm).^[39] Les calculs TD-DFT révèlent que ces transitions électroniques sont de type HOMO-1 \rightarrow LUMO ($^1\text{MLCT}$). De plus, les orbitales LUMOs du complexe **16a** ont un caractère anti-liant (π^*) distribué principalement sur l'unité pyridyle du ligand pyta et est significativement déstabilisé par rapport à celui de bpy. Ceci entraîne un grand décalage d'émission vers le bleu (blue-shift) dans le complexe **16a** ($\lambda_{\text{max}} = 538$ nm) par rapport à celui du $\text{fac-}[\text{Re}(\text{bpy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$ ($\lambda_{\text{max}} = 633$ nm) (figure 4). Le remplacement d'un halogénure par un donneur neutre (pyridine) dans le complexe **17** engendre un décalage d'émission vers le bleu de 42 nm par rapport à celui du complexe **16a**, avec une augmentation de dix fois du rendement quantique (tableau 1).^[78] Tandis que le remplacement de l'unité pyridyle du système pyta par le quinolinyle (complexe **18**) conduit à un décalage d'émission vers le rouge (tableau 1), due à la stabilisation d'orbitale LUMO (centré sur le ligand).^[79]

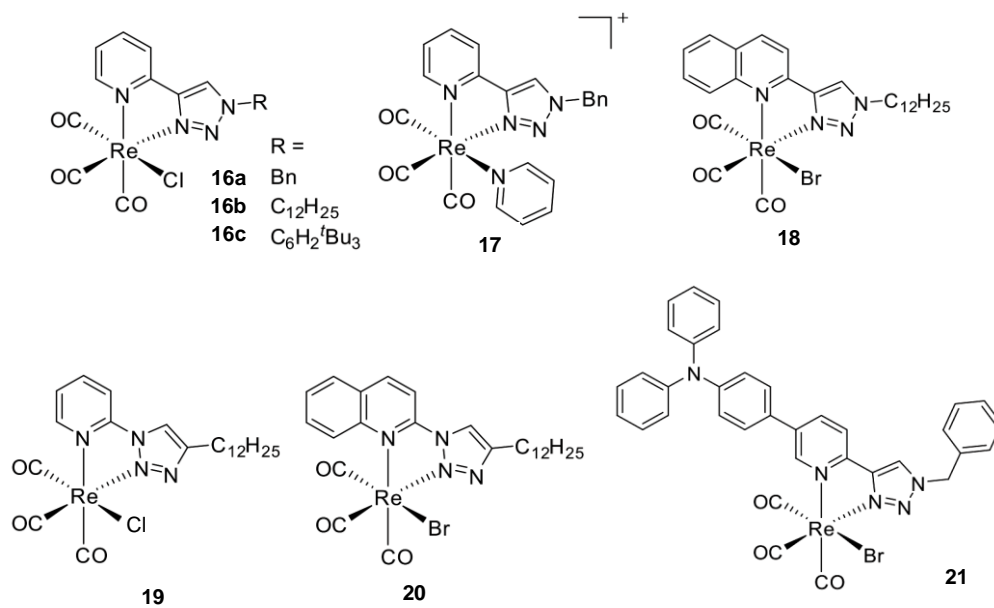


Schéma 14: Structures des complexes $\text{fac-}[\text{Re}(\text{pyta})(\text{CO})_3\text{X}]$

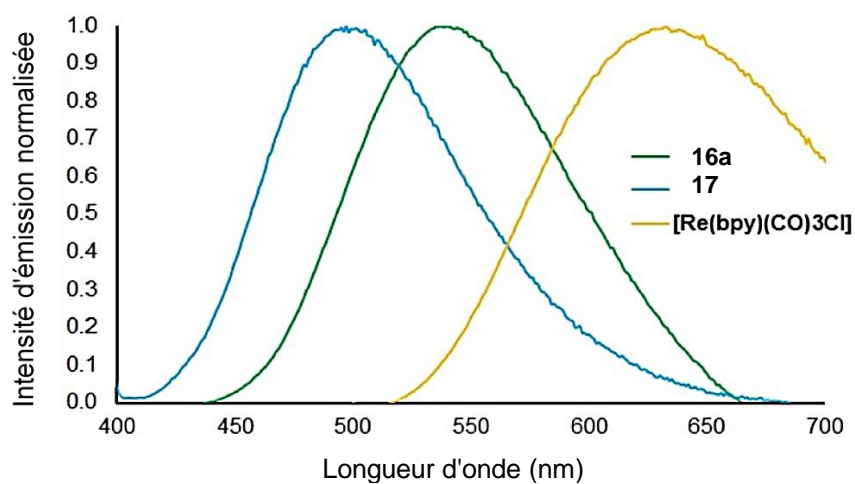


Figure 4 : Spectre d'émission représentatif des complexes **16a**, **17** et $[\text{Re}(\text{bpy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$ en solutions d'acétonitrile.

Tableau 1 : Les données photophysiques pour certains complexes de Re(I) à base de triazole.

complexes	$\lambda_{\text{max(em)}}$ / nm	$\phi/10^{-2}$
15a	543 ^a	—
16a	538 ^b	0.33
16b	522 ^b	0.10
17	496 ^b	3.10
18	582 ^c	0.56
19	569 ^b	0.19
20	617 ^b	0.06
[Re(bpy)(CO)₃X]	633 ^b	0.27

^a Dichlorométhane ; ^b Acétonitrile ; ^c 98:2 eau/DMSO

Par ailleurs, l'utilisation des ligands inversés 1-(pyrid-2-yl)-1,2,3-triazole et 1-(quinolin-2-yl)-1,2,3-triazole, où le rhénium se coordonne par l'atome **N2** (complexes **19** et **20**), entraîne un autre décalage vers le rouge.^[79] Des résultats similaires obtenus par Crowley *et coll.*^[80] ont indiqué que les émissions des complexes du ligand pyta régulier étaient plus sensibles aux solvants coordinants et présentaient des taux de désintégration non-radiative plus rapides que leurs analogues pyta inverses. Ces complexes se sont révélés comme des photocatalyseurs efficaces pour la réduction du CO₂, montrant un haut niveau de stabilité catalytique.^[81]

L'utilisation des ligands contenant un motif pyta ont été étendu par d'autres chercheurs notamment les groupes de Crowley et de Benoist.^[38,82] Ces deux groupes ont étudié les propriétés spectroscopiques de ce type de complexes et ont constaté qu'il y avait peu d'effet sur les propriétés photophysiques indiquant une faible communication électronique à travers le cycle triazole.^[38,82]

D'autre part, l'attachement d'un fragment triphénylamine (TPA) à la position **C5** du cycle pyridyle (voir le complexe **21** sur le schéma 14) donne lieu à un déplacement à la fois de l'absorption électronique et de l'émission vers une énergie inférieure à celle du complexe parent non substitué.^[83] En effet, ils observent que l'état excité à basse énergie dans ce complexe **21** a un caractère ILCT provenant du transfert d'électrons du TPA vers les orbitales π^* du motif pyta. Le changement du caractère MLCT, comme il est habituellement observé dans d'autres complexes de Re à motif pyta, entraîne une légère augmentation de la densité électronique au centre métallique. Cela a été confirmé par la spectroscopie IR qui a révélé un petit changement négatif des fréquences des carbonyles lors de la photo-excitation.

Les complexes Re(I) tricarbonyle ont été utilisés comme agents d'imagerie biologique en raison de ; leur phosphorescence à longue durée de vie, de leur stabilité biologique, de leur faible toxicité et de la facilité de fonctionnalisation à des ligands contenant du triazole.^[69]

Plusieurs études ont utilisé l'architecture pyta et ses analogues structuraux proches dans la conception des complexes Re(I) vers des agents d'imagerie biologiques multimodaux : ceux-ci incluent des complexes portant des amides,^[84] de l'hexanoylglutamine,^[85] des peptides courts,^[86] des sucres,^[87] des azidoalkyles^[88] et des fragments alkyles reliés au cycle triazole.^[89]

Les complexes de Re(I) présentent un intérêt dans le domaine de la radiochimie grâce aux isotopes radioactifs de Re ($^{186/188}\text{Re}$) et, également, au fait que le Re est un excellent homologue du $^{99\text{m}}\text{Tc}$. La dérivatisation du complexe mononucléaire **22** conduit à des complexes bimétalliques **23a** ou **23b**, ce qui permet l'accès à des agents de diagnostic médical potentiellement bimodal par émission optique ($^3\text{MLCT}$) et émission de rayons- γ (schéma 15).^[90]

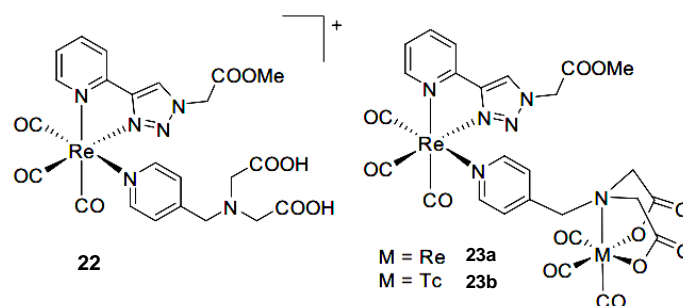


Schéma 15: Structures des complexes bimétalliques de Re(I) triscarbonyle à base de triazole.

II.2.3. Analogie $\text{Re}(\text{CO})_3$ et $\text{Tc}(\text{CO})_3$

Les radiotraceurs et les radiopharmaceutiques sont largement employés en médecine nucléaire pour le diagnostic et le traitement. Parmi les radionucléides, le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ présente des caractéristiques intéressantes ($t_{1/2} = 6 \text{ h}$, 140 keV).^[91,94-97] Alberto, Schibli *et coll.*^[98] ont développé un réactif, $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$, permettant une préparation efficace du radiotraceur à partir du ligand organique. En effet, les complexes de $\text{Re}(\text{CO})_3$ non radioactifs peuvent être préparés et caractérisés sans manipulation de matières radioactives. En conséquence, un grand nombre de complexes $\text{Re}(\text{CO})_3$ spécifiques à telles cibles a été développé dans le but de remplacer le Re par son homologue $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pour l'application final.

Diverses protéines ont été ciblées, notamment, la protéine translocatrice TSPO,^[99] les métallothionéines,^[100] le récepteur aux œstrogènes couplés à une protéine G GPER/GPR30^[101] ou l'anhydrase carbonique.^[94] A titre d'exemple, la synthèse d'une série d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique IX à base de $\text{M}(\text{CO})_3$ ($\text{M} = \text{Re}, \text{Tc}$) a été développée en utilisant

$\text{Re}(\text{CO})_3$ (complexes **24-28**, schéma 16), tandis que l'affinité de l'AC-IX a été évaluée utilisant leurs complexes correspondants de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.^[94] Dans cet exemple, le complexe de rhénium est simplement utilisé pour sa similarité avec le technétium.

Toutefois, des efforts sont faits en vue d'utiliser le potentiel des complexes $\text{Re}(\text{CO})_3$ comme sondes luminescentes et afin de développer des sondes nucléaires et optiques isostructurales à base de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et de Re, respectivement.^[91-93, 102,103]

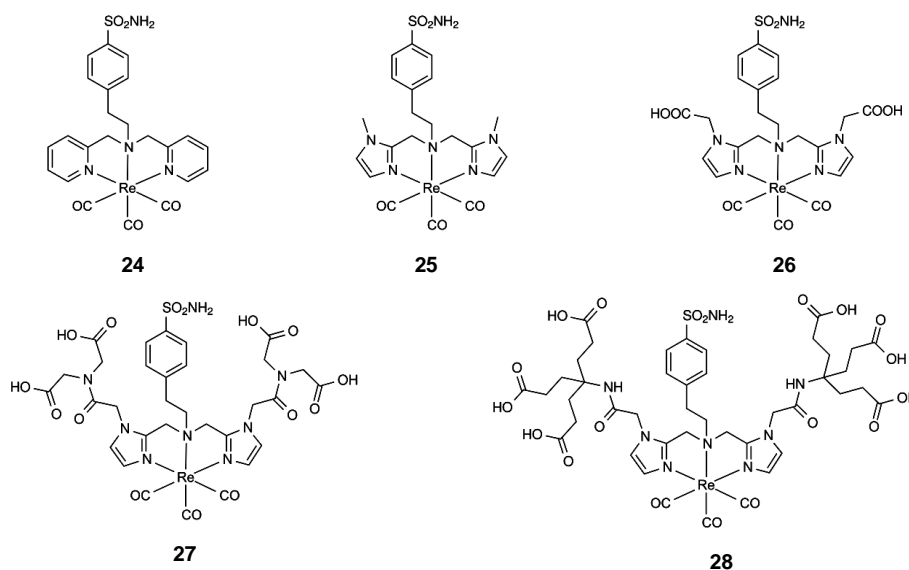


Schéma 16 : Exemples d'inhibiteurs $\text{Re}(\text{CO})_3$ de l'anhydrase carbonique ^[94]

III. Anhydrase carbonique, une cible thérapeutique

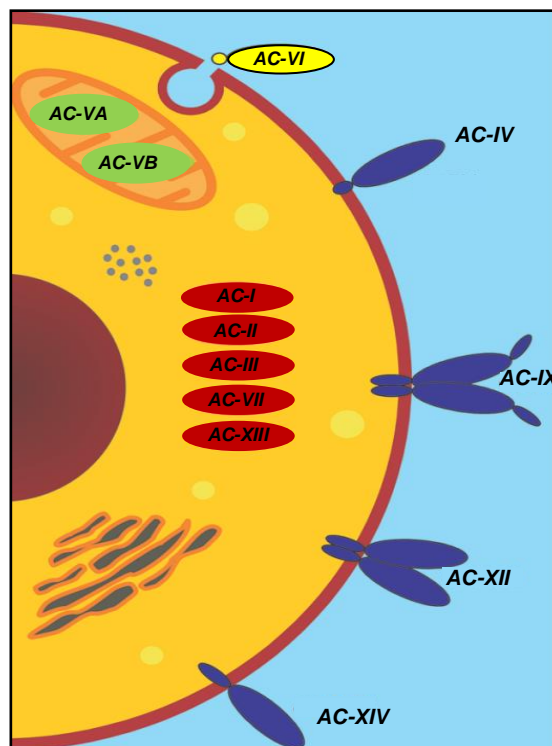
III.1. Répartition dans le monde vivant et rôles biologiques

Les anhydrases carboniques (AC) sont des métalloenzymes, appartiennent à la famille des liases, omniprésentes impliquées dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. En plus du rôle bien établi des inhibiteurs d'AC comme diurétiques et médicaments anti-glaucome, il a été montré récemment que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pourraient être une cible potentielle pour la découverte d'anticancéreux.^[104,105]

Ces enzymes sont divisées en cinq familles en fonction de leurs séquences protéiques : les familles α -, β -, γ -, δ - et ξ -AC d'origine polyphylétique.^[106-110] La famille α -AC se trouve chez les vertébrés, les bactéries, les algues et dans le cytoplasme de certains végétaux. Les β -AC sont communes chez les eubactéries, les algues et les chloroplastes des mono- et dicotylédones. La famille γ -AC est présente principalement chez les archaebactéries et certaines eubactéries. Les classes δ et ξ ont été mises en évidence chez des diatomées marines.^[107,111] Le cofacteur associé aux anhydrases carboniques est généralement le zinc (Zn). Cependant, le Cobalt (Co) et le Cadmium (Cd) peuvent remplacer le Zn chez les δ -AC alors que la famille ξ est exclusivement à cofacteur Cadmium.^[108,110] Jusqu'ici 16 isoformes de α -AC, chez les Mammifères, ont été mises en évidence (figure 5). Elles se distinguent par des localisations subcellulaires et tissulaires différentes, ainsi que par une variation de leurs activités catalytiques. Plusieurs AC sont cytosoliques (AC I, II, III, VII, XIII), cinq sont transmembranaires (AC IV, IX, XII, XIV, XV), deux mitochondriales (AC VA et VB) et une est sécrétée (AC VI).^[104,112] La fonction de ces isozymes est de catalyser, *in vivo*, l'hydratation réversible du dioxyde de carbone (CO_2) en ion hydrogénocarbonate (ou bicarbonate HCO_3^-) en relâchant un proton selon la réaction : $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$.^[113]

Les ACs sont impliquées dans plusieurs processus biologiques telles que la régulation des échanges gazeux, la respiration, la calcification, la résorption osseuse, la sécrétion de fluides ou encore la régulation des échanges ioniques rénaux. Les isoformes I et II sont principalement responsables des rôles physiologiques alors que d'autres isoformes sont impliquées dans des phénomènes pathologiques comme, le cancer (AC IX et XII), l'épilepsie (AC VII), l'obésité (AC IX), la diurèse (AC II, IV, XII et XIV) ou l'ostéoporose (AC IV et XIV).^[104,114]

Figure 5 : Illustration schématique de la composition des domaines et de la localisation subcellulaire des ACH catalytiquement actifs: les AC cytosoliques (I, II, III, VII et XIII) et mitochondriales (VA et VB) ne sont constitués que du domaine d'AC; les AC IV, IX, XII et XIV associées à la membrane ont un ancrage transmembranaire et, à l'exception de l'AC IV, également une queue cytoplasmique, alors que le AC IX est le seul isozyme ayant un domaine de type protéoglycane N-terminal; AC VI est sécrété et contient une courte extension C-terminal.



III.1.1. Structure

L'étude cristallographique des ACs souligne l'homologie structurale des isoformes et la conservation des sites actifs avec une même architecture. La protéine, quasi sphérique à l'exception de la région N-terminal plus éloignée de la molécule, possède un seul domaine actif (poche contenant le Zn) entouré de trois résidus histidines en position 94, 96 et 119, avec l'H₂O ou OH⁻ comme quatrième ligand. L'atome du zinc est situé dans une grande cavité conique, large d'environ 12 Å et profonde de 13 Å, qui s'étend de la surface de la protéine vers le centre de la molécule.^[115] Un exemple d'ACH-II est formé d'une seule chaîne protéique (260 acides aminés). Sa structure tertiaire est constituée d'un feuillet central de 10 brins β entouré de 7 hélices α (figure 6).

A proximité du zinc, la poche est divisée en deux environnements très différents: le premier est délimité par un groupe d'acides aminés hydrophobes, tandis que l'autre est recouvert de résidus hydrophiles (figure 7). Leur composition en acides aminés est proche d'une isoforme à une autre.^[113,116]

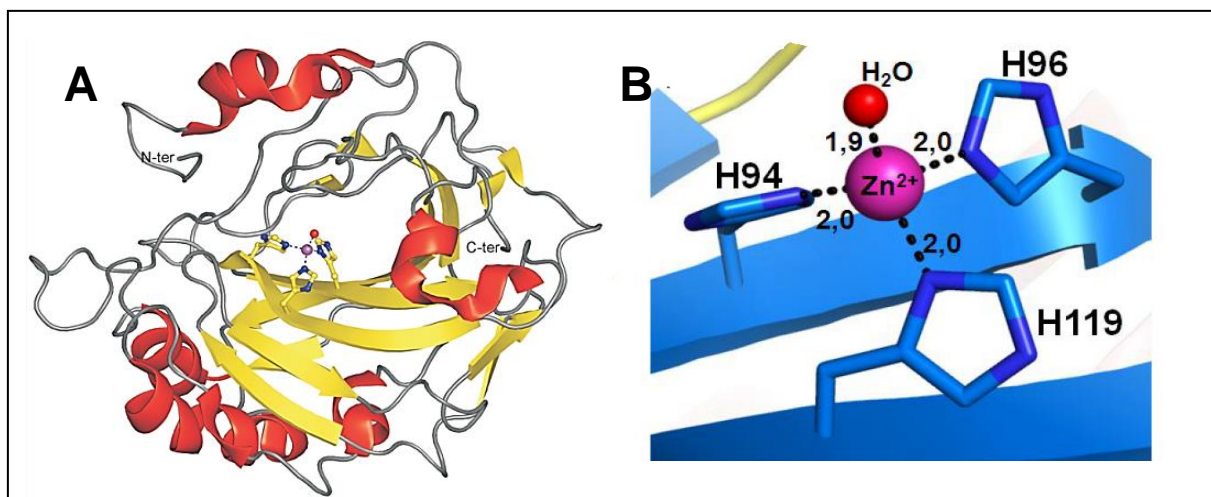
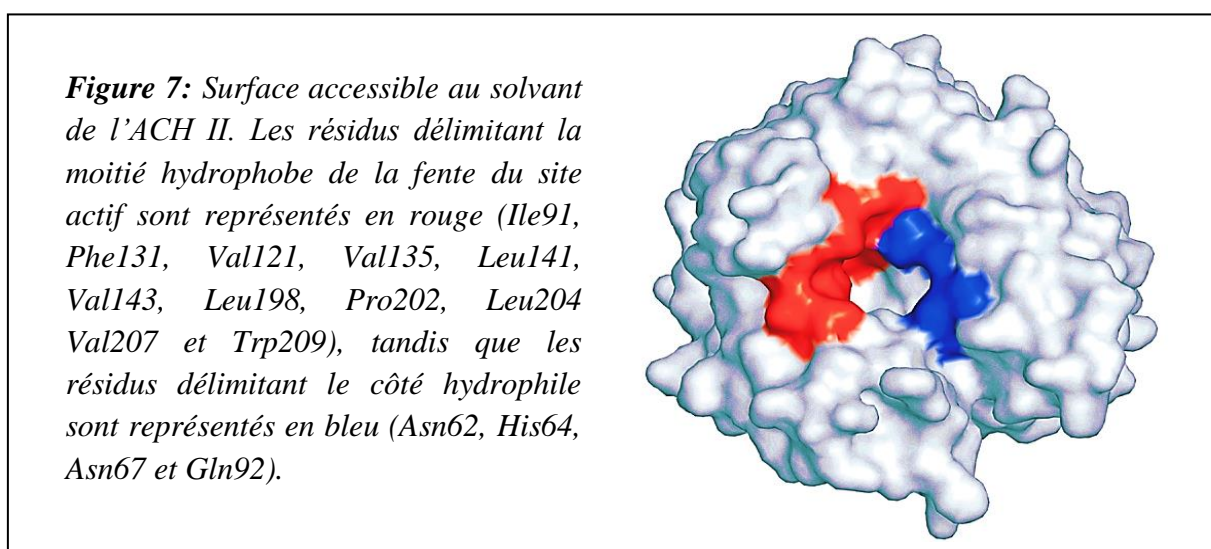


Figure 6 : Structure tridimensionnelle de l'AC II humaine, représentative des autres AC. **A :** La protéine est matérialisée par une représentation en ruban permettant de voir les structures secondaires (hélices α en rouge, brins β en jaune et boucles en gris). **B :** Site actif où le zinc est coordonné à trois histidines et une molécule d'eau. Les distances sont données en Å.



III.1.2. Rôle biologique

La fonction physiologique de l'anhydrase carbonique chez les êtres vivants peut être généralisée à l'action de facilitation du transport de proton et/ou de bicarbonate au travers des membranes cellulaires. Cette fonction trouve sa justification dans des processus aussi divers que l'élimination du CO_2 produit dans les tissus via le compartiment sanguin et les poumons, le transport rapide de protons, ion relativement imperméable aux membranes biologiques, ou la résorption de sodium couplée à l'excrétion de protons au niveau des tubules rénaux.^[117] Théoriquement, l'AC est nécessaire uniquement dans le cas où la réaction non catalysée

d'hydratation-déshydratation du CO_2 ne serait pas suffisamment rapide et retarderait les échanges. Le mécanisme catalytique de l'enzyme est le suivant (figure 4):

- 1) Dans la situation de départ, une molécule d' H_2O est coordonnée au Zn^{2+} par les trois histidines. Cette molécule d' H_2O polarisée par le Zn^{2+} s'ionise ($\text{H}^+ + \text{OH}^-$) selon un processus facilité par une catalyse basique générale grâce au résidu histidine-64 voisin.
- 2) Le CO_2 se fixe au site actif de l'enzyme.
- 3) L'attaque nucléophile par le groupement OH^- sur le CO_2 permet la formation du HCO_3^- .
- 4) Le site catalytique est régénéré par la liaison d'une autre molécule d' H_2O . C'est cette étape de transfert de proton qui semble limitante dans la réaction enzymatique, du moins pour les enzymes à très fort taux d'activité (AC II, IV ou VII) pour lesquelles le résidu His-64 facilite ce transfert en agissant comme un canal à proton. [118]

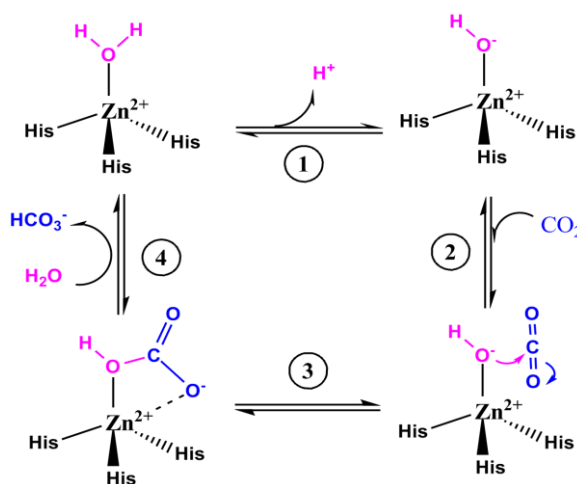


Schéma 17 : Schéma simplifié du mécanisme catalytique des AC.
(Modifié d'après Supuran, 2008) [104]

III.1.3. Expression et pathologies

Les différentes isoformes d'AC se trouvent dans divers tissus et leur localisation sub-cellulaire et l'expression dans les tissus des vertébrés varient selon les isoformes (tableau 2). Il est évident que les isoformes de l'anhydrase carbonique sont localisées à plusieurs niveaux cellulaires: cytoplasmique, membranaire, mitochondriale, ou elles sont sécrétées. Les tissus, qui expriment les différents isoformes d'AC, ne sont pas seulement épithéliaux (tractus digestif, poumons, reins,..), ils concernent aussi les tissus nerveux et musculaire. [119]

Parmi les quatre isoformes cytosoliques (AC I, II, III et VII), l'isoforme AC II est la plus étudiée du fait de l'ubiquité de son expression,^[120] de son fort niveau d'activité,^[121] et de son rôle avéré dans l'ostéoporose, les déficiences rénales et la calcification cérébrale.^[120]

Deux isoformes d'AC sont surexprimées dans certains cancers. La première est l'AC IX, caractérisée par Pasterokeva et son équipe en 1992. La seconde est l'AC XII.^[122,123] L'AC IX est très peu exprimée dans les cellules saines. Par contre, elle est surexprimée dans les cellules cancéreuses notamment dans les tumeurs solides, suggérant la possibilité d'une action thérapeutique sélective.^[124] Sa surexpression a été reportée dans des carcinomes cellulaires de plusieurs organes dont l'œsophage, le poumon, le rein, le côlon, le sein,...etc.

Les cellules situées au centre de la masse cancéreuse se trouvent éloignées des capillaires sanguins les approvisionnant en oxygène et en glucose. L'hypoxie régule ainsi l'expression de différents gènes comme celui de l'AC IX. Deux facteurs sont impliqués dans l'expression de l'AC IX : la protéine suppressive des tumeurs VHL (Von Hippel-Lindau : régulation négative) et HIF-1 (Hypoxie Inducible Factor : régulation positive).^[114,125] En raison de sa surexpression en milieu hypoxique, l'AC IX a été proposée comme marqueur de l'hypoxie tumorale.^[126]

Tableau 2 : Expression et localisation des différentes isoformes des ACs.^[119]

Isoforme	Localisation sub-cellulaire	Expression dans les tissus
AC I	Cytoplasmique	Globule rouge, muscle lisse
AC II	Cytoplasmique	Ubiquitaire
AC III	Cytoplasmique	Globule rouge, tissu adipeux, muscle lisse, cœur
AC IV	Associée à la membrane	Cerveau, tube digestif, yeux, poumons, reins,
AC VA	Mitochondriale	Muscle squelettique, foie, reins
AC VB	Mitochondriale	Partout sauf foie et poumons
AC VI	Sécrétée	Glandes salivaires
AC VII	Cytoplasmique	Cerveau, poumons, ubiquitaire mais faiblement active
AC-RP VIII	Cytoplasmique	Cellules de Purkinje
AC IX	Transmembranaire	Tumeurs, muqueuse gastrique, cœur
AC-RP X	Cytoplasmique	Cerveau, placenta
AC-RP XI	Sécrétée	Cerveau
AC XII	Transmembranaire	Varié et particulièrement la prostate, le colon et les reins
AC XIII	Cytoplasmique	Pancréas, testicules, muscle lisse, cœur
AC XIV	Transmembranaire	Variée et particulièrement le cœur et les reins
AC XV	Associée à la membrane externe	Poumons, cerveau

III.2. Inhibition de l'anhydrase carbonique

Les inhibiteurs d'anhydrases carboniques (IAC) sont répartis en quatre classes principales ^[127]: (i) les sulfonamides tels que les sulfamates, les sulfamides et leurs analogues, et des anions, qui coordonnent le zinc du site actif de l'enzyme (schéma 18A et B) ; (ii) les phénols, tels que les phénols simples (C_6H_5OH) qui se lient à l'ion hydroxyde ou la molécule d'eau coordonnée au zinc à partir du site actif, à travers un réseau de deux liaisons hydrogène (schéma 18C) ; (iii) les polyamines, telles que la spermine, la spermidine et les congénères, qui se lient de manière semblable aux phénols mais non identiques, c'est-à-dire par ancrage à la molécule d'eau coordonnée au Zn(II) (schéma 18D) ; et récemment une nouvelle classe d'inhibiteurs efficaces a été déclarée, (iv) les coumarines et les thiocoumarines, qui ont un mécanisme d'inhibition non dépendant du Zinc. Ces inhibiteurs masquent l'entrée (sous forme hydrolysée) au site actif (schéma 18E). Tous ces inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ont été utilisés en médecine depuis longtemps comme des prodrogues. ^[128]

III.2.1. Les inhibiteurs organiques à base de sulfonamides

Les sulfonamides aromatiques/hétérocycliques et leurs dérivés, tels que les sulfamates et les sulfamides, sont les types les plus étudiés d'inhibiteurs organiques de l'anhydrase carbonique. ^[129,130] De nombreuses molécules sont régulièrement conçues et synthétisées. Les drogues les plus couramment utilisées, tels que l'acétazolamide, le méthazolamide, l'éthoxzolamide ou encore le dichlorophenamide (schéma 19) sont connues depuis plusieurs décennies et furent initialement développées pour la recherche de nouveaux diurétiques ou antiépileptiques dans les années 1950 jusqu'à 1960. ^[128] Plus particulièrement, l'acétazolamide (AAZ) est un inhibiteur non spécifique des différentes isoformes. Dans les reins, il entraîne une diurèse aqueuse avec élimination du sodium, du potassium et des bicarbonates afin que les urines deviennent alcalines. Au niveau de l'œil, il réduit la pression osmotique intraoculaire d'environ 25 % grâce à la dilatation des vaisseaux et la synthèse d'humeur aqueuse. Au niveau du système nerveux central, il a un effet anti-sécrétoire sur les plexus choroïdes réduisant la formation du liquide céphalo-rachidien. L'AAZ peut également être prescrit pour le mal d'altitude, l'épilepsie, l'hypercapnie, la paralysie périodique ou encore l'hypertension. A cause de son efficacité et de la distribution des AC dans l'organisme humain, l'AAZ peut malgré tout entraîner différents effets indésirables comme les maux de

tête, la fatigue, la somnolence, la fréquence urinaire, la diarrhée, les vertiges, les nausées, l'anorexie ou encore la dépression.^[131]

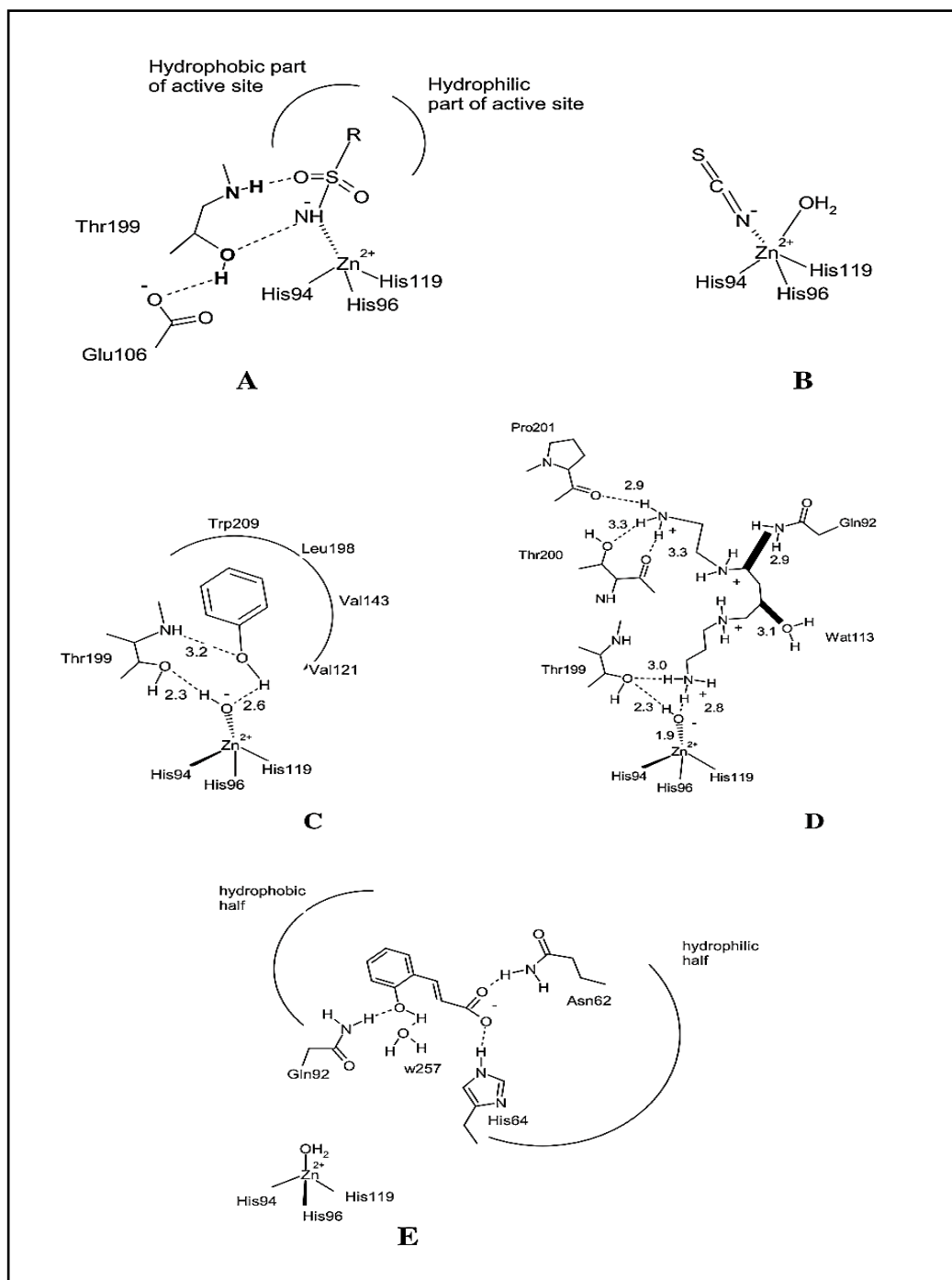


Schéma 18 : Inhibition de l'anhydrase carbonique par les sulfonamides (A) et des anions inorganiques (B); les phénols (C), la spermine (D), et des composés d'occlusion comme la coumarine hydrolysé en acide trans-2-hydroxycinnamique (E). Les chiffres représentent les distances (en Å), tel que déterminé par la technique de cristallographie à rayons X. Les liaisons hydrogène sont représentées par des lignes en pointillés.

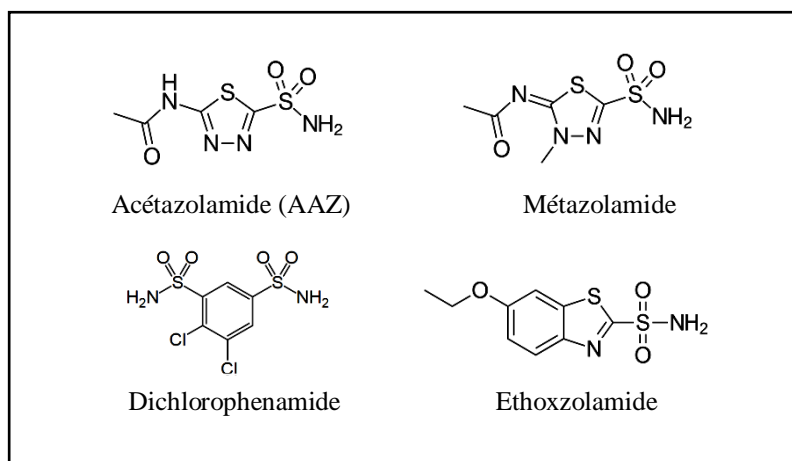


Schéma 19 : Exemples des IAC

Malgré le fait que l'anhydrase carbonique II soit l'isoforme la plus étudiée, les recherches se poursuivent sur tous les isoformes afin de trouver et développer de nouveaux médicaments appropriés pour diverses pathologies. Différentes approches sont employées pour la conception de ces drogues. La première dite approche « ring » s'attache à la synthèse de molécules sur les bases de noyaux hétérocycliques ou aromatiques (exemple, le dorzolamide et le brinzolamide).^[132] La seconde approche dite « tail » consiste à greffer sur ces squelettes des chaînes carbonées de différentes natures afin de modifier les propriétés physicochimiques des drogues (exemple, solubilité et liaison à l'enzyme).^[132] L'approche « sucres » est plus récente et consiste à greffer des résidus osidiques sur le squelette cyclique ou en tant que chaîne latérale de la même façon que l'approche « tail ».^[132]

Récemment, des études de cristallographie par rayons X ont permis de comprendre le mode d'action des sulfonamides.^[119] L'atome d'azote du groupement sulfonamide ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$), sous forme réduite, se lie de manière tétraédrique à l'ion $\text{Zn}(\text{II})$ et se substitue à l'ion OH^- (schéma 18A). Cette liaison peut être stabilisée par plusieurs liaisons hydrogène avec les résidus Thr199 et Glu106 qui permettent d'ancrer l'inhibiteur au cofacteur métallique. Il est intéressant de remarquer que les mêmes acides aminés sont impliqués dans le mécanisme catalytique de l'enzyme. Les parties aromatiques ou hétérocycliques des sulfonamides (R sur le schéma 18A) peuvent, selon leur nature, interagir par des liaisons de Van Der Waals avec les zones hydrophiles ou hydrophobes de la poche contenant le site actif. Les différents types d'interactions qu'une molécule est capable d'effectuer sont en relation directe avec son affinité et son pouvoir inhibiteur.^[119]

Pour aller plus loin, les sulfonamides correspondent à la famille la plus représentée d'inhibiteurs d'AC, caractérisés par une constante d'inhibition (K_I) de l'ordre du nanomolaire. Afin de limiter les effets secondaires, une inhibition sélective est nécessaire envers les différentes isoformes de l'AC, en particulier pour l'AC II, qui est ubiquitaire. Ces dernières années, de nombreux dérivés sulfonamides affins pour l'AC ont été identifiés, avec des K_I de l'ordre du nanomolaire. Ces inhibiteurs sont très peu sélectifs et inhibent différentes isoformes de l'AC susceptibles de provoquer de nombreux effets secondaires comme des calculs rénaux et des troubles digestifs.^[119]

III.2.3. Les inhibiteurs organométalliques à base de sulfonamide

Différents types de composés organométalliques ont été étudiés pour leurs propriétés inhibiteurs de l'AC. Particulièrement, les complexes organométalliques à base de sulfamides hétérocycliques possèdent des propriétés inhibitrices contre l'AC très efficaces, et leurs mécanismes d'action ont été expliqués comme étant dus à la fois aux anions sulfonamides et aux ions métalliques qui interagissent avec les bords de la cavité de l'enzyme. Les ions métalliques incorporés dans de tels complexes comprenaient principalement les ions de Zn(II), Cu(II), Co(II) et Ni(II), ainsi que les lanthanides (III).^[133]

Plus récemment, de nouveaux complexes ont été conçus et testés en tant qu'inhibiteurs d'AC efficaces. Parmi eux, le complexe de BR30 porte une partie benzènesulfonamide et un motif d'iminodiacétique de cuivre (IDA-Cu²⁺) (schéma 20).^[134] Les structures cristallines des anhydrases carboniques humaines I et II complexées avec le complexe BR30, et d'autres inhibiteurs de la même famille, ont démontré que le groupe NH⁻ ionisé est coordonné au site actif (ion du Zn²⁺) et, dans le cas de BR30, l'unité IDA-Cu²⁺ se lie au résidu His64 de l'AC-II et au His200 de l'AC-I.^[135]

D'autres inhibiteurs, contenant des fragments triazole-ferrocène/ruthénocène, en complexe avec l'AC-II ont été également étudié récemment par Salmon *et coll.*^[136] Dans cette étude, les chercheurs ont conclu que les fragments ferrocène et ruthénocène en forme de tonneau offrent une voie structurale pour mieux occuper la poche hydrophobe de la cavité et permettre donc de concevoir des IAC à base de métallocène plus efficaces. Les mêmes chercheurs ont préparé une nouvelle série de dérivés du même type avec un pouvoir inhibiteur entre modéré et bon, présentant une sélectivité significative pour l'AC IX et XII. En effet, le

composé le plus puissant est un inhibiteur à base de ferrocène (schéma 20) qui présentait une K_I de 5,9 et de 6,8 nM pour l'AC IX et XII, respectivement. [136,137]

Il existe également quelques exemples de complexes organométalliques à base de Ru, en forme de banc du piano, qui présentent des affinités micromolaires vis-à-vis l'ACH II. [138] La structure de l'un de ces complexes ($[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\text{bispy}3)\text{Cl}]^+$, schéma 20) co-cristallisés avec l'ACH-II a été déterminée, soulignant la nature des interactions hôte-invité. [138]

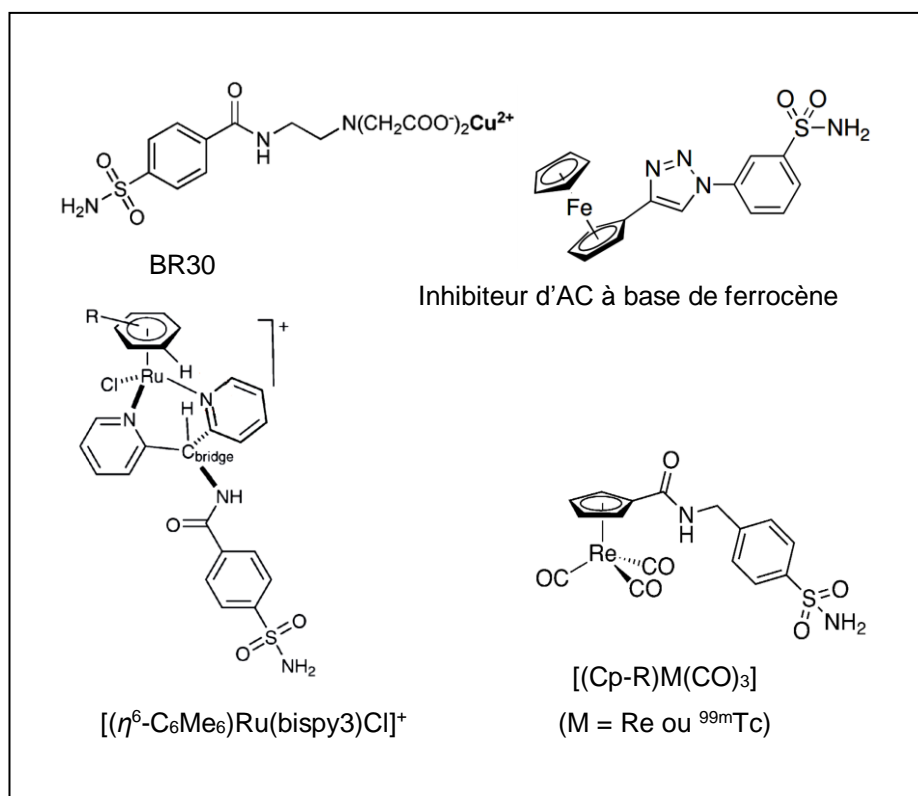


Schéma 20 : Les inhibiteurs (IAC) organométalliques à base de pharmacophore sulfonamide.

Dans le but de ciblage sélectif *in vivo* d'ACH-IX à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques, Alberto et ses collègues [139] ont synthétisé quatre inhibiteurs (IAC) à base d'arylsulfonamide, de sulfamide et de sulfamate conjugués à un motif organométallique $[(\text{Cp-R})\text{M}(\text{CO})_3]$ ($\text{M} = \text{Re}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) (schéma 20), et ont évalué leurs affinités avec les différentes isoformes d'AC. Les tests enzymatiques avec 12 isoenzymes d'AC ont montré que les composés présentaient des constantes d'inhibition dans la gamme nanomolaire plus petite pour certaines isoformes. [139] Les valeurs obtenues sont dans la même gamme que celles trouvées pour les inhibiteurs organiques. Néanmoins, l'un de ces composés présentait une

sélectivité supérieure pour l'ACH-II, IX et XIV, ce qui contraste avec les valeurs standards de l'acétazolamide qui ne présente aucune préférence pour ces isoformes. Le mode de liaison des complexes de Rhénium susmentionnés avec l'AC humain a été évalué par la cristallographie aux rayons X.^[139] Cette étude a montré que le complexe de Re se liait à l'enzyme d'ACH-II de manière similaire aux inhibiteurs organiques et que le noyau $\text{Re}(\text{CO})_3$ ne participait qu'aux interactions hydrophobes avec les résidus d'acides aminés Phe, Leu et Pro.^[139] La structure cristalline de l'ACH-II complexé avec l'un des composés est présentée dans la figure 8. Plus tard en 2018, Tim Storr *et Coll.*^[140] ont rapporté que les complexes de $\text{Re}(\text{CO})_3$ conjugués aux benzènesulfonamides présentaient des inhibitions intéressantes contre l'AC-IX (K_I de 37 nM pour le meilleur candidat).

En général, les études mentionnées ci-dessus démontrent que l'inhibition de l'AC par les composés métalliques mérite d'être tentée pour diverses applications thérapeutiques. Le développement d'outils de diagnostic basés sur les inhibiteurs (IAC) à base du métal constitue également une piste de recherche intéressante.

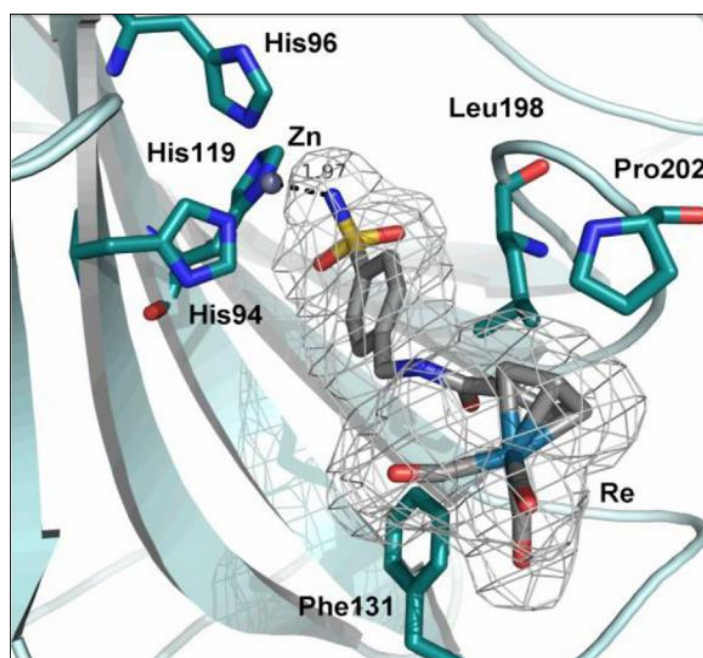


Figure 8 : Structure cristalline d'un inhibiteur à base de rhénium arylsulfonamide-cyclopentadiényle lié au site actif d'ACH-II. L'atome de zinc est représenté par la sphère grise. La figure a été générée à l'aide de pdb id 3RJ7 et le PyMOL.^[141]

IV. Méthodes théoriques

La modélisation moléculaire, souvent associée aux techniques de graphisme moléculaire en 2D ou 3D, est un ensemble de méthodes théoriques permettant de mimer la structure, le comportement et les propriétés des molécules chimiques. La frontière entre la modélisation effectuée et le système réel est définie par le niveau de précision requis et/ou la complexité des systèmes étudiés, ainsi que par les théories employées lors de la modélisation. Les propriétés recherchées peuvent être la structure (géométrie, relation entre constituants), l'énergie totale, les interactions et leur énergie, les charges, les fréquences vibrationnelles ... etc. Ces approches présentent certains avantages par rapport à leurs homologues expérimentaux, telle que la compréhension des caractéristiques des contacts intermoléculaires, contrairement aux mesures expérimentales. Dans le cadre de cette thèse, ces outils théoriques sont employés pour deux raisons :

- La première consiste à mimer les molécules synthétisées, par les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), et pouvoir par la suite étudier leurs comportements en déduisant ainsi leurs différentes propriétés physico-chimiques (pour les comparer aux résultats expérimentaux).
- La deuxième raison est destinée à prévoir un système idéal via un criblage virtuel présentant les différents contacts potentiels entre les inhibiteurs et leurs récepteurs protéiques (pour expliquer les résultats enzymatiques).

IV.1. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) reposent sur le théorème d'Hohenberg-Kohn^[142] décrit en 1964. Ce théorème stipule que toutes les propriétés électroniques d'une molécule peuvent être déterminées à partir de sa densité électronique. Un an plus tard, en introduisant des orbitales dans l'expression de la fonctionnelle d'énergie, Kohn et Sham^[143] ont développé l'algorithme auto-cohérent (SCF) de la résolution de l'équation de Schrödinger. L'équation ci-dessous (1) est une représentation des équations de Kohn-Sham :

$$F \phi_i = \epsilon_i \phi_i \text{ avec } F[\rho] = T_s[\rho] + V_{\text{coul}}[\rho] + \mu_{\text{xc}}[\rho] \dots \dots (1)$$

ϕ_i est une fonction mono-électronique appelée orbitale de Kohn-Sham; ρ est la densité électronique; ϵ_i est l'énergie associée à l'orbitale ϕ_i ; T est l'énergie cinétique des électrons ; V est le potentiel coulombien et $\mu_{\text{xc}}[\rho]$ est le potentiel d'échange-corrélation.

Trois grandes familles de fonctionnelles sont distinguées :

1. Les fonctionnelles locales (local density approximation, LDA) : cette méthode est dite locale, dans la mesure où la valeur de la fonctionnelle en un point de l'espace ne dépend que de la densité électronique ρ en ce point. Les résultats obtenus sont corrects si la densité électronique ne présente pas des zones inhomogènes.
2. Les fonctionnelles non-locales (approximation des gradients généralisés, GGA) : dans le cas où la densité électronique présente des zones inhomogènes, il faudrait inclure des corrections aux méthodes locales. Celle-ci utilise le gradient de la densité électronique aux points considérés, qui représentent une mesure de l'inhomogénéité en ces points-là. Les méthodes les plus utilisées sont la BLYP ^[144] (nommé du nom de ses trois auteurs : Becke, Lee et Parr) et la BP86 ^[145] (nommé des auteurs : Becke et Perdew).
3. Les fonctionnelles hybrides : cette dénomination provient du fait qu'un terme d'échange Hartree-Fock (HF) est introduit en plus des fonctionnelles classiques décrivant l'énergie d'échange. Le plus connue est B3LYP ^[146] (signifie Becke-3 paramètre-Lee, Yang Parr).

IV.1.1. La fonctionnelle B3LYP

B3LYP représente la fonctionnelle hybride la plus populaire de la chimie computationnelle. Elle a été introduite par l'équipe de Becke en 1993.^[147] La particularité de cette fonctionnelle est de présenter une combinaison linéaire entre des fonctionnelles d'échange-corrélation GGA et de l'échange Hartree-Fock. L'énergie d'échange calculée par cette méthode est composée de 80% de DFT et de 20% de HF. L'énergie totale d'échange corrélation peut être représentée par l'équation suivante :

$$E^{\text{B3LYP}}_{\text{xc}} = E^{\text{LDA}}_{\text{xc}} + a_0(E^{\text{HF}}_{\text{x}} - E^{\text{LDA}}_{\text{x}}) + a_x(E^{\text{GGA}}_{\text{x}} - E^{\text{LDA}}_{\text{x}}) + a_c(E^{\text{GGA}}_{\text{c}} - E^{\text{LDA}}_{\text{c}}) \dots \dots (2)$$

Les indices x et c désignent l'énergie d'échange et de corrélation respectivement. **LDA** et **GGA** désignent les termes énergétiques calculés par la DFT. **HF** désigne la contribution calculée par la théorie HF. a_0 , a_x et a_c sont des coefficients constants définis empiriquement fixant le poids de chaque terme (0.2 ; 0.72 et 0.81 respectivement).

Néanmoins, cette méthode présente quelques limitations telles que la sous-estimation des hauteurs de barrières énergétiques [148] et l'absence de prise en compte des interactions non-covalentes : la B3LYP est incapable de décrire des liaisons de Van Der Waals pour les composés liés par des interactions de portée moyenne. Malgré ces problèmes, cette fonctionnelle reste la base de calculs pour la plupart des composés chimiques et l'outil le plus utilisé en modélisation moléculaire.

IV.1.2. Bases d'orbitales atomiques

Les orbitales moléculaires obtenues par les méthodes ab-initio ou DFT sont exprimés comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (OA). Une orbitale atomique de type 1s, 2s, 2px, 2py peut être représentée mathématiquement par une ou plusieurs fonctions (proches des solutions de l'équation de Schrödinger pour l'atome d'hydrogène). L'ensemble de ces fonctions pour tous les atomes d'une molécule est appelé « base d'orbitale atomique ». Cette dernière est nommée « base simple zêta » si chaque orbitale atomique d'un atome est représentée par une seule fonction, « base double zêta » si elle est représenté par deux fonctions. Les fonctions mentionnées ci-dessus sont appelées « orbitales de type Slater » (STO) et font intervenir des expressions $\exp[-\xi r]$, ξ étant un exposant numérique. Pour des raisons purement numériques, les STO sont représentés mathématiquement comme une combinaison linéaire de fonctions de type gaussiennes $\exp[-\xi r^2]$. Un exemple de ces dernières est illustré dans la figure 9 :

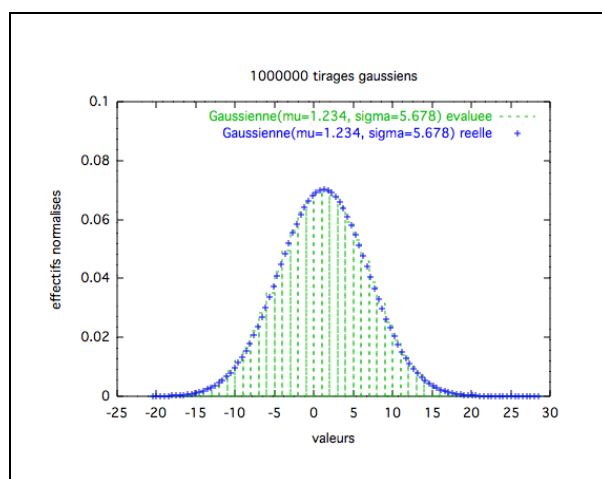


Figure 9 : Image représentative d'une gaussienne réelle et évaluée. Ou μ (μ) est l'espérance mathématique, c'est-à-dire une valeur numérique permettant d'évaluer le résultat moyen d'une mesure théorique ; σ (σ) est l'écart type.

Plusieurs catégories de base peuvent être distinguées, les plus développées sont :

1. Les bases minimales : dans ces bases, les orbitales de cœur et de valence comprennent le même nombre de primitives gaussiennes. Les résultats obtenus sont moins coûteux en temps de calculs mais restent insuffisants pour la recherche et les comparaisons avec les analyses expérimentales. Les bases les plus utilisées dans cette catégorie sont la STO-3G et/ou la STO-4G (Slater Type Orbital–3/4 gaussiennes).
2. Les bases de Pople ^[149] : ce sont des bases à valence séparée ayant été introduites par l'équipe de John Pople et sont typiquement en forme de « X-YZG ». Dans ce cas, X représente le nombre de gaussiennes utilisées pour décrire chaque orbitale atomique de cœur. Le Y et le Z indiquent que les orbitales de valence sont composées chacune de deux fonctions, la première étant composée d'une combinaison linéaire de Y fonctions gaussiennes primitives, l'autre d'une combinaison linéaire de Z fonctions gaussiennes. Dans ce cas, la présence de deux nombres après le trait d'un ion indique que la base est une base double zêta à valence séparée. La différence entre deux fonctions Y et Z réside essentiellement dans les exposants ξ des fonctions gaussiennes, plus grands pour Y (la fonction Y est plus contractée que Z). Les bases les plus utilisées dans cette catégorie sont la 6-31G et la 3-21G.

IV.1.3. Les outils d'analyse de population

En 1985, Reed, Weinstock et Weinhold proposent d'améliorer l'analyse de Mulliken en projetant la densité électronique, non plus sur les orbitales atomiques construites à partir des fonctions de base, mais sur un jeu d'orbitales atomiques « naturelles ».^[150] Ces orbitales décrivent l'atome dans son environnement moléculaire et remplacent ainsi les orbitales atomiques « classiques ». Cette astuce permet de s'affranchir de la dépendance aux fonctions de base puisque celles-ci n'interviennent plus dans la construction des orbitales atomiques. De plus, les orbitales atomiques naturelles constituent une base orthonormée qui impose à la population électronique d'être positive (contrairement à l'analyse de Mulliken). La construction mathématique des orbitales atomiques naturelles est complexe et ne sera pas développée ici.

Les différentes combinaisons linéaires d'orbitales atomiques naturelles (NAO) conduisent à la formation d'orbitales hybrides naturelles (NHO) centrées sur chaque atome, dont le recouvrement définit des orbitales naturelles de liaison (NBO).^[151] La construction de

ces dernières se fait en considérant une structure de Lewis proche de la structure électronique de la molécule (les conditions étant que les NAO doublement occupées sont des paires libres centrées sur chaque atome, les NAO simplement occupées sont les orbitales responsables des liaisons et les NAO non occupées sont des orbitales vacantes). Enfin, les phénomènes d'hyperconjugaison (interactions donneur-accepteur entre NBO occupées et vacantes) sont traités comme une perturbation de la structure de Lewis « idéale ». Cette dernière analyse conduit à la construction d'orbitales moléculaires naturelles localisées (NLMO), dont la forme est voisine de celle des NBO parents.

Il est à noter que la méthode NBO n'est pas adaptée à l'utilisation de pseudopotentiels « grand cœur » possédant un nombre impair d'électrons. En vue de contourner cette difficulté, Brady *et coll.*^[152] a proposé une technique (en remplaçant le lanthanide considéré par un atome de lanthane) pour effectuer les analyses de liaison.

IV.1.4. La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT) est une approche qui décrit les excitations électroniques. La prédiction ou l'interprétation du spectre de nombreuses molécules, en particulier les molécules de tailles moyennes ou grandes, est une tâche ardue pour les méthodes de calcul théorique. La théorie de la fonctionnelle de la densité de Hohenberg-Kohn-Sham a montré son efficacité afin d'atteindre un grand nombre de propriétés de l'état fondamental avec une précision qui peut rivaliser via des méthodes *ab initio* corrélées beaucoup plus coûteuses. Par ailleurs, Gunnarsson et Lundqvist^[153,154] ont prouvé que l'existence du théorème de Hohenberg-Kohn pouvait être étendue aux états non-dégénérés les plus bas en énergie de chaque représentation irréductible du groupe de symétrie de la molécule. Pour atteindre tous les états excités, la possibilité d'étendre les succès de la DFT au traitement des excitations moléculaires est à présent très prometteuse. La TDDFT^[155-157] est une généralisation du formalisme de la fonctionnelle de la densité. Cette généralisation offre une voie rigoureuse pour le calcul de spectres d'excitation électronique.

Jusqu'ici la tâche principale des calculs de TDDFT a été de déterminer et d'interpréter des spectres électroniques d'absorption. Dans ce cadre, la plupart des calculs de validation de la méthode donne pour les fonctionnelles de type LDA et GGA des erreurs de l'ordre de 0.4 eV. Les fonctionnelles hybrides peuvent être encore plus précises mais la plage d'erreur est moins stable. En comparaison, pour environ le même coût de calcul, la méthode CIS

(Configuration Interaction Singles) engendre des erreurs de l'ordre de 1 à 2 eV. Les forces d'oscillateur sont le plus souvent de qualité médiocre mais la forme globale des spectres calculés est en général correcte.^[158-160]

En TDDFT, les énergies des orbitales sont très sensibles aux détails de la surface de potentiel. Ainsi le mauvais comportement des fonctionnelles LDA et GGA aux grandes distances peut poser des problèmes. Ces problèmes ne sont pas très importants si l'on traite les excitations de basses énergies des électrons de valence mais les énergies des états diffus de la partie basse du spectre sont souvent sous estimées. Pour les mêmes raisons, les énergies d'excitations sur les états Rydberg sont très mal reproduites.^[157]

IV.1.5. Choix d'une méthode de calcul

Les calculs des travaux présentés dans ce projet ont été réalisés à l'aide de Gaussian 09^[161] et sont basés sur une résolution approchée de l'équation de Schrödinger. La fonctionnelle B3LYP a été la méthode de DFT employées pour les calculs concernant l'optimisation des géométries pour les molécules, le calcul de leurs niveaux énergétiques.. etc. Les effets relativistes n'ont pas été pris en compte explicitement mais introduits par le biais de pseudopotentiels relativistes pour les atomes lourds, notés RECP (pour « Relativistic Electron Core Pseudopotential »). Ces potentiels sont optimisés afin de reproduire l'influence indirecte des effets relativistes scalaires subis par les orbitales de cœur sur la forme et l'énergie des orbitales de valence. Le couplage spin-orbite, quant à lui, agit principalement sur les orbitales de valence. Il est partiellement introduit à travers l'optimisation des bases décrivant les électrons de valence mais n'a pas été considéré plus précisément dans nos calculs. Les bases et pseudopotentiels employés dans notre cas sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Bases et pseudopotentiels utilisés (Gaussian 09). GTO: fonction gaussienne.

Nom	Définition	Types de Base	Atomes
LANL2DZ	<u>Orbitales de cœur</u> : pseudopotentiel de Stuttgart. ^[162] <u>Orbitales de valence</u> : double zêta + polarisation [6s5d6p] ^[162,163]	GTO	Re
6-31G(d)	Simple zêta pour les orbitales de cœur et double zêta pour les orbitales de valence [+ diffuse(s)]	GTO	C, H, O, S, Cl

IV.2. Docking moléculaire

Les interactions protéine-protéine et protéine-ligand jouent un rôle clé dans l'organisation des systèmes biologiques. Elles permettent la régulation de certains processus biologiques ^[164] ainsi que la transmission des signaux ou encore la catalyse de diverses réactions biochimiques. Connaître la façon dont les protéines interagissent avec d'autres entités biochimiques est une étape essentielle en vue de comprendre les processus biologiques dans lesquels elles sont impliquées. Le développement d'approches prédictives ouvre la voie à la conception assistée par ordinateur de systèmes protéiniques aux propriétés modifiées et présente donc un intérêt indéniable pour la recherche et l'industrie pharmaceutique et médicale.

Dans le domaine de la chimie théorique, le docking moléculaire est une méthode qui prédit la conformation (position et orientation relatives) la plus favorable de deux molécules en interaction et formant un complexe stable. La connaissance de cette conformation préférentielle permet par la suite l'estimation de la force d'association (affinité de liaison) entre ces deux molécules. Cependant, chaque programme de docking diffère par rapport aux autres par son algorithme d'échantillonnage, sa manière de manipuler la flexibilité du ligand et de la protéine ainsi que sa fonction d'évaluation des complexes. Il existe deux grands types de docking moléculaire. Le docking rigide consiste à obtenir la conformation préférentielle d'un système protéine-ligand en considérant que chacune des deux molécules conserve une géométrie interne fixe. Dans ce cas, la relaxation de la géométrie interne de chaque entité, en interaction dans le complexe, n'est pas prise en compte.^[165] Actuellement cette approche est utilisée dans le docking protéine-protéine. L'approche la plus récente dans le traitement de la flexibilité, considère la cible protéique comme corps rigide tandis que le ligand est flexible. En effet elle représente l'approche la plus utilisée dans la plupart des logiciels ou programmes de docking. Néanmoins, celle-ci reste approximative, du fait que le récepteur ne doit pas être considéré comme corps rigide (au moins la flexibilité du site d'interaction doit être prise en compte).

IV.2.1. Programmes utilisés

De nombreux logiciels de docking sont actuellement disponibles et la plupart sont conçus pour le criblage virtuel. Les cinq les plus fréquemment cités pèsent 80% du total de citations trouvées dans la littérature (figure 10) : AutoDock (32%), GOLD (19%), Glide

(14%), Surflex-Dock (8%) et FlexX (7%).^[166] Il est intéressant de remarquer que les deux logiciels les plus cités, AutoDock et GOLD, reposent sur une fonction objective basée sur un champ de force combiné avec un algorithme évolutionnaire (génétique). Ces deux derniers programmes permettant facilement d'implémenter l'heuristique d'échantillonnage d'un côté et la fonction objective de l'autre. La combinaison de ces éléments semble donc remporter un succès certain. Dans notre étude, nous choisirons un programme de docking moléculaire, AutoDock, qui utilise un algorithme génétique (GA).

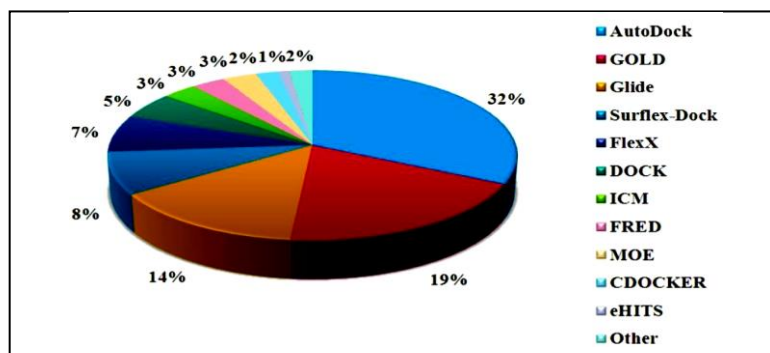


Figure 10 : Utilisation des différents logiciels de docking en 2010-2011 (fréquence de citation des noms des logiciels dans les titres et les résumés dans PubMed).^[166]

IV.2.2. Principe théorique

Docking (ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire) est le nom donné aux simulations moléculaires dans les quelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interactions entre deux molécules. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un récepteur macromoléculaire (cible de docking) dont la structure tridimensionnelle est connue et d'une petite molécule (ligand). Le récepteur macromoléculaire étant le plus souvent une protéine.^[167] Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes : le docking proprement dit et le scoring (figure 11).

1. Le docking est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celle qui représentent les modes d'interactions les plus favorables.
2. Le scoring est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées.^[167,168]

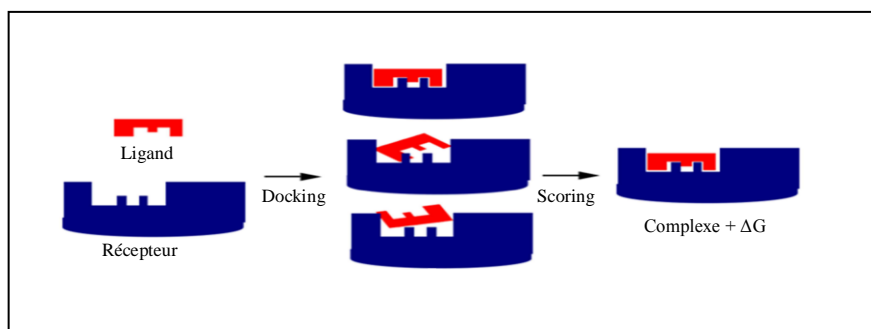


Figure 11 : Principe générale d'un programme de docking.

IV.2.2.1. Le docking : Algorithme Génétique Lamarkien (AGL)

Les algorithmes génétiques (AG) reprennent des mécanismes et la terminologie de la génétique naturelle et de l'évolution biologique. L'organisation d'un ligand en complexe avec un récepteur peut être définie par un jeu de paramètres décrivant la position, l'orientation et la conformation du ligand par rapport au récepteur. Ces paramètres sont les « variables d'état » et dans un AG, chaque variable d'état correspond à un gène. La valeur de ces variables correspond au génotype et les coordonnées atomiques associées correspondent au phénotype. Chaque état défini du ligand correspond à un individu.^[169]

Pour l'implémentation de l'AG dans AutoDock, le chromosome est composé d'une chaîne de valeur-gènes réelle qui décrit :

- L'emplacement ligand (trois coordonnées).
- L'orientation : trois coordonnées pour définir l'axe principal de la rotation, et une valeur pour l'angle de rotation du ligand autour de l'axe principal. Ces 4 coordonnées constituent le « quatérion » d'orientation.
- La conformation (une valeur pour chaque torsion).

L'algorithme génétique commence par créer une population aléatoire d'individus, dont la taille c'est à dire le nombre d'individus, est définie par l'utilisateur. Les différents gènes de chaque individu reçoivent des valeurs aléatoires comprises dans les limites de l'espace à explorer (lui-même défini par l'utilisateur): les coordonnées de position sont localisées à l'intérieur de ce volume, les coordonnées du quatérion permettent toute orientation du ligand dans ce volume et les pivots peuvent prendre n'importe quelle valeur d'angle entre -180° et $+180^\circ$. Après la création aléatoire de la première population, le cycle de génération est répété

jusqu'à ce que soit atteint le nombre maximum de générations ou le nombre maximum d'évaluations de l'énergie. Le cycle de génération se décompose en cinq étapes : transcription du génotype en phénotype (mapping) avec évaluation de l'énergie d'interaction ligand-récepteur, sélection, croisement, mutation et sélection élitiste. Chaque étape s'applique à l'ensemble des individus de la population.^[169]

La plupart des algorithmes génétiques reproduisent le comportement de l'évolution darwinienne en appliquant le principe de la génétique de Mendel c'est-à-dire le transfert à sens unique des informations du génotype vers le phénotype. Ce comportement est illustré par la partie droite de la figure 12. Par contre, dans le cas où il existe un mécanisme de transcription inverse, un génotype peut être induit par un phénotype. Il est alors possible, pour un individu, d'acquérir de nouveaux caractères génétiques en fonction de son environnement, et c'est dans ce sens que les algorithmes génétiques de Lamarckian (AGL) ont été développés.^[169,170]

Dans le cadre de l'interaction ligand-récepteur, on peut ainsi effectuer une optimisation locale du ligand par rapport au récepteur et remonter les informations du phénotype optimisé vers le génotype de l'individu. C'est ce qui est illustré par la partie gauche de la figure 12. L'AGL implanté dans la version 4.2. d'AutoDock, utilisé dans notre travail, est une méthode hybride basée sur un algorithme génétique couplé à une méthode de recherche locale reposant sur un algorithme optimisé par Solis et Wets.^[171] L'avantage de cette méthode est qu'elle permet d'ajouter à l'algorithme génétique, la possibilité de modifier le phénotype suivant la fonction de score qui a son tour modifie le génotype.^[172]

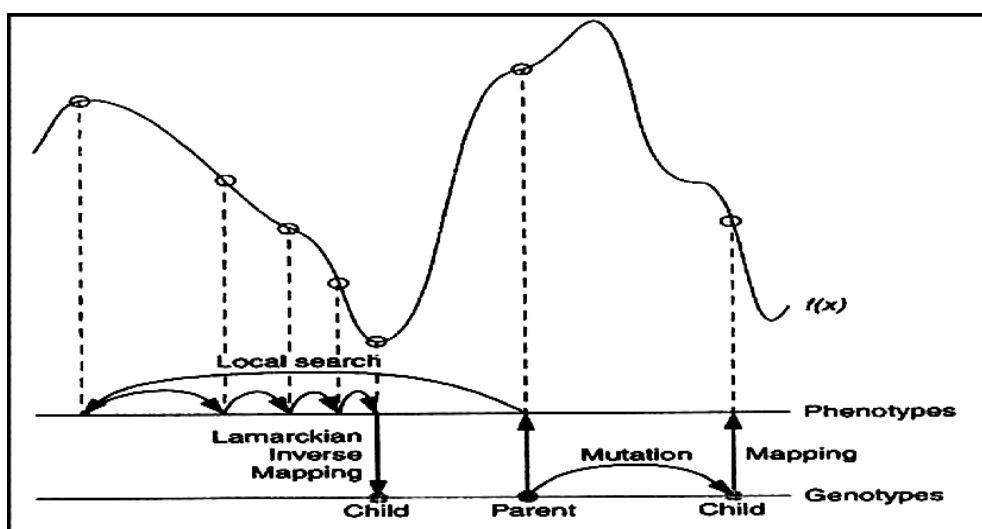
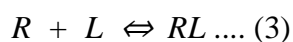


Figure 12 : Principe de l'algorithme génétique de Lamarckian.^[172]

IV.2.2.2. Le scoring

La procédure de docking permet de générer une liste de complexes représentant les modes d'association favorables entre le ligand et le récepteur macromoléculaire. Les méthodes de "scoring" permettent, par la suite, d'évaluer l'énergie de liaison du complexe formé et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking, afin de trouver celui ou ceux les plus susceptibles de reproduire aux mieux le mode d'association réel.^[173] L'association non covalente et réversible d'un récepteur (R) et d'un ligand (L) pour former un complexe récepteur-ligand (RL), dans un milieu aqueux contenant des électrolytes peut être décrite par l'équation (3) :



À l'équilibre, cette réaction est déterminée par un constant d'équilibre K_{eq} (équation 4) et aussi par l'énergie libre de liaison ΔG_{bind} (équation 5).

$$K_{eq} = [RL] / [R] \times [L] \dots (4)$$

$$\Delta G_{bind} = - R.T.ln.K_{eq} \dots (5)$$

Où R est la constante des gaz parfaits et T est la température (en kelvin).^[174,175]

Théoriquement, le complexe est favorable si la variation d'énergie libre globale de complexation est négative (ΔG_{bind} de complexation < 0). En pratique, l'évaluation de l'énergie libre des complexes est une tâche souvent coûteuse ce qui limite son utilisation en routine. De ce fait, des méthodes approximatives ont été développées pour distinguer (évaluer et classer) les meilleurs complexes parmi ceux générés par une procédure de docking : les fonctions de score. Dans les programmes de docking, on trouve différents types de fonction de score : celles utilisant un champ de force de mécanique moléculaire (CHARMM, AMBER, GAFF, GROMOS, OPLS, MMFF,...etc.), celles reposant sur les connaissances actuelles (Knowledge-based) et les méthodes empiriques (Bohm's Score, ChemScore, Fresno, F-Score, SCORE, X-Score,...etc.). Les fonctions de score les plus couramment utilisées sont présentées schématiquement dans la figure 13.^[173]

Suivant la structure du ligand et son emplacement vis-à-vis du récepteur, AutoDock évalue leur affinité en utilisant une fonction de score basée sur une forme empirique de l'énergie libre d'interaction entre le ligand et le récepteur.^[172]

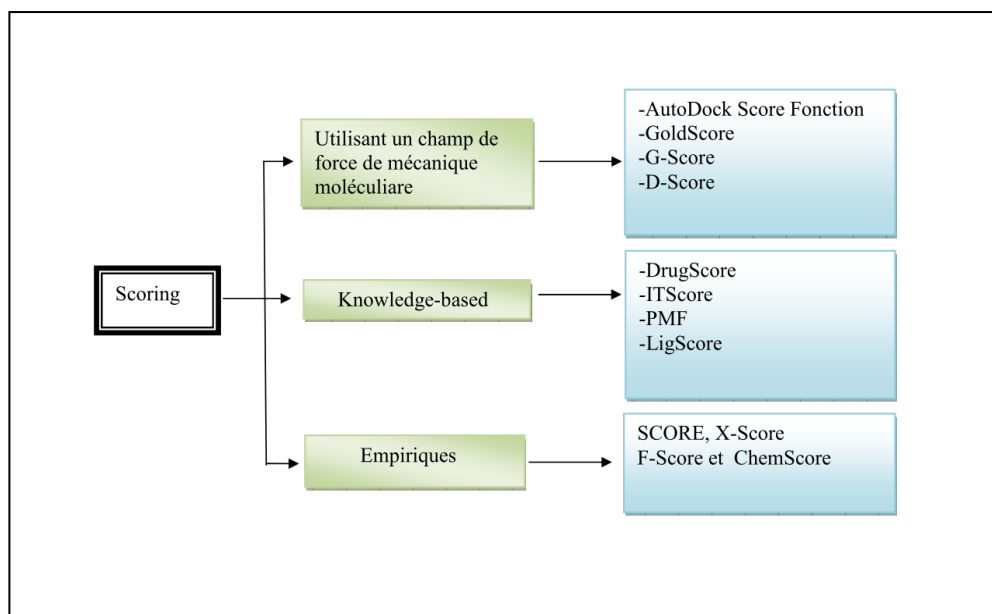


Figure 13 : Différents types de fonctions de score les plus connues (en vert) et les exemples (en bleu) les plus fréquemment cités dans la littérature.^[173]

L'énergie est donnée par l'équation (6) :

$$\Delta G_{bind} = \Delta G_{vdw} + \Delta G_{h-bond} + \Delta G_{elec} + \Delta G_{tor} + \Delta G_{sol} \dots (6)$$

Les trois premiers termes sont des termes classiques de mécanique moléculaire ; il s'agit respectivement des énergies : dispersion/répulsion des atomes, liaisons hydrogène et interactions électrostatiques. ΔG_{tor} est un terme qui traduit l'augmentation d'énergie du système due à la restriction des rotors libres du ligand et à la restriction des rotations et translations du ligand lors de la complexation au récepteur. Cette perte de degrés de liberté est une perte d'entropie. ΔG_{sol} est un autre terme lié à l'entropie qui décrit les variations d'énergie du système lors de la désolvatation du ligand au moment de la complexation au récepteur. C'est une modélisation partielle de ce que l'on appelle l'effet hydrophobe dû aux variations de l'entropie du solvant aux interfaces solvant-soluté.^[169]

V. Références

- [1] Kolb, H. C., Finn, M. G., & Sharpless, K. B. (2001). Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 40(11), 2004-2021.
- [2] Tornøe, C. W., Christensen, C., & Meldal, M. (2002). Peptidotriazoles on solid phase:[1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *The Journal of organic chemistry*, 67(9), 3057-3064.
- [3] Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., & Sharpless, K. B. (2002). A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie*, 114(14), 2708-2711.
- [4] Michael, A. (1893). Ueber die einwirkung von diazobenzolimid auf acetylendicarbonsäuremethylester. *Journal für Praktische Chemie*, 48(1), 94-95.
- [5] Huisgen, R. (1963). 1,3-Dipolare Cycloadditionen Rückschau und Ausblick. *Angewandte Chemie*, 75(13), 604-637.
- [6] Huisgen, R., Szeimies, G., & Möbius, L. (1967). 1,3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. *Chemische Berichte*, 100(8), 2494-2507.
- [7] L'abbé, G. (1984). Are azidocumulenes accessible?. *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges*, 93(7), 579-592.
- [8] Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L., Sharpless, K. B., & Fokin, V. V. (2005). Copper (I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, 127(1), 210-216.
- [9] Kolb, H. C., & Sharpless, K. B. (2003). The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug discovery today*, 8(24), 1128-1137.
- [10] Meldal, M., & Tornøe, C. W. (2008). Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Chemical reviews*, 108(8), 2952-3015.
- [11] Juriček, M., Kouwer, P. H., & Rowan, A. E. (2011). Triazole: a unique building block for the construction of functional materials. *Chemical Communications*, 47(31), 8740-8749.
- [12] Altintas, O., & Tunca, U. (2011). Synthesis of terpolymers by click reactions. *Chemistry—An Asian Journal*, 6(10), 2584-2591.
- [13] Fahrenbach, A. C., & Stoddart, J. F. (2011). Reactions under the click chemistry philosophy employed in supramolecular and mechanostereochemical systems. *Chemistry—An Asian Journal*, 6(10), 2660-2669.
- [14] Hu, J., Lu, J. R., & Ju, Y. (2011). Steroid/triterpenoid functional molecules based on "click chemistry". *Chemistry, an Asian journal*, 6(10), 2636-2647.
- [15] Agalave, S. G., Maujan, S. R., & Pore, V. S. (2011). Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. *Chemistry—An Asian Journal*, 6(10), 2696-2718.
- [16] Zhang, L., Chen, X., Xue, P., Sun, H. H., Williams, I. D., Sharpless, K. B., ... & Jia, G. (2005). Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *Journal of the American Chemical Society*, 127(46), 15998-15999.
- [17] Rasmussen, L. K., Boren, B. C., & Fokin, V. V. (2007). Ruthenium-catalyzed cycloaddition of aryl azides and alkynes. *Organic letters*, 9(26), 5337-5339.
- [18] Boren, B. C., Narayan, S., Rasmussen, L. K., Zhang, L., Zhao, H., Lin, Z., ... & Fokin, V. V. (2008). Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: Scope and mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, 130(28), 8923-8930.

- [19] Wu, P., & Fokin, V. V. (2007). Catalytic azide-alkyne cycloaddition: reactivity and applications. *Aldrichimica Acta*, 40(1), 7-17.
- [20] Kuang, G. C., Michaels, H. A., Simmons, J. T., Clark, R. J., & Zhu, L. (2010). Chelation-assisted, copper(II)-acetate-accelerated azide-alkyne cycloaddition. *The Journal of organic chemistry*, 75(19), 6540-6548.
- [21] Brotherton, W. S., Michaels, H. A., Simmons, J. T., Clark, R. J., Dalal, N. S., & Zhu, L. (2009). Apparent copper(II)-accelerated azide-alkyne cycloaddition. *Organic letters*, 11(21), 4954-4957.
- [22] Urankar, D., & Košmrlj, J. (2010). Preparation of diazenecarboxamide-carboplatin conjugates by click chemistry. *Inorganica Chimica Acta*, 363(14), 3817-3822.
- [23] Urankar, D., & Košmrlj, J. (2008). Concise and diversity-oriented synthesis of ligand arm-functionalized azoamides. *Journal of combinatorial chemistry*, 10(6), 981-985.
- [24] Urankar, D., Steinbücher, M., Kosjek, J., & Košmrlj, J. (2010). N-(Propargyl) diazenecarboxamides for 'click' conjugation and their 1, 3-dipolar cycloadditions with azidoalkylamines in the presence of Cu(II). *Tetrahedron*, 66(14), 2602-2613.
- [25] Fletcher, J. T., Bumgarner, B. J., Engels, N. D., & Skoglund, D. A. (2008). Multidentate 1,2,3-triazole-containing chelators from tandem deprotection/click reactions of (trimethylsilyl) alkynes and comparison of their ruthenium (II) complexes. *Organometallics*, 27(21), 5430-5433.
- [26] Crowley, J. D., & Bandeen, P. H. (2010). A multicomponent CuAAC "click" approach to a library of hybrid polydentate 2-pyridyl-1,2,3-triazole ligands: new building blocks for the generation of metallosupramolecular architectures. *Dalton transactions*, 39(2), 612-623.
- [27] Crowley, J. D., Bandeen, P. H., & Hanton, L. R. (2010). A one pot multi-component CuAAC "click" approach to bidentate and tridentate pyridyl-1,2,3-triazole ligands: Synthesis, X-ray structures and copper(II) and silver(I) complexes. *Polyhedron*, 29(1), 70-83.
- [28] Schulze, B., Friebe, C., Hager, M., Winter, A., Hoogenboom, R., Gørls, H., & Schubert, U. (2009). 2,2 prime: 6 prime, 2 Prime-Terpyridine meets 2,6-bis(1H-1,2,3-triazol-4-yl) pyridine: tuning the electro-optical properties of ruthenium(II) complexes. *DALTON TRANSACTIONS*, 2009(5), 787-794.
- [29] Happ, B., Friebe, C., Winter, A., Hager, M. D., Hoogenboom, R., & Schubert, U. S. (2009). 2-(1H-1,2,3-Triazol-4-yl)-Pyridine Ligands as Alternatives to 2,2'-Bipyridines in Ruthenium(II) Complexes. *Chemistry—An Asian Journal*, 4(1), 154-163.
- [30] Feldman, A. K., Colasson, B., & Fokin, V. V. (2004). One-pot synthesis of 1, 4-disubstituted 1,2,3-triazoles from in situ generated azides. *Organic letters*, 6(22), 3897-3899.
- [31] Tao, C. Z., Cui, X., Li, J., Liu, A. X., Liu, L., & Guo, Q. X. (2007). Copper-catalyzed synthesis of aryl azides and 1-aryl-1, 2, 3-triazoles from boronic acids. *Tetrahedron letters*, 48(20), 3525-3529.
- [32] Andersen, J., Bolvig, S., & Liang, X. (2005). Efficient one-pot synthesis of 1-aryl 1,2,3-triazoles from aryl halides and terminal alkynes in the presence of sodium azide. *Synlett*, 2005(19), 2941-2947.
- [33] Kilpin, K. J., Gavey, E. L., McAdam, C. J., Anderson, C. B., Lind, S. J., Keep, C. C., ... & Crowley, J. D. (2011). Palladium(II) complexes of readily functionalized bidentate 2-pyridyl-1,2,3-triazole "Click" ligands: A synthetic, structural, spectroscopic, and computational study. *Inorganic chemistry*, 50(13), 6334-6346.
- [34] Aromí, G., Barrios, L. A., Roubeau, O., & Gamez, P. (2011). Triazoles and tetrazoles: Prime ligands to generate remarkable coordination materials. *Coordination Chemistry Reviews*, 255(5-6), 485-546.
- [35] Mindt, T. L., Struthers, H., Brans, L., Anguelov, T., Schweinsberg, C., Maes, V., ... & Schibli, R. (2006). "Click to chelate": synthesis and installation of metal chelates into biomolecules in a single step. *Journal of the American Chemical Society*, 128(47), 15096-15097.
- [36] Boulay, A., Seridi, A., Zedde, C., Ladeira, S., Picard, C., Maron, L., & Benoist, E. (2010). Tricarbonyl ReI complexes from functionalised pyridine-triazole derivatives: from mononuclear to unexpected dimeric complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2010(32), 5058-5062.

- [37] Seridi, A., Wolff, M., Boulay, A., Saffon, N., Coulais, Y., Picard, C., ... & Benoist, E. (2011). Rhenium(I) and technetium(I) complexes of a novel pyridyltriazole-based ligand containing an arylpiperazine pharmacophore: Synthesis, crystal structures, computational studies and radiochemistry. *Inorganic Chemistry Communications*, 14(1), 238-242.
- [38] Wolff, M., Munoz, L., François, A., Carrayon, C., Seridi, A., Saffon, N., ... & Benoist, E. (2013). Tricarbonylrhenium complexes from 2-pyridyl-1,2,3-triazole ligands bearing a 4-substituted phenyl arm: a combined experimental and theoretical study. *Dalton Transactions*, 42(19), 7019-7031.
- [39] Obata, M., Kitamura, A., Mori, A., Kameyama, C., Czaplowska, J. A., Tanaka, R., ... & Mikata, Y. (2008). Syntheses, structural characterization and photophysical properties of 4-(2-pyridyl)-1,2,3-triazole rhenium(I) complexes. *Dalton Transactions*, (25), 3292-3300.
- [40] Felici, M., Contreras-Carballada, P., Vida, Y., Smits, J. M., Nolte, R. J., De Cola, L., ... & Feiters, M. C. (2009). IrIII and RuII Complexes Containing Triazole-Pyridine Ligands: Luminescence Enhancement upon Substitution with β -Cyclodextrin. *Chemistry—A European Journal*, 15(47), 13124-13134.
- [41] Felici, M., Contreras-Carballada, P., Smits, J. M., Nolte, R. J., Williams, R. M., De Cola, L., & Feiters, M. C. (2010). Cationic Heteroleptic Cyclometalated IridiumIII Complexes Containing Phenyl-Triazole and Triazole-Pyridine Clicked Ligands. *Molecules*, 15(3), 2039-2059.
- [42] Mydlak, M., Bizzarri, C., Hartmann, D., Sarfert, W., Schmid, G., & De Cola, L. (2010). Positively charged iridium(III) triazole derivatives as blue emitters for light-emitting electrochemical cells. *Advanced Functional Materials*, 20(11), 1812-1820.
- [43] Zanarini, S., Felici, M., Valenti, G., Marcaccio, M., Prodi, L., Bonacchi, S., ... & De Cola, L. (2011). Green and blue electrochemically generated chemiluminescence from click chemistry—customizable iridium complexes. *Chemistry—A European Journal*, 17(16), 4640-4647.
- [44] Fleischel, O., Wu, N., & Petitjean, A. (2010). Click-triazole: Coordination of 2-(1,2,3-triazol-4-yl)-pyridine to cations of traditional tetrahedral geometry (Cu (I), Ag (I)). *Chemical Communications*, 46(44), 8454-8456.
- [45] Kilpin, K. J., & Crowley, J. D. (2010). Palladium(II) and platinum(II) complexes of bidentate 2-pyridyl-1,2,3-triazole “click” ligands: Synthesis, properties and X-ray structures. *Polyhedron*, 29(16), 3111-3117.
- [46] D’Amora, A., Fanfoni, L., Cozzula, D., Guidolin, N., Zangrando, E., Felluga, F., ... & Milani, B. (2010). Addressing the Poly-to Oligo-ketone selectivity in styrene Carbonylation Catalyzed by Palladium/bpy Complexes. Effect of the 6-Alkyl Substitution. *Organometallics*, 29(20), 4472-4485.
- [47] Schweinfurth, D., Pattacini, R., Strobel, S., & Sarkar, B. (2009). New 1,2,3-triazole ligands through click reactions and their palladium and platinum complexes. *Dalton Transactions*, (42), 9291-9297.
- [48] Ackerman, N. B. (1969). The blood supply of experimental liver metastases: Distribution of hepatic artery and portal vein blood to "small" and "large" tumors. *Surgery*, 66, 1067-1072.
- [49] Lin, G., Lunderquist, A., Hägerstrand, I., & Boijesen, E. (1984). Postmortem examination of the blood supply and vascular pattern of small liver metastases in man. *Surgery*, 96(3), 517-526.
- [50] Kan, Z. U. X. I. N. G., Ivancev, K., Lunderquist, A., McCuskey, P. A., Wright, K. C., Wallace, S., & McCuskey, R. S. (1993). In vivo microscopy of hepatic tumors in animal models: a dynamic investigation of blood supply to hepatic metastases. *Radiology*, 187(3), 621-626.
- [51] Al-Mufti, R. A. M., Pedley, R. B., Marshall, D., Begent, R. H. J., Hilson, A., Winslet, M. C., & Hobbs, K. E. F. (1999). In vitro assessment of Lipiodol-targeted radiotherapy for liver and colorectal cancer cell lines. *British journal of cancer*, 79(11-12), 1665.
- [52] Comet, M., & Vidal, M. (Eds.). (1998). *Radiopharmaceutiques: chimie des radiotraceurs et applications biologiques*. Presses Universitaires de Grenoble.
- [53] Lewis Jr, H. C., & Storhoff, B. N. (1972). Organometallic chemistry of rhenium. *Journal of Organometallic Chemistry*, 43(1), C16.

- [54] Bandoli, G., Tisato, F., Refosco, F., & Gerber, T. I. (1999). Rhenium(V) Complexes: From Pure Hard Donors to Mixed Soft/Hard Functionalized Phosphine Ligands. *Reviews in Inorganic Chemistry*, 19(3), 187-210.
- [55] Blower, P. J., & Prakash, S. (1999). The chemistry of rhenium in nuclear medicine. *Perspectives on Bioinorganic Chemistry*, 4, 91-143.
- [56] Kohlickova, M., Jedinakova-Krizova, V., & Melichar, F. (1997). Rhenium Complexes in Nuclear Medicine. *Feedback*, 91.
- [57] Dilworth, J., & Parrott, S. (1998). The biomedical chemistry of technetium and rhenium. *Chemical society reviews*, 27(1), 43-55.
- [58] Hnatowich, D. J. (1990). Antibody radiolabeling, problems and promises. *International journal of radiation applications and instrumentation. Part B. Nuclear medicine and biology*, 17(1), 49-55.
- [59] Goldenberg, D. M. (1989, October). Future role of radiolabeled monoclonal antibodies in oncological diagnosis and therapy. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 19, No. 4, pp. 332-339). WB Saunders.
- [60] Parker, D. (1990). Tumour targeting with radiolabelled macrocycle-antibody conjugates. *Chemical Society Reviews*, 19(3), 271-291.
- [61] Schubiger, P. A., Alberto, R., & Smith, A. (1996). Vehicles, chelators, and radionuclides: choosing the "building blocks" of an effective therapeutic radioimmunoconjugate. *Bioconjugate chemistry*, 7(2), 165-179.
- [62] Balzani, V., Ceroni, P., & Juris, A. (2014). *Photochemistry and photophysics: concepts, research, applications*. John Wiley & Sons.
- [63] Karkas, M. D., Verho, O., Johnston, E. V., & Åkermark, B. (2014). Artificial photosynthesis: molecular systems for catalytic water oxidation. *Chemical Reviews*, 114(24), 11863-12001.
- [64] Eckenhoff, W. T., & Eisenberg, R. (2012). Molecular systems for light driven hydrogen production. *Dalton transactions*, 41(42), 13004-13021.
- [65] Hagfeldt, A., Boschloo, G., Sun, L., Kloo, L., & Pettersson, H. (2010). Dye-sensitized solar cells. *Chemical reviews*, 110(11), 6595-6663.
- [66] Costa, R. D., Ortí, E., & Bolink, H. J. (2011). Recent advances in light-emitting electrochemical cells. *Pure and Applied Chemistry*, 83(12), 2115-2128.
- [67] Kalinowski, J., Fattori, V., Cocchi, M., & Williams, J. G. (2011). Light-emitting devices based on organometallic platinum complexes as emitters. *Coordination Chemistry Reviews*, 255(21-22), 2401-2425.
- [68] Baggaley, E., Weinstein, J. A., & Williams, J. G. (2012). Lighting the way to see inside the live cell with luminescent transition metal complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 256(15-16), 1762-1785.
- [69] Lo, K. K. W., Louie, M. W., & Zhang, K. Y. (2010). Design of luminescent iridium(III) and rhenium(I) polypyridine complexes as in vitro and in vivo ion, molecular and biological probes. *Coordination Chemistry Reviews*, 254(21-22), 2603-2622.
- [70] Knoll, J. D., Albani, B. A., & Turro, C. (2015). New Ru(II) complexes for dual photoreactivity: ligand exchange and $^1\text{O}_2$ generation. *Accounts of chemical research*, 48(8), 2280-2287.
- [71] Knoll, J. D., & Turro, C. (2015). Control and utilization of ruthenium and rhodium metal complex excited states for photoactivated cancer therapy. *Coordination chemistry reviews*, 282, 110-126.
- [72] White, J. K., Schmehl, R. H., & Turro, C. (2017). An overview of photosubstitution reactions of Ru(II) imine complexes and their application in photobiology and photodynamic therapy. *Inorganica chimica acta*, 454, 7-20.
- [73] McConnell, A. J., Wood, C. S., Neelakandan, P. P., & Nitschke, J. R. (2015). Stimuli-responsive metal-ligand assemblies. *Chemical reviews*, 115(15), 7729-7793.
- [74] Irie, M., Fukaminato, T., Matsuda, K., & Kobatake, S. (2014). Photochromism of diarylethene molecules and crystals: memories, switches, and actuators. *Chemical reviews*, 114(24), 12174-12277.

- [75] Lo, K. K. W., Zhang, K. Y., & Li, S. P. Y. (2011). Recent exploitation of luminescent rhenium(I) tricarbonyl polypyridine complexes as biomolecular and cellular probes. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2011(24), 3551-3568.
- [76] Kumar, A., Sun, S. S., & Lees, A. J. (2009). Photophysics and photochemistry of organometallic rhenium diimine complexes. In *Photophysics of Organometallics* (pp. 37-71). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [77] Uppal, B. S., Booth, R. K., Ali, N., Lockwood, C., Rice, C. R., & Elliott, P. I. (2011). Synthesis and characterisation of luminescent rhenium tricarbonyl complexes with axially coordinated 1,2,3-triazole ligands. *Dalton Transactions*, 40(29), 7610-7616.
- [78] Connell, T. U., Hayne, D. J., Ackermann, U., Tochon-Danguy, H. J., White, J. M., & Donnelly, P. S. (2014). Rhenium and technetium tricarbonyl complexes of 1,4-Substituted pyridyl-1,2,3-triazole bidentate 'click' ligands conjugated to a targeting RGD peptide. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 57(4), 262-269.
- [79] Bertrand, H. C., Clède, S., Guillot, R., Lambert, F., & Policar, C. (2014). Luminescence modulations of rhenium tricarbonyl complexes induced by structural variations. *Inorganic chemistry*, 53(12), 6204-6223.
- [80] Lo, W. K., Huff, G. S., Cubanski, J. R., Kennedy, A. D., McAdam, C. J., McMorran, D. A., ... & Crowley, J. D. (2015). Comparison of Inverse and Regular 2-Pyridyl-1,2,3-triazole "Click" Complexes: Structures, Stability, Electrochemical, and Photophysical Properties. *Inorganic chemistry*, 54(4), 1572-1587.
- [81] Ching, H. V., Wang, X., He, M., Perujo Holland, N., Guillot, R., Slim, C., ... & Fontecave, M. (2017). Rhenium Complexes Based on 2-Pyridyl-1,2,3-triazole Ligands: A New Class of CO₂ Reduction Catalysts. *Inorganic chemistry*, 56(5), 2966-2976.
- [82] Kim, T. Y., Elliott, A. B., Shaffer, K. J., McAdam, C. J., Gordon, K. C., & Crowley, J. D. (2013). Rhenium(I) complexes of readily functionalized bidentate pyridyl-1, 2, 3-triazole "click" ligands: A systematic synthetic, spectroscopic and computational study. *Polyhedron*, 52, 1391-1398.
- [83] Huff, G. S., Lo, W. K., Horvath, R., Turner, J. O., Sun, X. Z., Weal, G. R., ... & George, M. W. (2016). Excited States of Triphenylamine-Substituted 2-Pyridyl-1, 2, 3-triazole Complexes. *Inorganic chemistry*, 55(23), 12238-12253.
- [84] Hostachy, S., Swiecicki, J. M., Sandt, C., Delsuc, N., & Policar, C. (2016). Photophysical properties of single core multimodal probe for imaging (SCoMPI) in a membrane model and in cells. *Dalton Transactions*, 45(7), 2791-2795.
- [85] Huang, R., Langille, G., Gill, R. K., Li, C. M. J., Mikata, Y., Wong, M. Q., ... & Storr, T. (2013). Synthesis, characterization, and biological studies of emissive rhenium–glutamine conjugates. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 18(7), 831-844.
- [86] Clède, S., Delsuc, N., Laugel, C., Lambert, F., Sandt, C., Baillet-Guffroy, A., & Policar, C. (2015). An easy-to-detect nona-arginine peptide for epidermal targeting. *Chemical Communications*, 51(13), 2687-2689.
- [87] Czaplewska, J. A., Theil, F., Altuntas, E., Niksch, T., Freesmeyer, M., Happ, B., ... & Schubert, U. S. (2014). Glycoconjugated Rhenium(I) and 99m-Technetium(I) Carbonyl Complexes from Pyridyltriazole Ligands Obtained by "Click Chemistry". *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2014(36), 6290-6297.
- [88] Clède, S., Lambert, F., Sandt, C., Gueroui, Z., Réfrégiers, M., Plamont, M. A., ... & Policar, C. (2012). A rhenium tris-carbonyl derivative as a single core multimodal probe for imaging (SCoMPI) combining infrared and luminescent properties. *Chemical Communications*, 48(62), 7729-7731.
- [89] Clède, S., Lambert, F., Saint-Fort, R., Plamont, M. A., Bertrand, H., Vessières, A., & Policar, C. (2014). Influence of the Side-Chain Length on the Cellular Uptake and the Cytotoxicity of Rhenium Triscarbonyl Derivatives: A Bimodal Infrared and Luminescence Quantitative Study. *Chemistry—A European Journal*, 20(28), 8714-8722.
- [90] François, A., Auzanneau, C., Le Morvan, V., Galaup, C., Godfrey, H. S., Marty, L., ... & Picard, C. (2014). A functionalized heterobimetallic ^{99m}Tc/Re complex as a potential dual-modality imaging probe: synthesis, photophysical properties, cytotoxicity and cellular imaging investigations. *Dalton Transactions*, 43(2), 439-450.

- [91] Coogan, M. P., Doyle, R. P., Valliant, J. F., Babich, J. W., & Zubieta, J. (2014). Single amino acid chelate complexes of the $M(\text{CO})_3^+$ core for correlating fluorescence and radioimaging studies ($M = {}^{99\text{m}}\text{Tc}$ or Re). *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 57(4), 255-261.
- [92] Stephenson, K. A., Banerjee, S. R., Besanger, T., Sogbein, O. O., Levadala, M. K., McFarlane, N., ... & Babich, J. W. (2004). Bridging the gap between in vitro and in vivo imaging: isostructural Re and ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ complexes for correlating fluorescence and radioimaging studies. *Journal of the American Chemical Society*, 126(28), 8598-8599.
- [93] Bartholomä, M., Valliant, J., Maresca, K. P., Babich, J., & Zubieta, J. (2009). Single amino acid chelates (SAAC): a strategy for the design of technetium and rhenium radiopharmaceuticals. *Chemical Communications*, (5), 493-512.
- [94] Lu, G., Hillier, S. M., Maresca, K. P., Zimmerman, C. N., Eckelman, W. C., Joyal, J. L., & Babich, J. W. (2013). Synthesis and SAR of novel $\text{Re}/{}^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled benzenesulfonamide carbonic anhydrase IX inhibitors for molecular imaging of tumor hypoxia. *Journal of medicinal chemistry*, 56(2), 510-520.
- [95] Morais, M., Paulo, A., Gano, L., Santos, I., & Correia, J. D. (2013). Target-specific $\text{Tc}(\text{CO})_3$ -complexes for in vivo imaging. *Journal of Organometallic Chemistry*, 744, 125-139.
- [96] Alberto, R. (2005). Radiopharmaceuticals. *Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine*, 97-124.
- [97] Kluba, C. A., & Mindt, T. L. (2013). Click-to-chelate: development of technetium and rhenium-tricarbonyl labeled radiopharmaceuticals. *Molecules*, 18(3), 3206-3226.
- [98] Alberto, R., Ortner, K., Wheatley, N., Schibli, R., & Schubiger, A. P. (2001). Synthesis and properties of boranocarbonate: a convenient in situ CO source for the aqueous preparation of $[{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{OH})_2(\text{CO})_3]^+$. *Journal of the American Chemical Society*, 123(13), 3135-3136.
- [99] Piccinonna, S., Denora, N., Margiotta, N., Laquintana, V., Trapani, G., & Natile, G. (2013). Synthesis, characterization, and binding to the translocator protein (18 kDa, TSPO) of a new rhenium complex as a model of radiopharmaceutical agents. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 639(8-9), 1606-1612.
- [100] Lecina, J., Palacios, Ò., Atrian, S., Capdevila, M., & Suades, J. (2015). Rhenium and technetium tricarbonyl, $\{M(\text{CO})_3\}^+$ ($M = \text{Tc}, \text{Re}$), binding to mammalian metallothioneins: new insights into chemical and radiopharmaceutical implications. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 20(3), 465-474.
- [101] Burai, R., Ramesh, C., Nayak, T. K., Dennis, M. K., Bryant, B. K., Prossnitz, E. R., & Arterburn, J. B. (2012). Synthesis and characterization of tricarbonyl- $\text{Re}/\text{Tc}(\text{I})$ chelate probes targeting the G protein-coupled estrogen receptor GPER/GPR30. *PLoS One*, 7(10), e46861.
- [102] Schaffer, P., Gleave, J. A., Lemon, J. A., Reid, L. C., Pacey, L. K., Farncombe, T. H., ... & Valliant, J. F. (2008). Isostructural fluorescent and radioactive probes for monitoring neural stem and progenitor cell transplants. *Nuclear medicine and biology*, 35(2), 159-169.
- [103] Yazdani, A., Janzen, N., Banevicius, L., Czorny, S., & Valliant, J. F. (2015). Imidazole-based $[2+1]$ $\text{Re}(\text{I})/{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{I})$ complexes as isostructural nuclear and optical probes. *Inorganic chemistry*, 54(4), 1728-1736.
- [104] Supuran, C. T. (2008). Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature reviews Drug discovery*, 7(2), 168.
- [105] Winum, J. Y., Innocenti, A., Vullo, D., Montero, J. L., & Supuran, C. T. (2009). Carbonic anhydrase inhibitors; fluorinated phenyl sulfamates show strong inhibitory activity and selectivity for the inhibition of the tumor-associated isozymes IX and XII over the cytosolic ones I and II. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(17), 5082-5085.
- [106] Hewett-Emmett, D., & Tashian, R. E. (1996). Functional diversity, conservation, and convergence in the evolution of the α -, β -, and γ -carbonic anhydrase gene families. *Molecular phylogenetics and evolution*, 5(1), 50-77.
- [107] Tripp, B. C., Smith, K., & Ferry, J. G. (2001). Carbonic anhydrase: new insights for an ancient enzyme. *Journal of biological chemistry*, 276(52), 48615-48618.

- [108] Lane, T. W., Saito, M. A., George, G. N., Pickering, I. J., Prince, R. C., & Morel, F. M. (2005). Biochemistry: a cadmium enzyme from a marine diatom. *Nature*, 435(7038), 42.
- [109] Leggat, W., Dixon, R., Saleh, S., & Yellowlees, D. (2005). A novel carbonic anhydrase from the giant clam *Tridacna gigas* contains two carbonic anhydrase domains. *The FEBS journal*, 272(13), 3297-3305.
- [110] Xu, Y., Feng, L., Jeffrey, P. D., Shi, Y., & Morel, F. M. (2008). Structure and metal exchange in the cadmium carbonic anhydrase of marine diatoms. *Nature*, 452(7183), 56.
- [111] Roberts, S. B., Lane, T. W., & Morel, F. M. (1997). CARBONIC ANHYDRASE IN THE MARINE DIATOM THALASSIOSIRA WEISSFLOGII (BACILLARIOPHYCEAE) 1. *Journal of Phycology*, 33(5), 845-850.
- [112] Supuran, C. T., Scozzafava, A., & Conway, J. (Eds.). (2004). *Carbonic anhydrase: its inhibitors and activators* (Vol. 1). CRC press.
- [113] Supuran, C. T., & Scozzafava, A. (2007). Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(13), 4336-4350.
- [114] Thiry, A., Ledecq, M., Cecchi, A., Dogné, J. M., Wouters, J., Supuran, C. T., & Masereel, B. (2006). Indanesulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors. Toward structure-based design of selective inhibitors of the tumor-associated isozyme CA IX. *Journal of medicinal chemistry*, 49(9), 2743-2749.
- [115] Lindskog, S. (1997). Structure and mechanism of carbonic anhydrase. *Pharmacology & therapeutics*, 74(1), 1-20.
- [116] Whittington, D. A., Waheed, A., Ulmasov, B., Shah, G. N., Grubb, J. H., Sly, W. S., & Christianson, D. W. (2001). Crystal structure of the dimeric extracellular domain of human carbonic anhydrase XII, a bitopic membrane protein overexpressed in certain cancer tumor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(17), 9545-9550.
- [117] Henry, R. P. (1996). Multiple roles of carbonic anhydrase in cellular transport and metabolism. *Annual review of physiology*, 58(1), 523-538.
- [118] Duda, D., Tu, C., Qian, M., Laipis, P., Agbandje-McKenna, M., Silverman, D. N., & McKenna, R. (2001). Structural and kinetic analysis of the chemical rescue of the proton transfer function of carbonic anhydrase II. *Biochemistry*, 40(6), 1741-1748.
- [119] Alterio, V., Di Fiore, A., D'Ambrosio, K., Supuran, C. T., & De Simone, G. (2012). Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases: how to design specific drugs targeting 15 different isoforms?. *Chemical reviews*, 112(8), 4421-4468.
- [120] Sly, W. S., & Hu, P. Y. (1995). Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiencies. *Annual review of biochemistry*, 64(1), 375-401.
- [121] Supuran, C. T., Vullo, D., Manole, G., Casini, A., & Scozzafava, A. (2004). Designing of novel carbonic anhydrase inhibitors and activators. *Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents*, 2(1), 49-68.
- [122] Thiry, A., Supuran, C. T., Masereel, B., & Dogné, J. M. (2008). Recent developments of carbonic anhydrase inhibitors as potential anticancer drugs. *Journal of medicinal chemistry*, 51(11), 3051-3056.
- [123] Pastoreková, S., Zavadová, Z., Košťál, M., Babušíková, O., & Závada, J. (1992). A novel quasi-viral agent, MaTu, is a two-component system. *Virology*, 187(2), 620-626.
- [124] Pastorek, J., & Pastoreková, S. (2004). Cancer-related carbonic anhydrase isozymes and their inhibition. In *Carbonic anhydrase* (pp. 267-314). CRC Press.
- [125] Swietach, P., Vaughan-Jones, R. D., & Harris, A. L. (2007). Regulation of tumor pH and the role of carbonic anhydrase 9. *Cancer and Metastasis Reviews*, 26(2), 299-310.

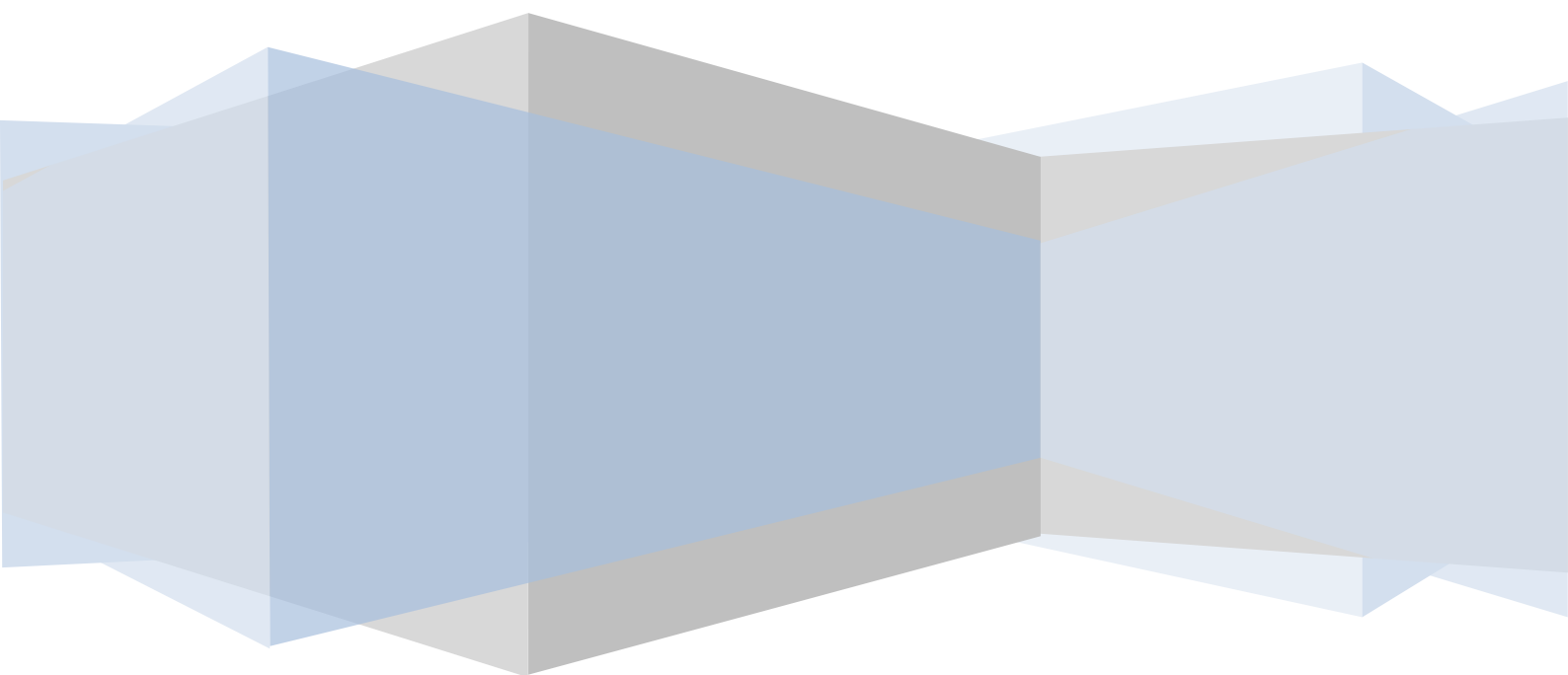
- [126] Swietach, P., Patiar, S., Supuran, C. T., Harris, A. L., & Vaughan-Jones, R. D. (2009). The role of carbonic anhydrase 9 in regulating extracellular and intracellular pH in three-dimensional tumor cell growths. *Journal of Biological Chemistry*, 284(30), 20299-20310.
- [127] Durdagi, S., Şentürk, M., Ekinci, D., Balaydın, H. T., Göksu, S., Küfrevioğlu, Ö. İ., ... & Supuran, C. T. (2011). Kinetic and docking studies of phenol-based inhibitors of carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII evidence a new binding mode within the enzyme active site. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(4), 1381-1389.
- [128] Supuran, C. T. (2008). Carbonic anhydrases-an overview. *Current pharmaceutical design*, 14(7), 603-614.
- [129] Supuran, C. T., Scozzafava, A., & Casini, A. (2003). Carbonic anhydrase inhibitors. *Medicinal research reviews*, 23(2), 146-189.
- [130] Casini, A., Winum, J. Y., Montero, J. L., Scozzafava, A., & Supuran, C. T. (2003). Carbonic anhydrase inhibitors: inhibition of cytosolic isozymes I and II with sulfamide derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 13(5), 837-840.
- [131] Kassamali, R., & Sica, D. A. (2011). Acetazolamide: a forgotten diuretic agent. *Cardiology in review*, 19(6), 276-278.
- [132] Winum, J. Y., Poulsen, S. A., & Supuran, C. T. (2009). Therapeutic applications of glycosidic carbonic anhydrase inhibitors. *Medicinal research reviews*, 29(3), 419-435.
- [133] Ferrer, S., Alzuet, G., & Borrás, J. (2004). Metal complexes of heterocyclic sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors. In *Carbonic Anhydrase* (pp. 195-220). CRC Press.
- [134] Banerjee, A. L., Eiler, D., Roy, B. C., Jia, X., Haldar, M. K., Mallik, S., & Srivastava, D. K. (2005). Spacer-based selectivity in the binding of “two-prong” ligands to recombinant human carbonic anhydrase I. *Biochemistry*, 44(9), 3211-3224.
- [135] Jude, K. M., Banerjee, A. L., Haldar, M. K., Manokaran, S., Roy, B., Mallik, S., ... & Christianson, D. W. (2006). Ultrahigh resolution crystal structures of human carbonic anhydrases I and II complexed with “two-prong” inhibitors reveal the molecular basis of high affinity. *Journal of the American Chemical Society*, 128(9), 3011-3018.
- [136] Salmon, A. J., Williams, M. L., Wu, Q. K., Morizzi, J., Gregg, D., Charman, S. A., ... & Poulsen, S. A. (2012). Metallocene-based inhibitors of cancer-associated carbonic anhydrase enzymes IX and XII. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(11), 5506-5517.
- [137] Salmon, A. J., Williams, M. L., Hofmann, A., & Poulsen, S. A. (2012). Protein crystal structures with ferrocene and ruthenocene-based enzyme inhibitors. *Chemical communications*, 48(17), 2328-2330.
- [138] Monnard, F. W., Heinisch, T., Nogueira, E. S., Schirmer, T., & Ward, T. R. (2011). Human carbonic anhydrase II as a host for piano-stool complexes bearing a sulfonamide anchor. *Chemical Communications*, 47(29), 8238-8240.
- [139] Can, D., Spingler, B., Schmutz, P., Mendes, F., Raposinho, P., Fernandes, C., ... & Alberto, R. (2012). [(Cp-R)M(CO)₃](M = Re or ^{99m}Tc) Arylsulfonamide, arylsulfamide, and arylsulfamate conjugates for selective targeting of human carbonic anhydrase IX. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(14), 3354-3357.
- [140] Nakai, M., Pan, J., Lin, K. S., Thompson, J. R., Nocentini, A., Supuran, C. T., ... & Storr, T. (2018). Evaluation of ^{99m}Tc-sulfonamide and sulfocoumarin derivatives for imaging carbonic anhydrase IX expression. *Journal of inorganic biochemistry*, 185, 63-70.
- [141] DeLano, W. L. (2002). The PyMOL molecular graphics system. <http://www.pymol.org>.
- [142] Hohenberg, P. (1964). P. Hohenberg and W. Kohn, Phys. Rev. 136, B864 (1964). *Phys. Rev.*, 136, B864.
- [143] Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical review*, 140(4A), A1133.

- [144] Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2), 785.
- [145] Perdew, J. P. (1986). Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Physical Review B*, 33(12), 8822.
- [146] Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2), 785.
- [147] Becke, A. D. (1993). A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. *The Journal of chemical physics*, 98(2), 1372-1377.
- [148] Zhao, Y., González-García, N., & Truhlar, D. G. (2005). Benchmark database of barrier heights for heavy atom transfer, nucleophilic substitution, association, and unimolecular reactions and its use to test theoretical methods. *The Journal of Physical Chemistry A*, 109(9), 2012-2018.
- [149] Hehre, W. J., Lathan, W. A., Ditchfield, R., Newton, M. D., & Pople, J. A. (1970). Gaussian 70. *Quantum Chemistry Program Exchange, Program*, (237).
- [150] Reed, A. E., Weinstock, R. B., & Weinhold, F. (1985). Natural population analysis. *The Journal of Chemical Physics*, 83(2), 735-746.
- [151] Reed, A. E., Curtiss, L. A., & Weinhold, F. (1988). Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chemical Reviews*, 88(6), 899-926.
- [152] Brady, E. D., Clark, D. L., Gordon, J. C., Hay, P. J., Keogh, D. W., Poli, R., ... & Watkin, J. G. (2003). Tris (bis (trimethylsilyl) amido) samarium: X-ray Structure and DFT Study. *Inorganic chemistry*, 42(21), 6682-6690.
- [153] Gunnarsson, O., & Lundqvist, B. I. (1976). Exchange and correlation in atoms, molecules, and solids by the spin-density-functional formalism. *Physical Review B*, 13(10), 4274.
- [154] Gunnarsson, O., & Lundqvist, B. I. (1977). Erratum: exchange and correlation in atoms, molecules, and solids by the spin-density-functional formalism. *Physical Review B*, 15(12), 6006.
- [155] Bauernschmitt, R., & Ahlrichs, R. (1996). Treatment of electronic excitations within the adiabatic approximation of time dependent density functional theory. *Chemical Physics Letters*, 256(4-5), 454-464.
- [156] Stratmann, R. E., Scuseria, G. E., & Frisch, M. J. (1998). An efficient implementation of time-dependent density-functional theory for the calculation of excitation energies of large molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 109(19), 8218-8224.
- [157] Casida, M. E., Jamorski, C., Casida, K. C., & Salahub, D. R. (1998). Molecular excitation energies to high-lying bound states from time-dependent density-functional response theory: Characterization and correction of the time-dependent local density approximation ionization threshold. *The Journal of chemical physics*, 108(11), 4439-4449.
- [158] Pun, C. D. (Ed.). (1995). *Recent advances in density functional methods* (Vol. 1). World Scientific.
- [159] Hirata, S., & Head-Gordon, M. (1999). Time-dependent density functional theory within the Tamm–Dancoff approximation. *Chemical Physics Letters*, 314(3-4), 291-299.
- [160] Parac, M., & Grimme, S. (2002). Comparison of multireference møller– plesset theory and time-dependent methods for the calculation of vertical excitation energies of molecules. *The Journal of Physical Chemistry A*, 106(29), 6844-6850.
- [161] Frisch, M. J. E. A., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Nakatsuji, H. (2009). Gaussian 09, revision a. 02, gaussian. Inc., Wallingford, CT, 200.
- [162] Bergner, A., Dolg, M., Küchle, W., Stoll, H., & Preuß, H. (1993). Ab initio energy-adjusted pseudopotentials for elements of groups 13–17. *Molecular Physics*, 80(6), 1431-1441.

- [163] Höllwarth, A., Böhme, M., Dapprich, S., Ehlers, A. W., Gobbi, A., Jonas, V., ... & Frenking, G. (1993). A set of d-polarization functions for pseudo-potential basis sets of the main group elements Al□ Bi and f-type polarization functions for Zn, Cd, Hg. *Chemical physics letters*, 208(3-4), 237-240.
- [164] Rosen, E. D., O'Donnell, A. L., & Koenig, R. J. (1991). Protein-protein interactions involving erBA superfamily receptors: through the TRAPdoor.
- [165] Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature reviews Drug discovery*, 3(11), 935.
- [166] Sousa, S. F., Fernandes, P. A., & Ramos, M. J. (2006). Protein–ligand docking: current status and future challenges. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 65(1), 15-26.
- [167] Warren, G. L., Andrews, C. W., Capelli, A. M., Clarke, B., LaLonde, J., Lambert, M. H., ... & Tedesco, G. (2006). A critical assessment of docking programs and scoring functions. *Journal of medicinal chemistry*, 49(20), 5912-5931.
- [168] Halperin, I., Ma, B., Wolfson, H., & Nussinov, R. (2002). Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 47(4), 409-443.
- [169] Fortuné, A. (2006). *Techniques de Modélisation Moléculaire appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance* (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- [170] Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., & Olson, A. J. (1998). Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of computational chemistry*, 19(14), 1639-1662.
- [171] Solis, F. J., & Wets, R. J. B. (1981). Minimization by random search techniques. *Mathematics of operations research*, 6(1), 19-30.
- [172] Moroy, G. (2005). *Etude structurale du domaine d'interaction du récepteur de l'élastine.: Approches biochimiques, biophysiques et bioinformatiques*. P 241 (Doctoral dissertation, Reims).
- [173] De Oliveira, E. B. (2009). *Simulations moléculaires appliquées à l'acétylation de flavonoïdes catalysée par des lipases: influence des structures de la lipase et du flavonoïde et sur la régiosélectivité de la bioconversion*. P 187 (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Lorraine).
- [174] Grosdidier, A. (2007). *Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives*. P 90 (Doctoral dissertation, PhD thesis, Université Joseph Fourier Grenoble 1, France).
- [175] Brut, M. (2009). *Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques: les modes statiques*. P 170 (Doctoral dissertation, Université Paul Sabatier-Toulouse III).

Chapitre II

Synthèses, caractérisations structurales et études théoriques des complexes de $Re(I)$ à base des ligands pyta



I. Introduction

Comme nous l'avons exposé au chapitre introductif, la réaction CuAAC est une réaction synthétique importante qui permet de combiner deux blocs de plus petite structure en une seule unité. Cette réaction est devenue un outil principal dans le développement de systèmes basés sur les complexes métalliques, notamment ceux du cœur *fac*-[M(CO)₃]⁺ (M = Re ou ^{99m}Tc). L'importance du motif pyridine-triazole (pyta) a attiré l'attention de plusieurs groupes de recherche, dont le groupe du laboratoire SPCMIB où nous avons réalisé notre synthèse, en préparant un grand nombre de la classe de ligands bidentes spécifiques du Re(I) ou ^{99m}Tc(I). Par ailleurs, le pharmacophore sulfonamide a été très largement utilisé dans la médecine nucléaire. Nous nous sommes focalisés dans notre projet sur le développement d'inhibiteurs à base de sulfonamides pour le ciblage sélectif des AC humain.

Concernant le système bidente, nous présenterons trois ligands organiques basés sur des structures pyta en incluant des dérivés arylsulfonamides substitués. Ces ligands se sont avérés être des outils très prometteurs pour la préparation de complexes de rhénium. La chimie du rhénium est également employée pour une potentielle utilisation en tant qu'inhibiteurs des enzymes d'AC humain.^[1-4] La synthèse et la caractérisation spectroscopique de ligands organiques et leurs complexes de rhénium, non-radioactifs, seront décrites tout au long de ce chapitre.

Les propriétés physico-chimiques d'un système sont définies par les électrons des atomes, et plus généralement par la densité électronique du système. Pour cela, il existe plusieurs outils permettant de naviguer dans cette densité en vue de déterminer les caractéristiques de différentes interactions présentes entre les atomes. Dans ce chapitre, nous avons utilisé la méthode DFT pour étudier l'influence du bras espaceur (-CH₂-)_n sur les complexes de rhénium au niveau de la géométrie et de la structure électronique. Nous jugeons utile de rapporter des données expérimentales des complexes synthétisés afin d'interpréter et de clarifier certaines données théoriques de ces complexes. Le calcul des données sur les états électroniques excités des molécules est important si nous voulons comprendre ce qui se passe au niveau microscopique. La TD-DFT est une généralisation du formalisme de la fonctionnelle de la densité. Cette généralisation offre une voie rigoureuse pour le calcul de spectres d'excitation électronique. Dans notre cas, la tâche principale des calculs de TD-DFT a été de déterminer et d'interpréter des spectres électroniques d'absorption.

II. Sulfonamides : activité pharmacologique et thérapeutique

Les études de relation structure-activité des composés soufrés ont permis de mettre en évidence l'importance de la chimie de soufre qui est devenue un sujet très étudié à l'heure actuelle. Parmi les composés qui contiennent le motif sulfonyl, on trouve les sulfonamides.^[5-8] L'introduction de sulfonamides en médecine clinique dans les années trente a marqué le début de la chimiothérapie. Ces composés représentent une classe considérable de médicaments et présentent un large spectre d'activité biologique.^[9-11] Ils sont fréquemment employés en tant qu'agents diurétiques et hypoglycémiques,^[12] inhibiteurs d'anhydres carbonique,^[13] agents anti-bactériens,^[14] anti-thyroïdes,^[15] anti-tumoraux^[16] et anti-cancéreux.^[17,18] D'autres activités aux dérivés sulfonamides sont également à signaler comme des agents herbicides^[19] et antifongiques pour leurs potentielles applications agricoles.^[20]

Selon leur mode d'action, ils sont regroupés en plusieurs classes de médicaments utilisés en clinique. On peut citer : l'Acétazolamide AAZ^[21] (29) (antiglaucome systématique un inhibiteur d'AC), le Dorzolamide DZA^[22] (30) (anti-glaucome locale), Célécoxib (31)^[23] (anti-inflammatoire), le Sildénafil (32)^[24] (anti-impotence), le Zonisamide (33)^[25] (antiépileptique), l'Indisulma (34)^[26] (anti-cancéreux), le Bendrofluméthiazide (35)^[27] (pour traiter l'hypertension artérielle), le Tolbutamide (36)^[28] (antidiabétique), le Furosemide (37),^[29] le Torsemide (diurétique), l'Amprenavir (38)^[26] (anti-VIH) (schéma 21).

La méthazolamide (39) et la dichlorphénamide (40) sont aussi connus pour leur activité inhibitrice des anhydres carboniques. Les anhydres carboniques sont présentes dans tous les organismes vivants ainsi que dans toutes nos cellules ; ce sont des enzymes responsables de la conversion réversible du dioxyde de carbone (CO₂) en ions bicarbonates. Chez l'homme, une telle réaction participe, entre autres, à la régulation du pH intracellulaire et au transport/élimination du CO₂ présent dans l'organisme (voir la troisième section du premier chapitre).^[30,31] Ces molécules sont utilisées dans la médecine actuelle pour :

- Leurs propriétés diurétiques ;
- Traiter les glaucomes chroniques ;
- Réduire les épilepsies rebelles et certaines paralysies périodiques ;
- Prévenir le mal des montagnes.

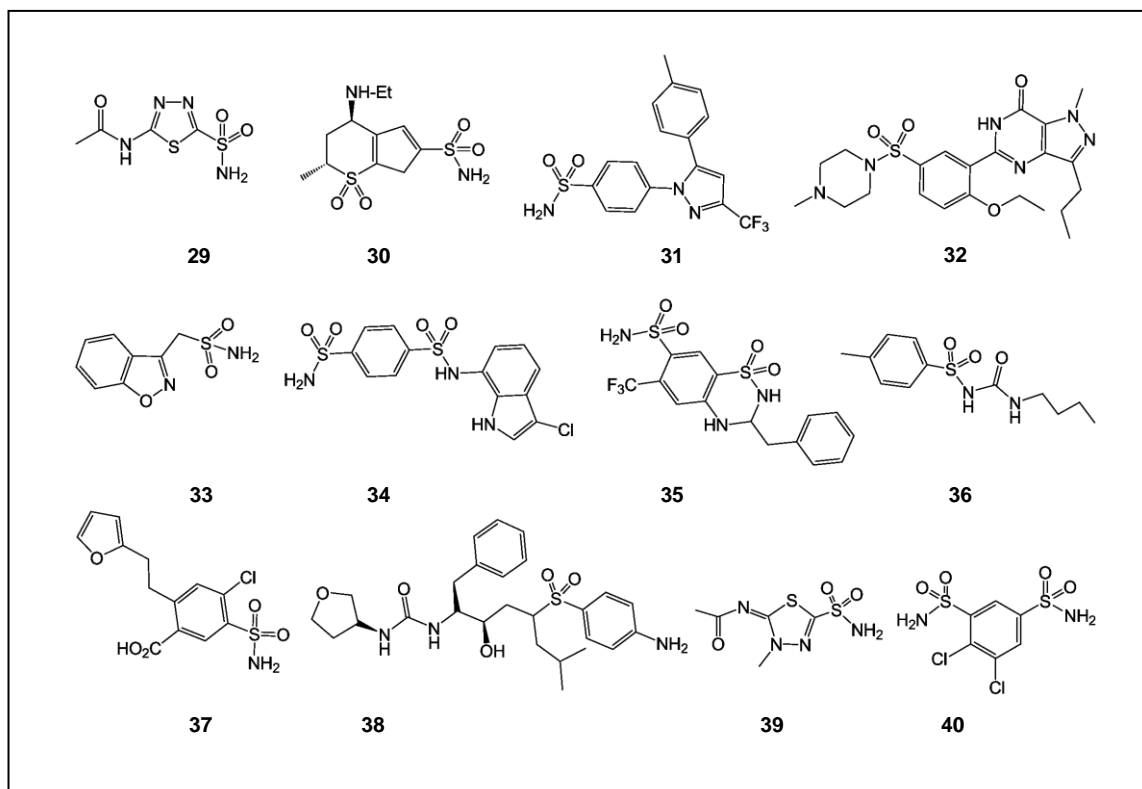


Schéma 21: Structures des composés pharmaceutiques contenant le motif sulfonamide.

III. Synthèses et caractérisations structurales

III.1. Stratégie de synthèse des molécules

La stratégie de synthèse adoptée est similaire à celle développée par Obata *et coll* en 2008.^[32] Elle consiste à réaliser la synthèse en trois étapes essentielles, comme le montre le schéma ci-dessous (schéma 22). Il s'agit de synthétiser respectivement : (i) Des blocs azotures via substitution de dérivés arylsulfonamides par l'azoture de sodium. (ii) Appliquer l'approche « Click-to-Chelate » (voir le 1^{er} chapitre) en réalisant la cycloaddition 1,3-dipolaire de composés azotures sur l'éthynylpyridine commercial par CuAAC. (iii) La complexation d'un ligand pyta sur un précurseur commercial de chlorure de rhénium(I)pentacarbonyle.

Chaque intermédiaire a été caractérisé par RMN (¹H, ¹³C, avec attribution des signaux), spectrométrie de masse, spectroscopie infra-rouge et point de fusion. Les détails des résultats expérimentaux et des spectres se trouveront dans la partie expérimentale du 4^{ème} chapitre et dans l'annexe.

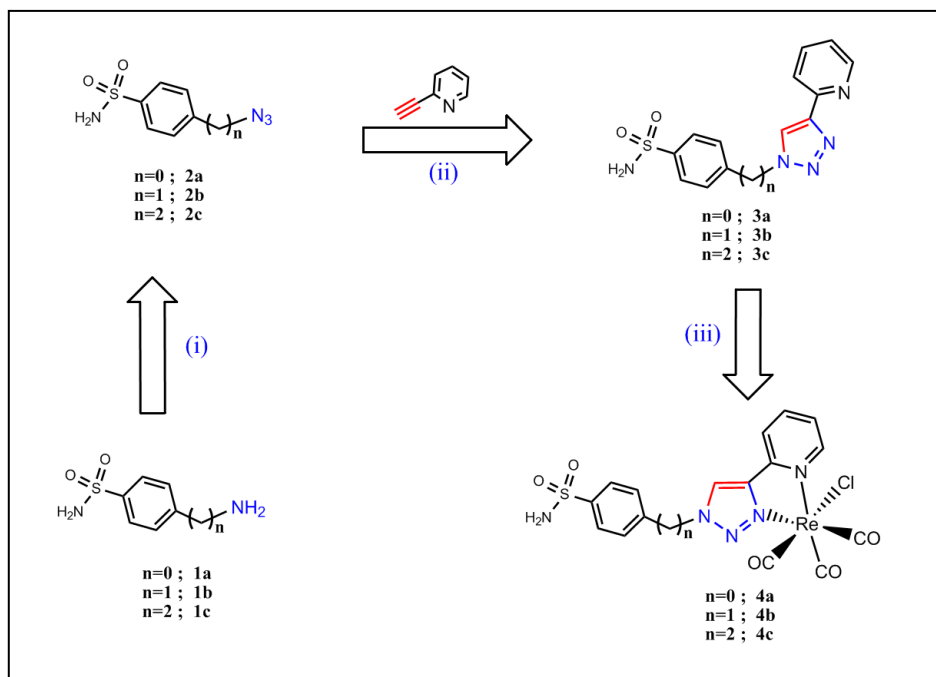


Schéma 22: Schéma de synthèse des complexes $[Re(CO)_3(L)Cl]$ ($L=3a-c$) ($4a-c$).

III.2. Etape (i) : Synthèse des azotures (**2a-c**)

Le premier objectif était de refaire la synthèse d'une série d'azotures (**2a-c**) possédant des groupements sulfonamide substitués. Nous avons donc dû les synthétiser à partir des dérivés arylsulfonamides suivant les protocoles de la littérature.^[33]

La synthèse d'un composé **2a** (4-azidobenzènesulfonamide) a été réalisée essentiellement en deux étapes (schéma 23). La première consiste à faire une diazotation de sulfanilamide (**1a**) par du nitrite de sodium à zéro degré, ce qui conduit à des intermédiaires de diazonium (**1**). La seconde est l'étape d'azidation, traitée par la solution de NaN_3 , permettant d'avoir le bloc azoture (**2a**) qui servira pour la préparation du ligand pyta.

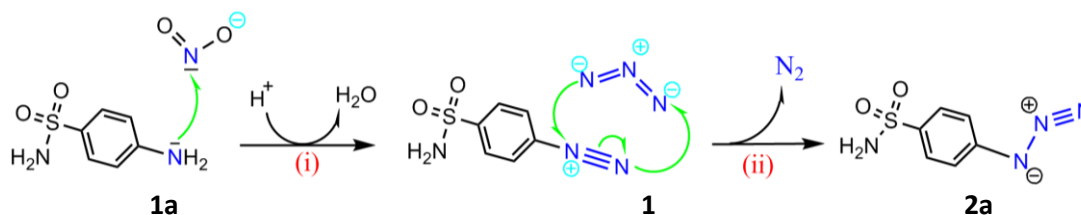


Schéma 23: Synthèse de 4-azidobenzènesulfonamide (**2a**). Conditions : (i) $NaNO_2/H_2O$, $HCl:THF:DMF$ (1:1:1), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 25 min ; (ii) NaN_3/H_2O , $0-25\text{ }^\circ\text{C}$, pendant la nuit.

On utilise un seul protocole (schéma 24 et 25) afin d'avoir les deux autres composés azido dérivés **2b** {4-(Azidométhyl)-benzenesulfonamide} et **2c** {4-(2-Azidoéthyl) benzenesulfonamide}. La synthèse a été faite en deux étapes : la première étape consiste à additionner goutte-à-goutte l'anhydride triflique (Tf₂O) à une solution de NaN₃ pour donner l'intermédiaire azoture de triflyle selon la réaction indiquée dans le schéma 24.

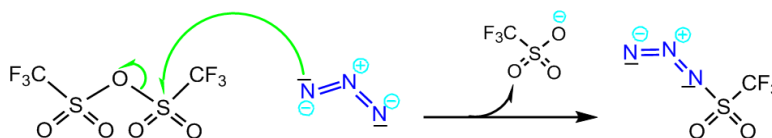


Schéma 24: Synthèse de l'intermédiaire azoture de triflyle.

Conditions : H₂O, Cl₂CH₂, 0°C, 1 heure

Après une heure d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel a été ajouté à une solution de **1b/1c** {4-(2-aminométhyl)benzenesulfonamide / 4-(2-aminoéthyl)benzenesulfonamide}. Cette étape consiste à substituer le groupe triflyle par le dérivé arylsulfonamide pour avoir les blocs souhaités d'azotures (**2b** et **2c**) (schéma 25). Alors, il a été constaté que les données analytiques de **2a-c** que nous obtenons sont en accord avec celles de la littérature.^[33] Cette étape a été réalisée avec des rendements (84 à 93%) conformes à ceux déjà publiés.^[33]

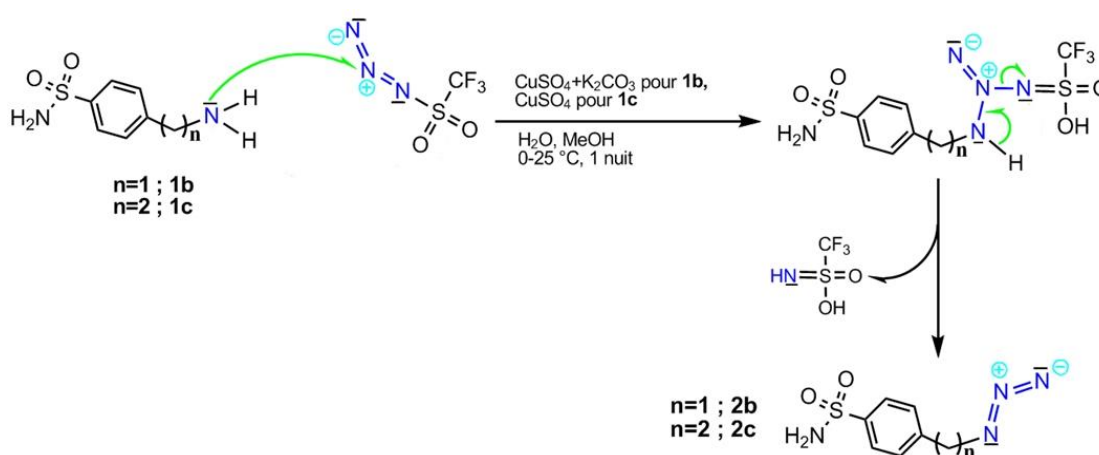


Schéma 25: Synthèse des azotures **2b** et **2c**.

III.3. Etape (ii) : Synthèses des ligands hétérocycliques à motif « pyta » (**3a-c**)

Des dérivés 2-pyridyl-1,2,3-triazole mono-fonctionnalisés contenant des pharmaco-phores arylsulfonamides substitués (**3a-c**) ont été synthétisés suivant la procédure générale 'A' (voir le 4^{ème} chapitre) comme l'indique le schéma 26.

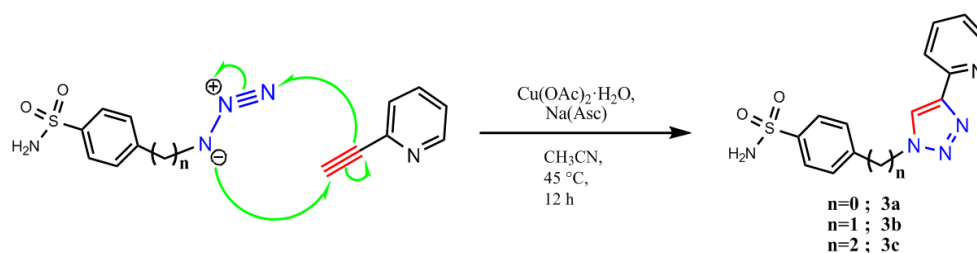


Schéma 26: Synthèse des ligands pyta 3a-c.

Cette réaction se fait entre l'éthylnylpyridine commercial et un azoture préalablement synthétisé (**2a-c**). La réaction Click se fait dans les conditions standards de la réaction CuAAC mise au point par Sharpless (voir le détail de CuAAC dans le 1^{er} chapitre), c'est-à-dire dans un solvant acétonitrile, à température de 45 °C, avec un catalyseur à base de cuivre préparé *in situ* par réduction du Cu(II) en Cu(I) par l'ascorbate de sodium. Comme prévu, le rendement de la réaction fut élevé, puisque on a obtenu un résultat de 61-74% pour les meilleurs essais, et aucun produit secondaire n'a été détecté par RMN (la conversion fut totale).

Les ligands **3a-c** sont stables dans l'air, qu'ils soient sous forme solide ou en solution. Ces derniers ont été parfaitement caractérisés par RMN ¹H, ¹³C, spectrométrie de masse, spectroscopie infrarouge et point de fusion, incluant la cristallographie aux rayons X. Les détails des résultats de ces analyses se trouvent dans la partie expérimentale et dans l'annexe.

Dans tous les ligands, les spectres RMN ¹H montrent l'apparition d'un nouveau pic de triazole dans le déplacement chimique vers les champs faibles (9.46 ppm pour **3a**, 8.73 ppm pour **3b**, et 8.61 ppm pour **3c**) (tableau 4).

III.4. Etape (iii) : Préparation des complexes de Re(I) triscarbonyle (**4a-c**)

Cette étape a pour objet la synthèse des complexes de Re(I) triscarbonyle à partir des ligands pyta (**3a-c**) précédemment synthétisés. Il existe dans la littérature de nombreux exemples de complexes du rhénium coordonnés par des ligands bi-fonctionnels à motifs pyta.^[34-44]

Tous les complexes ont été obtenus suivant la réaction ci-dessous (schéma 27). Un équivalent de ligand pyta (**3a-c**) réagit avec un excès de précurseur métallique $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}]$ à une température de 65 °C dans le méthanol conduit à des complexes de degré I $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{L})\text{Cl}]$ (L : **3a-c**) (**4a-c**).

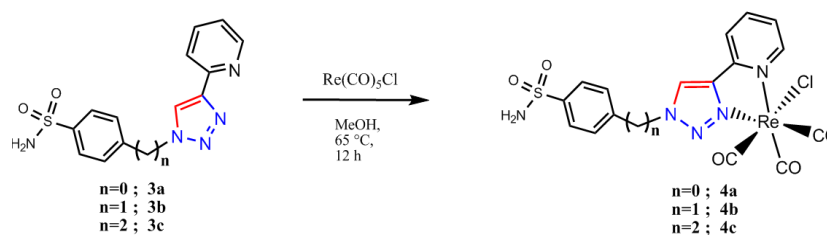


Schéma 27: Synthèse de complexes $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{L})\text{Cl}]$ (L=**3a-3c**) (**4a-4c**).

Au cours de la réaction, deux groupes carbonyle ont été substitués par les deux centres donneurs, N-triazole et N-pyridine, de ligand pyta (**3a-c**). Le mécanisme de formation proposé a été décrit lors de travaux antérieurs.^[42]

Les complexes de Re(I) triscarbonyle **4a-c** souhaités sont isolés par précipitation et obtenus avec des bons rendements (68% pour **4a**, 66% pour **4b**, et 79% pour **4c**). Les complexes de Re(I) triscarbonyle ont également été caractérisés par RMN ^1H , ^{13}C , spectrométrie de masse, spectroscopie infrarouge et point de fusion, y compris la diffraction des rayons X. Les détails des résultats de ces analyses se trouvent dans la partie expérimentale et dans l'annexe.

III.5. Caractérisations structurales

Tous les ligands organiques bi-fonctionnels et leurs complexes organométalliques correspondants ont été synthétisés et caractérisés par les techniques d'analyses usuelles telles que la RMN, FT-IR, la spectrométrie de Masse, HRMS et par la diffraction des rayons X. La combinaison des résultats de toutes ces techniques a permis de constituer une étude structurale complète des ligands et leurs complexes de rhénium obtenus.

III.5.1. Caractérisation par Spectrométrie de Masse (SM)

Les spectres de masse obtenus par ESI (Electrospray ionization) positif ont généré les pics des composés **4a-c** ionisés avec des adduits de sodium $[M+Na]^+$. La figure 14 montre en exemple le spectre de masse expérimental et théorique du complexe **4a**. De manière générale, les profils isotopiques (présence d'un signal correspondant au ^{185}Re et d'un second correspondant au ^{187}Re) sont en accord avec les profils théoriques démontrant que nos complexes avaient un ratio métal-ligand de 1:1.

Enfin, l'analyse de spectrométrie de masse ESI-ToF haute résolution a été effectuée sur tous les complexes, ce qui nous a permis d'obtenir les masses exactes des adduits $[M+Na]^+$ auxquels on s'attendait.

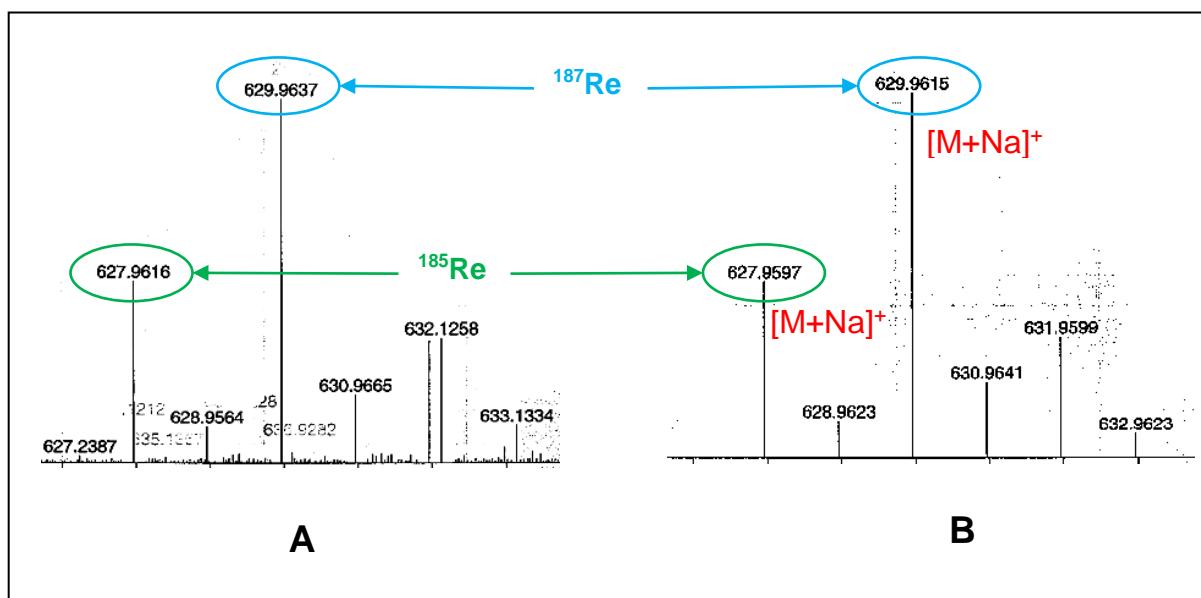


Figure 14: Spectre de masse ESI (mode positif) expérimental (A) et théorique (B) du complexe **4a**.

III.5.2. Caractérisation par spectroscopie Infrarouge (IR)

Une autre caractérisation se fait par spectroscopie infrarouge. Les modes vibrationnels caractéristiques des groupes carbonyles (pour tous les complexes) appariassent sous forme de bandes intenses dans la région 2029-1894 cm^{-1} . Le plus intéressant, réside dans le fait que récemment Sarkar *et Coll.*,^[45] ont rapporté que la valeur moyenne des fréquences des CO a fourni des informations sur la force globale du ligand donneur (pince chélatante) (figure 15).

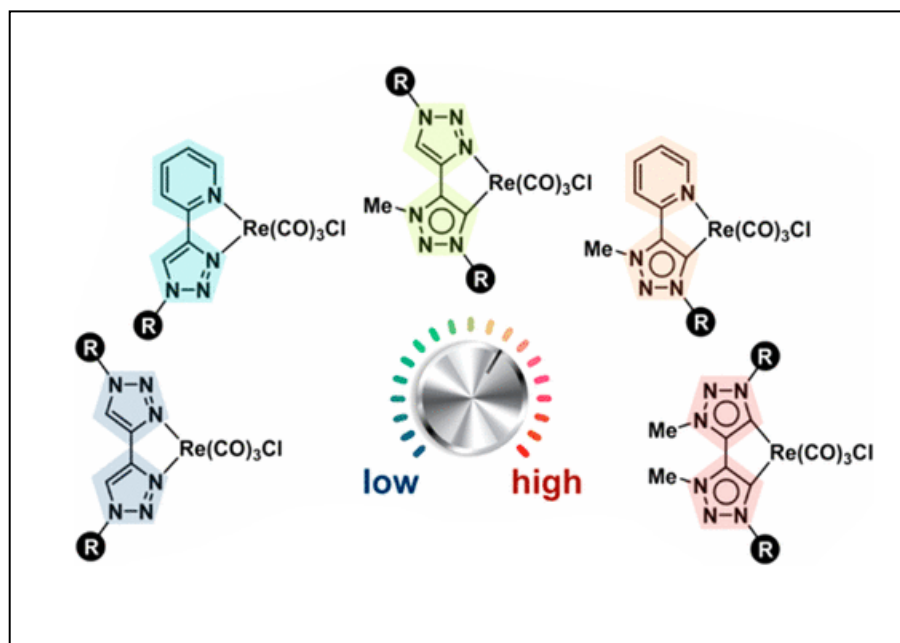


Figure 15: Force globale du ligand donneur.^[45]

Dans notre cas, les trois complexes ont présenté une valeur moyenne de 1950 cm^{-1} . Cette valeur étant en accord avec les valeurs obtenues pour d'autres ligands incorporant la pince "pyta" et indiquant une force globale du donneur similaire à celle des ligands "bpy".^[45] A titre d'exemple, la figure 16 montre une comparaison entre deux spectres expérimentaux, celui du complexe **4a** et de son ligand libre **3a**, en accordant une attention particulière sur les bandes de vibration d'élongation des groupements carbonyle avant et après complexation. Ces bandes caractéristiques sont en accord avec la présence des ligands carbonyle en position faciale dans le cœur $\text{fac-}[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$, ces dernières n'étaient pas visibles dans le spectre infrarouge d'un ligand libre (**3a**).

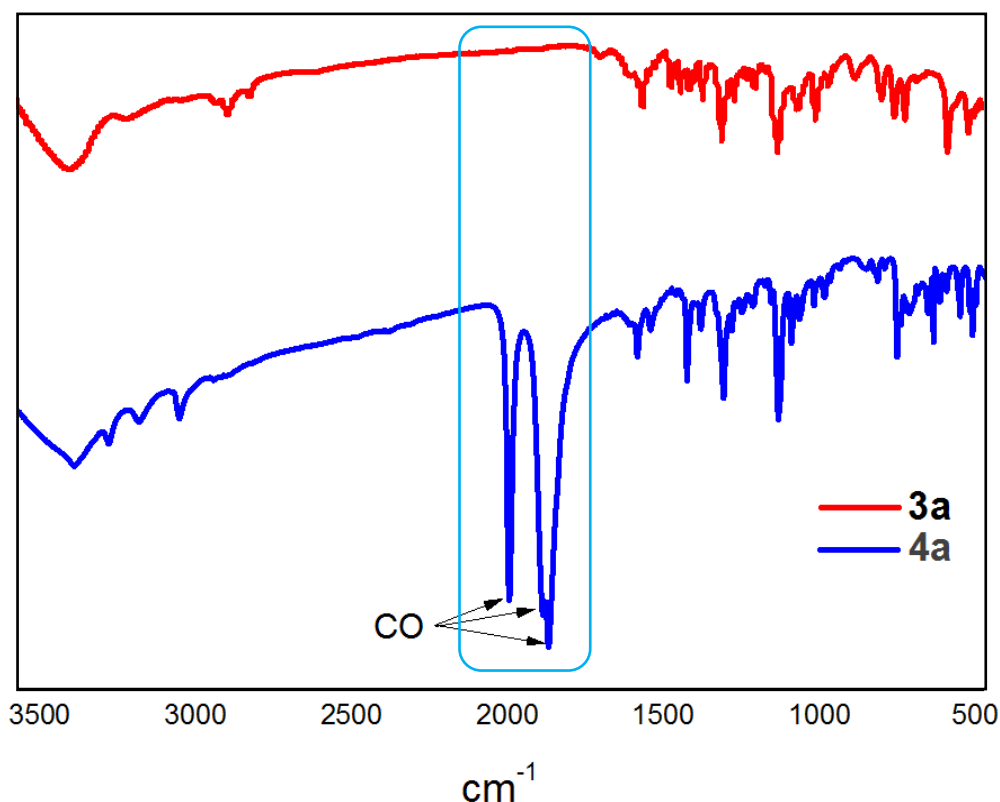


Figure 16: Comparaison entre le spectre IR expérimental d'un ligand (**3a**) et son complexe de Re(I) correspondant (**4a**).

III.5.3. Caractérisation par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Des caractérisations par spectroscopie RMN ont donc pu être réalisées (tableau 4). La complexation d'un ligand "pyta" par du rhénium(I) entraîne plusieurs modifications importantes des signaux visibles en RMN ^1H :

- i) On peut remarquer dans les trois cas de complexes un déplacement chimique significatif, du signal du proton du cycle triazole (10.08 ppm pour **4a**, 9.31 ppm pour **4b**, et 9.22 ppm pour **4c**) vers la région du champ faible (variation de 0.58 à 0.62 ppm). La perturbation de la densité électronique, engendrée par la complexation du rhénium, a sûrement influencé le signal du proton triazolique.
- ii) Le même phénomène a été observé pour les protons des cycles aromatiques, mais avec des décalages très négligeables par rapport à ceux des ligands libres. Cela confirme la nature dépendante de la fonction benzènesulfonamide. En fait, ce léger déblindage est

directement liée à la distance entre la sphère de coordination $fac\text{-[Re(CO)}_3\text{]}^+$ et le cycle aromatique.

Dans les spectres RMN ^{13}C , les signaux caractéristiques des trois liaisons carbonyle pour les trois complexes apparaissent dans la région de champ faible, entre 197 et 189 ppm. Ces valeurs sont cohérentes avec celles rapportées dans la littérature pour des systèmes similaires.^[34-44]

Tableau 4: Comparaison entre les valeurs (en ppm) des spectres RMN ^1H et ^{13}C (DMSO, 300 MHz) pour des ligands **3a-c** et de leurs complexes **4a-c** montrant l'effet de la complexation sur les signaux.

	Cycles aromatiques (CH_{Ar})				Triazoles (CH_{ta})		Groupes carbonyles ($\text{C} \equiv \text{O}$)		
	RMN ^1H		RMN ^{13}C		RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^{13}C		
3a	8.04	8.26	120.5	127.5	9.46	121.6			
3b	7.53	7.83	126.2	128.4	8.73	123.1			
3c	7.41	7.72	125.7	129.2	8.61	123.0			
4a	8.14	8.25	121.4	127.8	10.08	124.6	189.4	196.5	197.4
4b	7.68	7.90	126.4	129.2	9.31	126.2	189.5	196.7	197.5
4c	7.45	7.74	125.9	129.4	9.22	122.6	189.5	196.8	197.7

III.5.4. Caractérisation par Diffraction des Rayons X (DRX)

III.5.4.1. Ligands pyta (3a-c)

Les cristaux des ligands pyta **3a** et **3b** ont été obtenus par cristallisation lente dans le méthanol, tandis que le ligand **3c** est obtenu par recristallisation dans l'acétonitrile, respectivement (figure 17). Les données cristallographiques des ligands **3a-c** sont mentionnées dans l'annexe (tableau S1). Les principaux paramètres (longueurs et angles de liaison) des structures cristallines pour les trois ligands **3a-c** sont accessibles dans le tableau 5.

Comme attendu, les longueurs des liaisons de l'hétérocycle pyta sont similaires entre elles et de grandeurs analogues à celles rapportées dans la littérature.^[44,46-48] Dans cet ordre d'idée, le motif hétérocyclique « 2-pyridyl-1,2,3-triazole » (ou pyta) présente une configuration *trans* classique^[44,46-48] avec des répulsions électroniques minimales entre les deux atomes d'azote N(1) et N(2). Tandis qu'un caractère azo du noyau triazole est confirmé par la distance de la liaison N(2)=N(3) qui est plus courte que celle des liaisons adjacentes N(3)-N(4) et C(6)-N(2) {1.314(3) Å vs. 1.357(3) Å et 1.366(4) Å pour **3a** ; 1.3133(19) Å vs. 1.3432(18) Å et 1.363(2) Å pour **3b** ; 1.316(3) Å vs. 1.344(3) Å et 1.362(3) Å pour **3c**}.

La structure cristalline du ligand **3a** présente un angle dièdre exceptionnel entre la pyridine et l'entité triazolyle : 33,3(1)° et 27,9(1)° pour les deux molécules de l'unité asymétrique. Les valeurs de cet angle dièdre sont les plus grandes valeurs observées pour un motif pyta par rapport aux valeurs précédemment rapportées (gamme de 01,56° à 15°).^[32,46-48] Par contre, on voit dans le cas de **3b** une excellente coplanarité (contrairement au ligand **3a**) entre les deux systèmes hétérocycliques (pyridyle et triazolyle) avec une petite déviation (08.1°) entre les deux plans de pyridine et de triazole. À son tour, l'une des deux molécules de l'unité asymétrique de ligand **3a** expose une géométrie plane entre la fonction triazolyle et le phényle de la moitié benzènesulfonamide (valeur d'angle dièdre de 3,2(1)° vs 30,3(2)° pour la deuxième molécule de l'unité asymétrique) (voir l'unité asymétrique du ligand **3a** sur l'annexe, page 167). Généralement, dans la squelette pyta portant un groupement phényle directement relié au noyau triazole, l'angle du dièdre entre le noyau de pyridyle et de triazole (valeur de l'angle du dièdre: environ 20-30°) est plus court que celui entre le noyau triazole et le phényle.^[32,46] Le réseau des interactions hydrogènes intermoléculaires, telle que N(5)–H(5)•••N(1) et les interactions π – π pourraient expliquer ces caractéristiques structurales inhabituelle pour le ligand **3a** (tableaux 6 et 7).

Contrairement aux atomes d'azote N(1)/N(2) des ligands **3a/3c** qui présentent une anti-configuration classique, le ligand **3b** a permis de voir une configuration *cis* adoptée par les deux atomes d'azotes N(1)/N(2), comme illustré dans la figure 18. Cette configuration forme une géométrie inouïe différente de celles précédemment rapportées pour des fragments chélatants apparentés.^[32,34-44,46-48] Une contribution de liaisons hydrogène intermoléculaires a été introduite pour stabiliser cette configuration inattendue. La structure cristalline du ligand **3b** montre deux types d'interactions de liaison hydrogène (figure 18 et tableau 6) : des interactions de liaison hydrogène intermoléculaires plus fortes du type N–H...N [2.16(2) Å] entre le proton N(5)–H(5b) du groupement sulfonamide et l'atome N(1) de la molécule adjacente, ainsi que C–H...O [2.50 Å] entre le proton C(7)–H(7) du cycle 1,2,3-triazolylole et l'atome O(1) de la molécule voisine. Des interactions π - π ont également été détectées dans la structure cristalline pour **3b** (tableau 7).

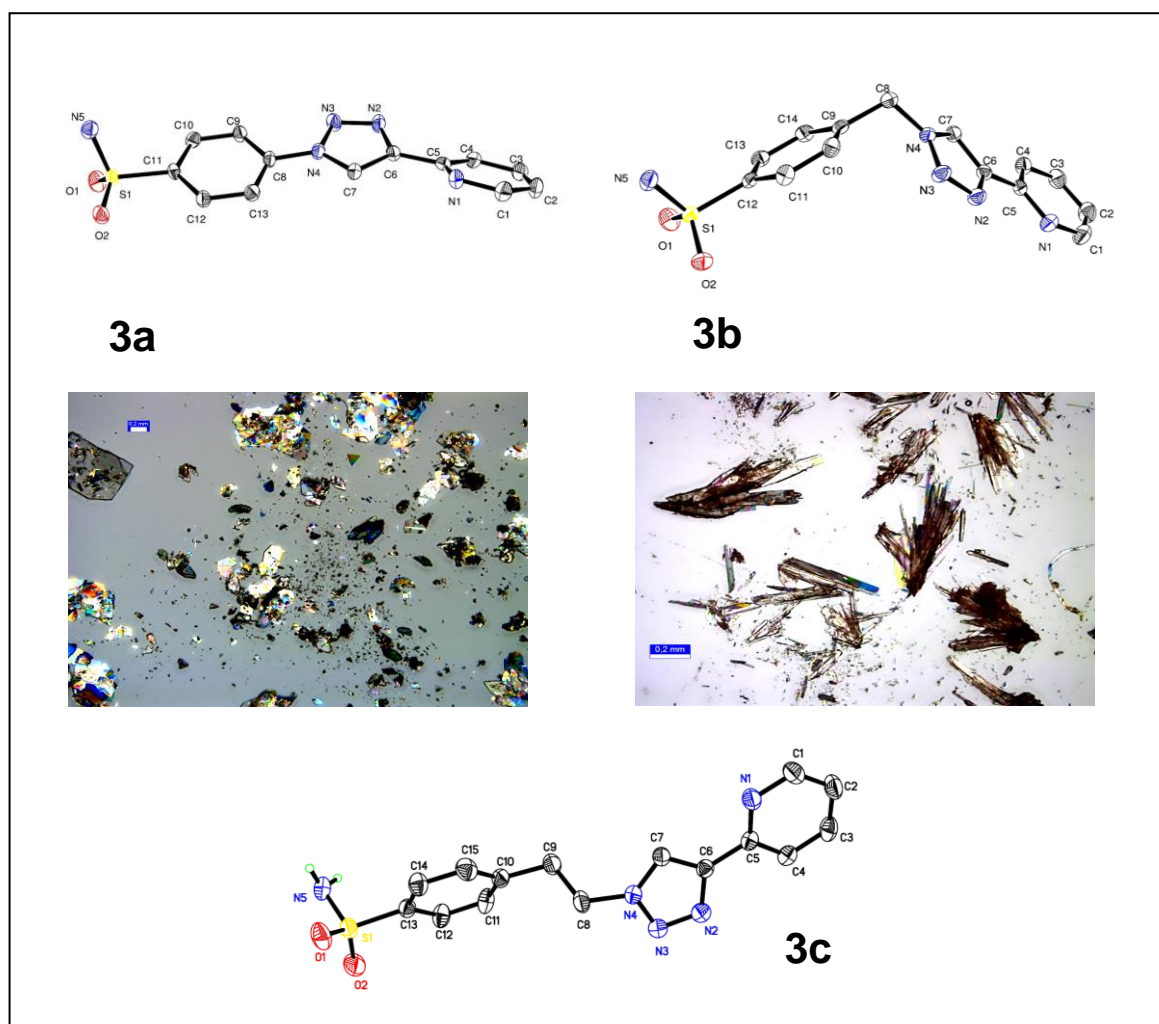


Figure 17: ORTEP des structures cristallines pour les trois ligands organiques **3a-c** (avec des images d'un microscope électronique polarisé)

Tableau 5: Les principaux paramètres géométriques expérimentaux des ligands organiques.

	3a	3b	3b
Longueurs de liaisons [Å]			
N(2)-N(3)	1.314(3)	1.3133(19)	1.316(3)
N(3)-N(4)	1.357(3)	1.3432(18)	1.344(3)
N(4)-C(7)	1.349(4)	1.343(2)	1.334(3)
N(2)-C(6)	1.366(4)	1.363(2)	1.362(3)
C(6)-C(7)	1.364(4)	1.376(2)	1.366(3)
C(8)-N(4)	1.429(4)	1.467(2)	1.468(3)
C(6)-C(5)	1.469(4)	1.467(2)	1.466(3)
Angles [°]			
C(6)-N(2)-N(3)	109.4(2)	108.68(13)	108.69(19)
N(2)-N(3)-N(4)	106.5(2)	107.35(13)	107.17(19)
N(3)-N(4)-C(7)	110.9(2)	111.15(13)	110.79(19)
N(3)-N(4)-C(8)	120.3(2)	119.61(13)	120.1(2)
N(2)-C(6)-C(5)	122.7(3)	121.73(14)	123.1(2)
C(6)-C(5)-N(1)	115.4(3)	116.37(14)	115.2(2)
C(9)-C(8)-N(4)	119.0(3)	110.72(12)	111.3(2)
C(4)-C(5)-C(6)	121.1(3)	121.20(14)	122.1(2)

Tableau 6: Liaisons hydrogène pour les ligands **3a-c**.

	Donneur—H...Accepteur	D—H [Å]	H...A [Å]	D...A [Å]	D—H...A [°]
3a	C(10)-H(10)...O(2)#1	0.95	2.60	3.267(4)	127.4
	N(10)-H(10A)...N(2)#4	0.90(3)	2.11(3)	3.009(4)	173(3)
	N(10)-H(10B)...N(1)	0.87(4)	2.11(4)	2.956(4)	167(3)
	N(5)-H(5B)...N(6)	0.82(4)	2.18(4)	2.971(4)	162(3)
	N(5)-H(5A)...N(7)#4	0.89(4)	2.15(4)	3.047(4)	178(3)
	C(3)-H(3)...O(4)#5	0.95	2.42	3.222(4)	142.0
	C(16)-H(16)...O(1)#6	0.95	2.40	3.233(4)	146.0
3b	C(4)-H(4)...O(1)#1	0.95	2.49	3.376(2)	154.9
	C(7)-H(7)...O(1)#1	0.95	2.50	3.260(2)	137.5
	C(8)-H(8B)...N(2)#2	0.99	2.53	3.413(2)	149.1
	N(5)-H(5B)...N(1)#3	0.89(2)	2.16(2)	2.939(2)	145.7(18)
	N(5)-H(5A)...O(2)#2	0.83(2)	2.42(2)	3.196(2)	156(2)
3c	N(5)-H(5a)...O(4)	0.83(3)	2.07(3)	2.885(3)	171(3)
	N(5)-H(5b)...N(6)#1	0.87(3)	2.17(3)	3.037(3)	170(3)
	N(10)-H(10a)...O(3)#2	0.79(3)	2.29(3)	2.871(3)	131(3)
	N(10)-H(10b)...O(1)#3	0.85(3)	2.17(3)	2.977(4)	158(3)

Codes de symétrie: (**3a**) #1 $x-1, y, z$, #2 $-x+1, -y+1, -z+1$, #3 $x-1, y-1, z$; #4 $x+1, y, z$; #5 $-x, -y+1, -z+2$; #6 $-x, -y+1, -z+1$; (**3b**) #1 $-x+1, -y+1, -z+1$; #2 $x, -y+3/2, z+1/2$; #3 $-x+1, y-1/2, -z+3/2$; (**3c**) #1 $-x+1, -y+1, -z+1$, #2 $-x+1/2, y+1/2, z$, #3 $-x+1/2, y-1/2, z$.

Tableau 7: Interactions π - π pour **3a**, **3b**, **4a** et **4b**.

	Cg(I)	Cg(J)	Distance	Distance	β [°]
			Cg(I)⋯Cg(J) [Å]	interréticulaire [Å]	
3a	Cg(1)	Cg(5)	3.844(1)	3.463	25.7
	Cg(2)	Cg(2)#1	3.761(1)	3.376	26.3
	Cg(3)	Cg(5)#2	3.775(1)	3.435	24.5
	Cg(4)	Cg(4)#3	3.679(1)	3.410	22.1
3b	Cg(1)	Cg(2)#1	3.627(1)	3.419	19.5
4a	Cg(1)	Cg(1)#1	3.752(2)	3.364	26.3
	Cg(2)	Cg(2)#1	3.676(2)	3.252	27.8
	Cg(2)	Cg(2)#2	3.833(2)	3.275	31.3
	Cg(3)	Cg(3)#1	3.606(2)	3.270	24.9
	Cg(3)	Cg(3)#3	3.964(2)	3.316	33.2
4b	Cg(1)	Cg(1)#1	3.758(2)	3.586	17.4

Cg1, Cg2, Cg3, Cg4 et Cg5 sont les centroïdes des cycles N2-N4/C7/C6, N1/C1-C5, C8-C13, N6/C14-C18 et C21-C26, respectivement. β est l'angle entre le vecteur Cg(I)→Cg(J) et l'origine du plan I. Codes de symétrie: (**3a**) #1 $-x, -y+1, -z+2$; #2 $x, y+1, z$; #3 $-x, -y, -z+1$; (**3b**) #1 $x, -y+3/2, z+1/2$; (**4a**) #1 $2-x, y, 1/2-z$; #2 $2-x, 2-y, -z$; #3 $2-x, 1-y, -z$; (**4b**) #1 $2-x, 1-y, 1-z$.

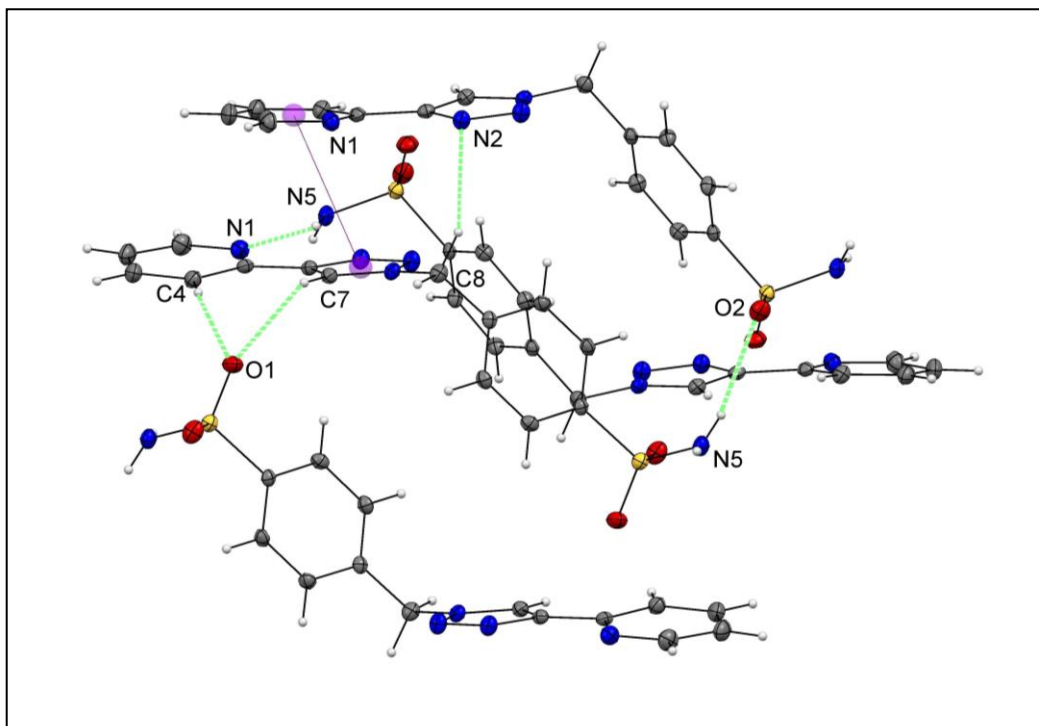


Figure 18: Configuration « cis » inouïe de l'unité 2-pyridyl-1,2,3-triazole du ligand **3b**; vue partielle d'un empilement cristallin de **3b** avec des liaisons hydrogènes intermoléculaires C-H⋯O et N-H⋯N (les liaisons hydrogènes sont colorées en vert). Les sphères violettes représentent les centroïdes des cycles impliqués dans les interactions π - π .

III.5.4.2. Complexes de rhénium $[Re(CO)_3(L)Cl]$ ($L=3a-c$) (**4a-c**)

Les cristaux des complexes $[Re(CO)_3(L)Cl]$ ($L=3a-c$) (**4a-c**) ont été obtenus par évaporation lente dans des solutions méthanoliques (figure 19). Les données cristallographiques des complexes **4a-c** sont mentionnées dans l'annexe (tableau S2). Comme suggéré par les données spectroscopiques, chaque atome de rhénium présente une géométrie de coordination octaédrique distordue avec une orientation dite « faciale » des trois carbonyles. Les trois autres positions sont occupées par un ion du chlore et deux atomes d'azotes N(1)/N(2) provenant de la pince pyta.

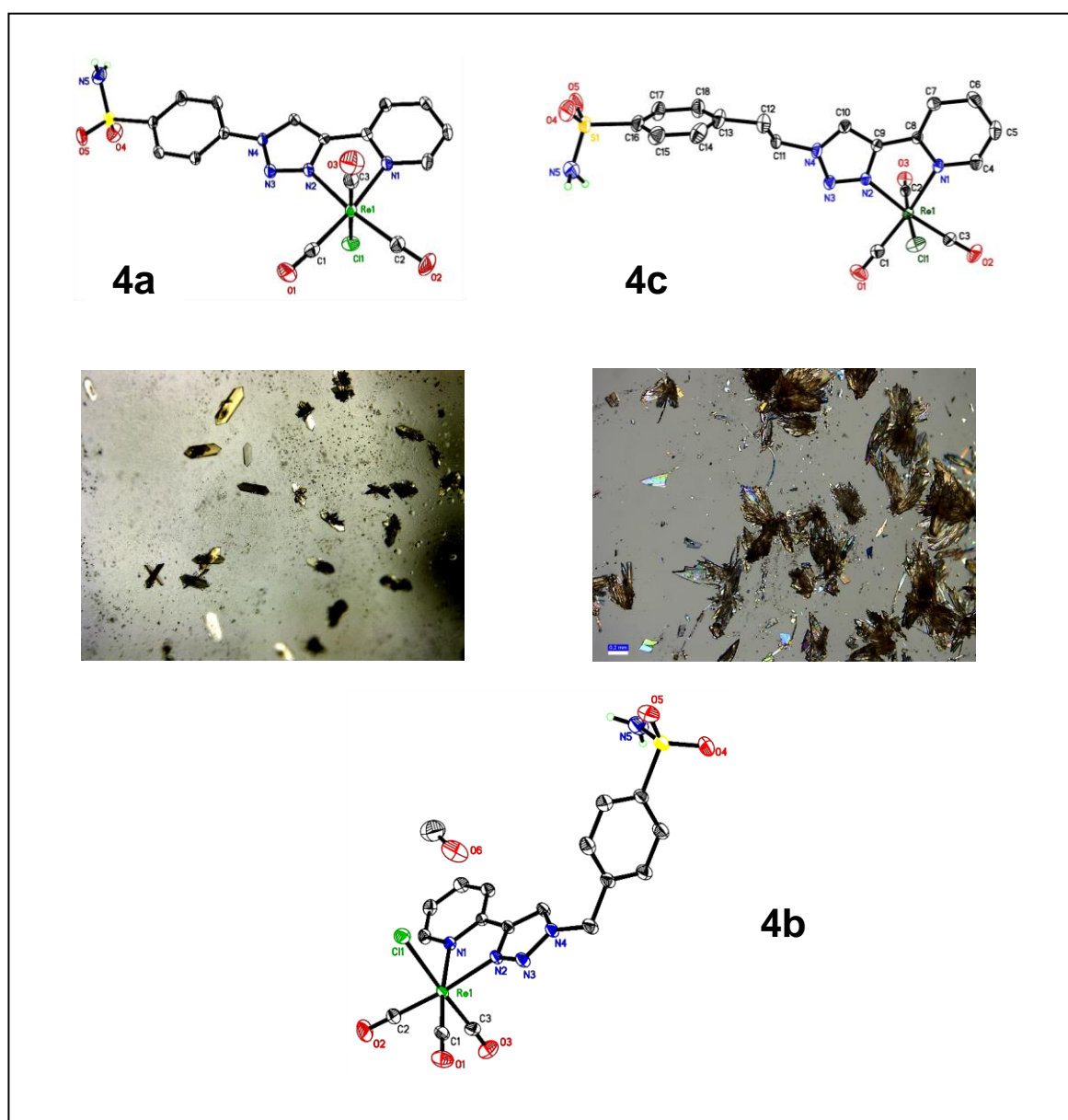


Figure 19: ORTEP des structures cristallines des complexes $[Re(CO)_3(L)Cl]$ ($L=3a-c$) (**4a-c**), avec des images d'un microscope électronique polarisé.

Pour les trois complexes (**4a-c**), nous notons que les différentes longueurs et angles de liaison, autour d'atome de rhénium (tableaux 9 à 11), ne sont pas exceptionnels et sont similaires à ceux décrits précédemment pour d'autres complexes de Re(I)-triscarbonyle à base de ligands bidentes.^[32,34-44,46-48] A titre d'exemple, la longueur moyenne de la liaison Re–CO est de 1,92 Å, et les angles OC–Re–CO sont compris entre « 87,4(2)° et 90,34(19)° », « 88,84(11)° et 90,28(10)° » et « 87.85(16)° et 90.23(17)° » pour les trois complexes **4a**, **4b**, et **4c**, respectivement. Comme attendue, les angles de liaisons en position trans (dans la gamme 170.32°–179.0°) montrent des distorsions modérées par rapport à une géométrie octaédrique idéale (l'angle idéal est égal à 90°). En plus, les longueurs de liaison Re–Cl (2.490, 2.485 et 2.4891 Å pour **4a**, **4b** et **4c**, respectivement) se situent dans la partie supérieure (2,445–2,505 Å) des valeurs trouvées dans d'autres complexes du rhénium tricarbonyle contenant le motif pyta.^[32,35,36]

Par ailleurs, les valeurs les plus significatives étaient associées à l'angle distordue N(1)-Re-N(2) qui est égal en moyenne 74.35°, pour les trois complexes. Ces valeurs reflètent la formation d'un anneau chélate à cinq chaînons tendus (Re1-N1-C8-C9-N2).^[32,35,36] La liaison Re–N(1) (est égal en moyenne 2.20 Å) fut plus longue que la liaison Re–N(2) (qui est égal en moyenne 2.15 Å), due à la forte électronégativité du cycle triazole.

Chaque structure cristalline (**4a**, **4b** ou **4c**) présente une coplanarité entre les plans moyens de deux systèmes hétérocycliques, pyridyle et triazolyle. Pour les deux complexes **4a** et **4b**, la partie chélate (pyta) montre un écart très léger de 2,5(1)° et 8,2(2)°, respectivement. Comme observé précédemment,^[34,49] la coplanarité a été prolongée au cycle aromatique dans le cas du complexe **4a**. A la suite de la complexation, le cycle aromatique forme un angle dièdre de 2,1(1)° avec le plan moyen du noyau triazolyle.^[34,49]

En fin, l'analyse cristallographique a démontré que les structures moléculaires sont stabilisées par un réseau d'interactions π - π (tableau 7) et des liaisons hydrogènes intermoléculaires (tableau 8). A titre d'exemple, dans le cas de complexe **4a**, une interaction N(5)–H(5a)•••N(3) entre le proton du groupement sulfonamide et l'atome d'azote N3 d'un composé voisin, et une autre N–H•••Cl entre le proton N(5)-H du groupement sulfonamide et l'atome de chlore lié au rhénium de la molécule adjacente (figure 20). Dans le cas du complexe **4b**, un réseau supplémentaire d'interactions faibles fourni par les molécules du solvant (méthanol), telle que N(5)–H(5a)•••O(6) (1.90 Å) et O(6)–H(6a)•••Cl(1) (2.33 Å) (figure 21).

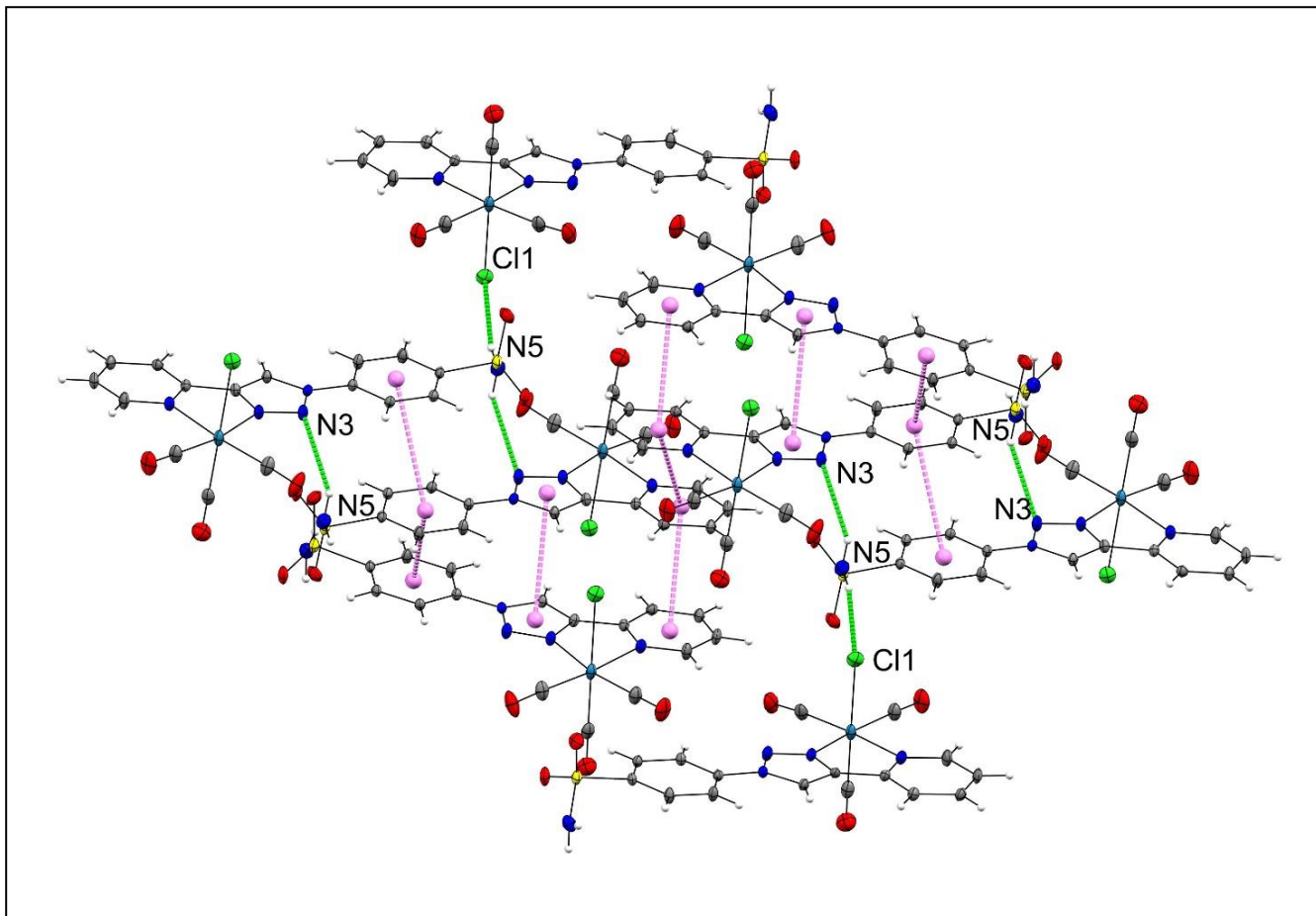


Figure 20: Une vue partielle d'empilement d'un cristal du complexe **4a** avec des liaisons hydrogène (représentés par des lignes en vert) et des contacts π - π (représentés par des lignes en pointillés). Les sphères violettes représentent les centroïdes des anneaux impliqués dans les interactions π - π .

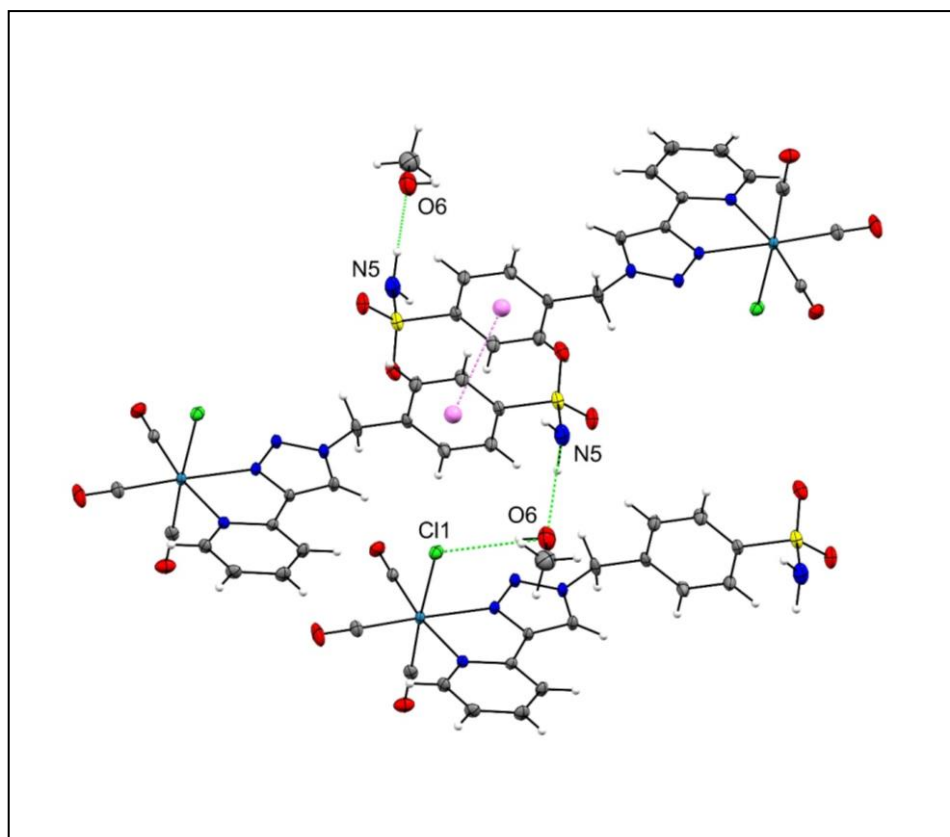


Figure 21: Une vue partielle d'empilement d'un cristal du complexe **4b** avec des liaisons hydrogène (représentés par des lignes en vert) et des contacts π - π (représentés par des lignes en pointillés). Les sphères violettes représentent les centroïdes des cycles impliqués dans les interactions π - π .

Tableau 8 : Liaisons hydrogène pour les complexes **4a-c**.

	Donneur—H...Accepteur	D—H [Å]	H...A [Å]	D...A [Å]	D—H...A [°]
4a	N(5)-H(5a)...N(3)#1	0.88(5)	2.58(5)	3.267(6)	135(4)
	N(5)-H(5b)...Cl(1)#2	0.78(5)	2.50(6)	3.271(5)	169(5)
4b	N(5)-H(5a)...O(6)#2	1.00(4)	1.90(4)	2.889(5)	170(3)
	N(5)-H(5b)...Cl(1)#1	0.95(5)	2.64(5)	3.347(3)	132(3)
	O(6)-H(6a)...Cl(1)	0.84	2.33	3.134(3)	161.0
4c	N(5)-H(5a)...Cl(1)#1	0.99(6)	2.36(6)	3.280(4)	156(4)
	N(5)-H(5b)...O(5)#2	0.89(6)	2.10(6)	2.944(6)	158(5)

Transformations de symétrie utilisées pour générer des atomes équivalents: **4a** #1 $x-1, y, z$ #4 $x+1, y, z$ #5 $-x, -y+1, -z+2$ #6 $-x, -y+1, -z+1$; **4b** #1 $x, -y+3/2, z+1/2$ #2 $-x+1, -y+1, -z+1$ #3 $-x+1, y-1/2, -z+3/2$; **4c** #1 $x+1, -y+1/2, z-1/2$ #2 $x, -y+1/2, z+1/2$

IV. Etudes théoriques des complexes de Re(I) triscarbonyle

Pour étoffer notre travail, nous nous sommes également intéressés à l'investigation théorique des structures électroniques et des spectres d'absorptions électroniques de notre série de complexes à base du rhénium(I).

IV.1. Etude géométrique et vibrationnelle

Partant des géométries expérimentales (structures de rayons X), nous avons effectué une série de calculs d'optimisation de la géométrie de complexes de rhénium (I) **4a-c** à l'état fondamental, sans aucune restriction de symétrie (figure 22). Le logiciel Gaussian09 ^[50] utilisé pour nos calculs est basé sur la méthode DFT avec la fonctionnelle B3LYP.^[51,52] A l'aide du programme de visualisation GaussView,^[53] le pseudo-potentiel (ECP) LANL2DZ ^[54] a été appliqué pour décrire les électrons du rhénium (I) tandis que les électrons des autres atomes (H, C, O, N, S) ont été décrits par la base 6-31G(d). Les calculs sont effectués dans la phase gazeuse (vide) et en présence du méthanol (comme solvant). La nature de l'extrema (minimum) est vérifiée par un calcul de fréquence.

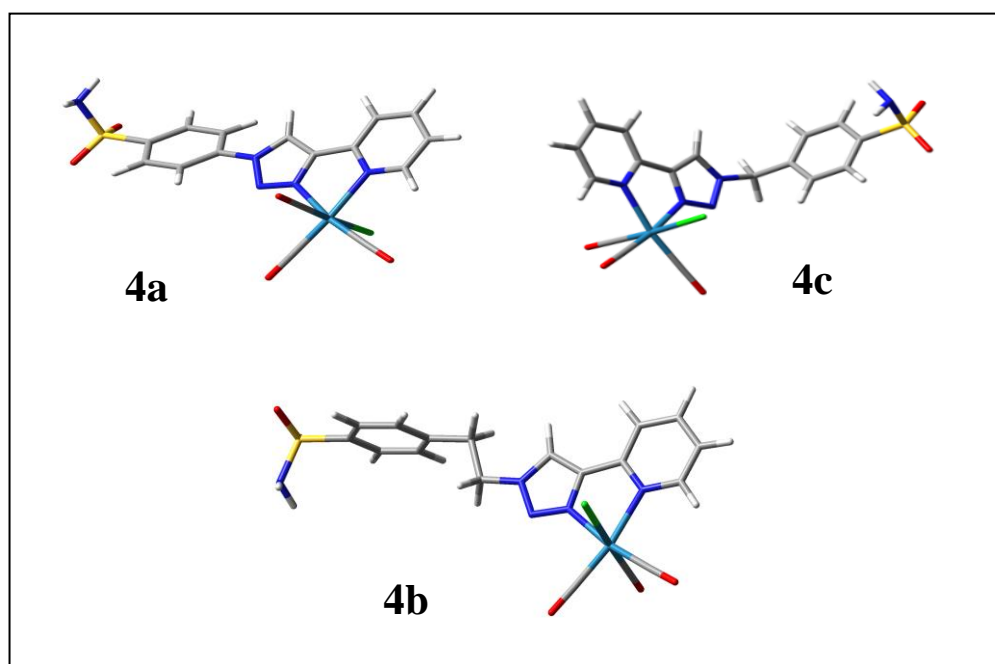


Figure 22: Les géométries optimisées (dans le solvant) des complexes de Re(I)-triscarbonyle **4a-c**.

Nous présentons les principaux résultats (longueurs des liaisons moléculaires et les angles entre les atomes de la partie entourant l'atome du rhénium) dans les tableaux 9 à 11 afin de mettre en exergue les différences. Dans la présentation de la série de tableaux, nous pouvons voir que les valeurs calculées qui incluent l'effet de solvant ne sont pas statistiquement différentes de celles obtenues en phase gazeuse, où les structures conservent toujours des propriétés géométriques similaires. D'ailleurs, pour les trois composés **4a-c**, les paramètres géométriques optimisés (figure 22) sont très proches de ceux mesurés par diffraction des rayons X.

La méthode B3LYP en combinaison avec la base LANL2DZ donne une très bonne estimation des distances Re—C et Re—N. Dans tous les cas des complexes **4a-c**, les distances Re—C calculées sont très proches de celles déterminées expérimentalement, enregistrant des erreurs entre 0,006 et 0,011 Å pour les géométries optimisées en phase gazeuse, et entre 0,001 et 0,015 Å pour les géométries optimisées dans un solvant.

Quant à la liaison Re—N on note une différence maximale de 0,040 Å dans les géométries optimisées en phase gazeuse (vide) et une différence maximale de 0,043 Å pour les géométries optimisées dans le solvant méthanolique. Toutes ces valeurs se situent dans l'intervalle des erreurs admises compte tenu des facteurs environnementaux tels que l'empaquetage en cristal et l'impact du milieu. Les longueurs des liaisons Re—Cl des complexes **4a-c** sont surestimées de 0,031 à 0,042 Å pour les géométries optimisées en phase gazeuse, et entre 0,070 et 0,077 Å pour les géométries optimisées dans un solvant. Turki *et coll.*^[55] a justifié que les erreurs plus larges de l'allongement Re—Cl sont attribuées à un inconvénient de la méthode de DFT, notamment en ce qui concerne les effets de corrélation dynamique qui deviennent très importants dans les complexes incluant une liaison polaire M—Cl.^[55]

Un fait intéressant, réside dans le fait de constater que les paramètres géométriques calculées pour les trois complexes **4a-c** étaient similaires entre eux, ce qui indique clairement que la présence du bras espaceur (-CH₂)_n (n = 0, 1 ou 2) lié directement à la partie chélate n'affecte pas la géométrie autour du rhénium. L'incrément de la longueur de liaison Re—N(1) par rapport à la longueur de liaison Re—N(2) peut s'expliquer par la propriété électrodonatrice plus forte du cycle triazole par rapport à l'unité de pyridine.

Tableau 9: Paramètres géométriques calculés et expérimentaux de complexe 4a.

Distances [Å]	Rayons X	DFT			
		Calc(Gaz)	Δ	Calc(MeOH)	Δ
Re(1)-Cl(1)	2.4903(12)	2.521	-0.031	2.560	-0.070
Re(1)-C(1)	1.920(4)	1.930	-0.010	1.925	-0.005
Re(1)-C(2)	1.916(4)	1.927	-0.011	1.927	-0.011
Re(1)-C(3)	1.926(5)	1.920	+0.006	1.912	+0.014
Re(1)-N(1)	2.202(3)	2.241	-0.039	2.244	-0.042
Re(1)-N(2)	2.161(3)	2.176	-0.015	2.176	-0.015
O(1)-C(1)	1.140(5)	1.158	-0.018	1.161	-0.021
O(2)-C(2)	1.142(5)	1.160	-0.018	1.162	-0.020
O(3)-C(3)	1.133(6)	1.165	-0.032	1.165	-0.032
Angles [°]					
C(1)-Re(1)-C(2)	90.34(19)	90.83	-0.49	90.68	-0.34
C(1)-Re(1)-C(3)	87.4(2)	91.73	-4.33	91.38	-3.98
C(2)-Re(1)-C(3)	88.6(2)	91.83	-3.23	91.32	-2.72
C(1)-Re(1)-N(2)	98.83(16)	97.60	+1.23	97.57	+1.26
C(2)-Re(1)-N(2)	170.32(16)	169.43	+0.89	170.51	-0.19
C(3)-Re(1)-N(2)	94.80(16)	94.26	+0.54	93.12	+3.68
C(1)-Re(1)-N(1)	173.09(16)	170.32	+2.77	170.93	+2.16
C(2)-Re(1)-N(1)	96.56(15)	96.85	-0.29	97.32	-0.76
C(3)-Re(1)-N(1)	93.03(16)	93.91	-0.88	92.67	+0.36
N(1)-Re(1)-N(2)	74.26(12)	74.14	+0.12	74.11	+0.15
C(1)-Re(1)-Cl(1)	94.01(17)	91.46	+2.55	91.32	+2.69
C(2)-Re(1)-Cl(1)	92.59(18)	91.12	+1.47	90.98	+1.61
C(3)-Re(1)-Cl(1)	178.11(13)	175.62	+2.49	176.43	+1.68
N(1)-Re(1)-Cl(1)	85.41(10)	82.53	+2.88	84.33	+1.08
N(2)-Re(1)-Cl(1)	83.76(10)	82.34	+1.42	84.20	-0.44
O(1)-C(1)-Re(1)	175.6(5)	178.15	-2.55	178.28	-2.68
O(2)-C(2)-Re(1)	177.6(4)	177.41	+0.19	178.36	-0.76
O(3)-C(3)-Re(1)	176.6(4)	179.35	-2.75	179.83	-3.23

Tableau 10: Paramètres géométriques calculés et expérimentaux de complexe 4b.

Distances [Å]	Rayons X	DFT			
		Calc(Gaz)	Δ	Calc(MeOH)	Δ
Re(1)-Cl(1)	2.4854(6)	2.527	-0.042	2.5624	-0.077
Re(1)-C(1)	1.919(2)	1.930	-0.011	1.924	-0.005
Re(1)-C(2)	1.917(3)	1.927	-0.010	1.926	-0.009
Re(1)-C(3)	1.927(3)	1.919	+0.008	1.912	+0.015
Re(1)-N(1)	2.2024(18)	2.242	-0.039	2.244	-0.042
Re(1)-N(2)	2.1489(18)	2.178	-0.029	2.177	-0.028
O(1)-C(1)	1.154(3)	1.158	-0.004	1.161	-0.007
O(2)-C(2)	1.152(3)	1.160	-0.008	1.162	-0.010
O(3)-C(3)	1.132(3)	1.165	-0.033	1.165	-0.033
Angles [°]					
C(1)-Re(1)-C(2)	89.34(11)	90.80	-1.46	90.72	-1.38
C(1)-Re(1)-C(3)	90.28(10)	91.60	-1.32	91.36	-1.08
C(2)-Re(1)-C(3)	88.84(11)	91.78	-2.94	91.29	-2.45
C(1)-Re(1)-N(2)	96.92(8)	97.73	-0.81	97.45	-0.53
C(2)-Re(1)-N(2)	173.16(9)	169.13	+4.03	170.58	+2.58
C(3)-Re(1)-N(2)	93.86(9)	94.69	-0.83	93.17	+0.69
C(1)-Re(1)-N(1)	170.93(8)	170.56	+0.37	170.76	+0.17
C(2)-Re(1)-N(1)	99.42(10)	96.85	+2.57	97.45	+1.97
C(3)-Re(1)-N(1)	92.22(8)	93.66	-1.44	92.73	-0.51
N(1)-Re(1)-N(2)	74.21(7)	74.05	+0.16	74.06	+0.15
C(1)-Re(1)-Cl(1)	94.90(7)	91.47	+3.43	91.46	+3.44
C(2)-Re(1)-Cl(1)	92.00(8)	91.40	+0.60	90.81	+1.19
C(3)-Re(1)-Cl(1)	174.75(7)	175.54	-0.79	176.45	-1.70
N(1)-Re(1)-Cl(1)	82.54(5)	82.85	-0.31	84.15	-1.61
N(2)-Re(1)-Cl(1)	84.75(5)	81.71	+3.04	84.34	+0.41
O(1)-C(1)-Re(1)	178.4(2)	178.16	+0.24	178.22	+0.18
O(2)-C(2)-Re(1)	179.0(3)	177.41	+1.59	178.42	+0.58
O(3)-C(3)-Re(1)	177.2(2)	179.38	-2.18	179.80	-2.60

Tableau 11: Paramètres géométriques calculés et expérimentaux de complexe **4c**.

Distances [Å]	Rayons X	DFT			
		Calc(Gaz)	Δ	Calc(MeOH)	Δ
Re(1)-Cl(1)	2.4891(10)	2.522	-0.032	2.562	-0.073
Re(1)-C(1)	1.921(4)	1.929	-0.008	1.924	-0.003
Re(1)-C(2)	1.917(4)	1.926	-0.009	1.927	-0.010
Re(1)-C(3)	1.910(4)	1.919	-0.009	1.911	-0.001
Re(1)-N(1)	2.201(3)	2.241	-0.040	2.244	-0.043
Re(1)-N(2)	2.156(3)	2.179	-0.023	2.178	-0.022
O(1)-C(1)	1.146(5)	1.158	-0.012	1.162	-0.016
O(2)-C(2)	1.148(5)	1.160	-0.012	1.166	-0.018
O(3)-C(3)	1.134(5)	1.165	-0.031	1.162	-0.028
Angles [°]					
C(1)-Re(1)-C(2)	90.23(17)	90.82	-0.59	90.75	-0.52
C(1)-Re(1)-C(3)	89.64(16)	91.69	-2.05	91.36	-1.72
C(2)-Re(1)-C(3)	87.85(16)	91.80	-3.95	91.34	-3.49
C(1)-Re(1)-N(2)	97.90(14)	97.69	+0.21	97.57	+0.33
C(2)-Re(1)-N(2)	171.42(15)	169.66	+1.76	170.49	+0.93
C(3)-Re(1)-N(2)	94.92(14)	93.83	+1.09	93.05	+1.87
C(1)-Re(1)-N(1)	172.03(14)	170.19	+1.84	170.79	+1.24
C(2)-Re(1)-N(1)	97.27(15)	96.89	+0.38	97.31	-0.04
C(3)-Re(1)-N(1)	93.32(14)	94.11	-0.79	92.89	+0.43
N(1)-Re(1)-N(2)	74.48(11)	74.06	+0.42	74.06	+0.42
C(1)-Re(1)-Cl(1)	93.40(12)	91.47	+1.93	91.29	+2.11
C(2)-Re(1)-Cl(1)	90.59(12)	91.18	-0.59	90.85	-0.26
C(3)-Re(1)-Cl(1)	176.59(11)	175.62	+0.97	176.54	+0.05
N(1)-Re(1)-Cl(1)	83.88(9)	82.35	+1.53	84.18	-0.30
N(2)-Re(1)-Cl(1)	86.21(9)	82.75	+3.46	84.39	+1.82
O(1)-C(1)-Re(1)	178.4(4)	178.17	+0.23	178.23	+0.17
O(2)-C(2)-Re(1)	178.1(4)	177.43	+0.67	178.34	-0.24
O(3)-C(3)-Re(1)	177.3(3)	179.36	-2.06	179.87	-2.57

Toutes les géométries optimisées ont été évaluées en utilisant des calculs de fréquences vibrationnelles pour vérifier que chaque géométrie correspond au vrai minimum d'énergie (toutes leurs valeurs étaient réelles, $N_{\text{imag}} = 0$). En outre, la figure 23 montre une comparaison typique entre les spectres infrarouges expérimentaux et ceux simulés théoriquement dans le milieu méthanolique pour les trois complexes **4a-c**. L'apparition de trois bandes expérimentales ν_{CO} dans la région 2031-1902 cm^{-1} était inférieure aux fréquences calculées par un écart de 54-72 cm^{-1} pour les fréquences calculées dans le méthanol et de 72-111 cm^{-1} pour les fréquences calculées en phase gazeuse (tableau 12).

Il convient de noter que d'autres groupes de recherche ont trouvé un écart moyen similaire.^[34,56] Les valeurs des fréquences expérimentales (ν_{CO}) sont en bon accord avec la moyenne des valeurs théoriques. De plus, ces fréquences calculées sont inférieures à celles calculées pour un ligand carbonyle libre (ν_{CO} libre = 2143 cm^{-1}), ce qui est cohérent avec le fait de rétrocoordination aux orbitales moléculaires anti-liantes π^* sur les carbonyles.^[57]

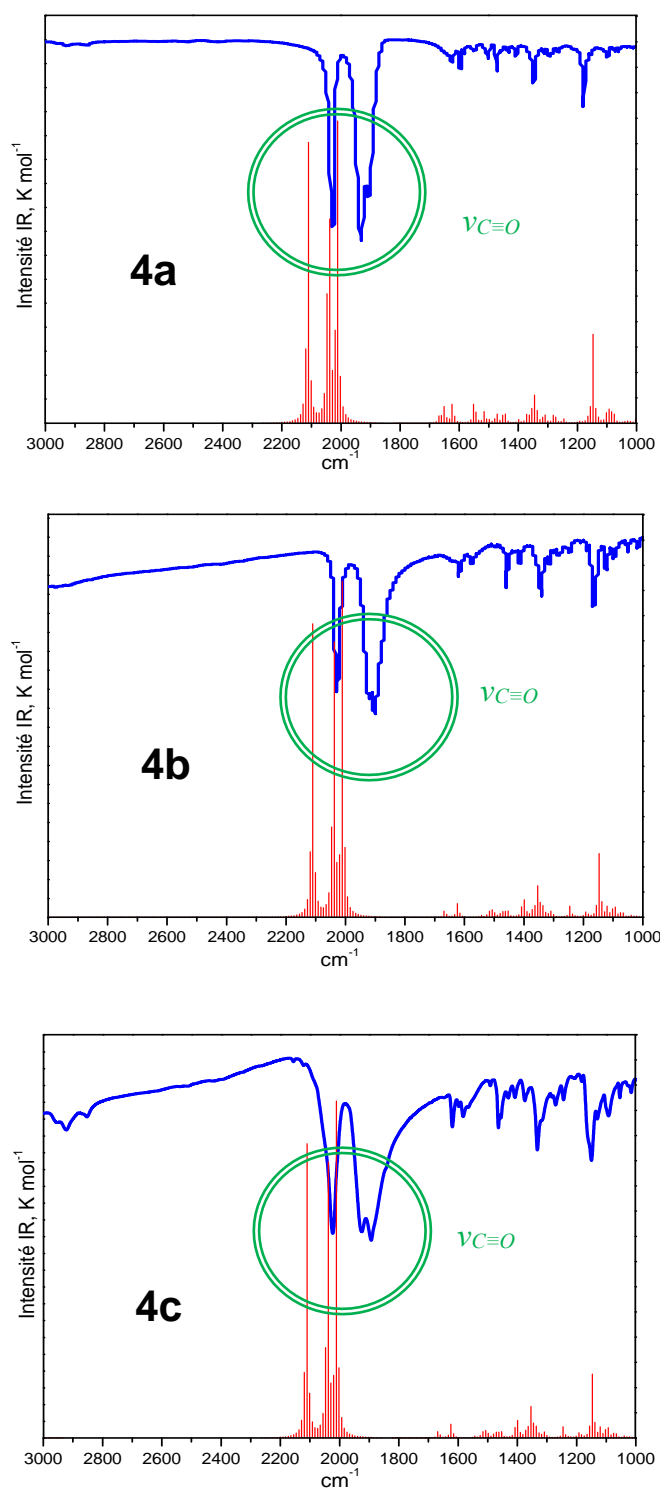


Figure 23: Comparaison entre les spectres IR expérimentaux (courbes en bleue) et ceux calculés dans le milieu méthanol (colonnes en rouge) pour les complexes **4a-c**.

Tableau 12 : Fréquences vibrationnelles expérimentales [$\nu_{C=O}$ (cm^{-1})/KBr] et calculés des complexes de Re(I) **4a-c**.

	Exp	DFT			
		Calc(Gaz)	Δ	Calc(MeOH)	Δ
4a	2027	2101	74	2092	65
	1931	2032	101	1985	54
	1905	2002	97	1969	64
4b	2029	2101	72	2091	62
	1920	2030	110	1983	63
	1902	2003	101	1966	64
4c	2024	2106	82	2090	66
	1926	2035	109	1983	57
	1894	2005	111	1966	72

IV.2. Prédiction de la structure électronique

IV.2.1. Diagramme orbitales moléculaires des complexes optimisés

A partir des structures optimisées, et avec la même méthode, nous avons effectué une analyse des orbitales moléculaires (figure 24). Dans les trois complexes, l'orbitale moléculaire (OM) ayant un caractère liant est la plus haute occupée (HOMO), tandis que l'OM ayant un caractère anti-liant est la plus basse vacante (LUMO).

Le diagramme orbitales moléculaires obtenus pour les différents composés optimisés (**4a-c**), sont comparés comme le montre dans la figure 24. Ce diagramme présente la nature des orbitales moléculaires occupées HOMOs et virtuelles LUMOs des complexes **4a-c** avec leurs énergies calculées.

A première vue, nous remarquons un large écart énergétique séparant les orbitales occupées des orbitales vacantes ($GAP_{HOMO-LUMO}$ est égal respectivement : 3.08 eV pour **4a** et 3.22 eV pour **4b** et **4c**). En effet, la taille du bras carbonique ($-CH_2-$)_n a un effet direct sur l'écart énergétique. Bien que les structures électroniques des composés soient comparables, nous pouvons néanmoins noter l'écart HOMO-LUMO calculé pour le composé **4a** qui est plus petit, soit de 3.08 eV, par rapport aux deux autres composés **4b** et **4c**, principalement à cause d'une la plus haute énergie de l'orbitale haute occupée (HOMO) et d'une plus basse énergie de l'orbitale basse vacante (LUMO) dans ce complexe (**4a**).

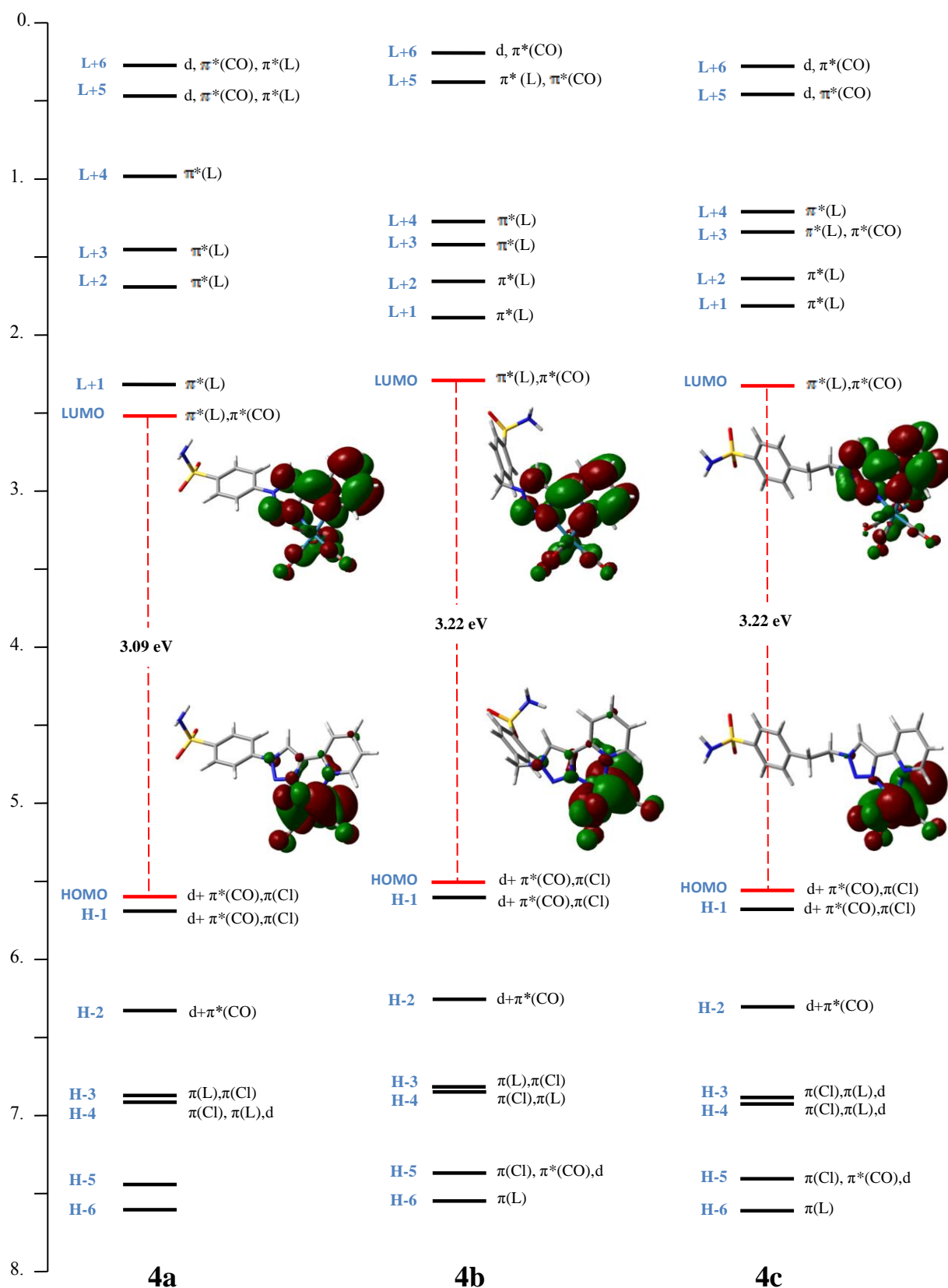


Figure 24: Le diagramme partiel d'orbitales moléculaires des complexes de rhénium (I) 4a-c avec plusieurs orbitales moléculaires occupées et virtuelles.

L'allure générale montre que les trois orbitales moléculaires hautes occupées, HOMO, HOMO-1 et HOMO-2, ont des caractères principalement métalliques dans tous les complexes **4a-c**. Les énergies des orbitales HOMO et HOMO-1 dans tous les complexes sont très proches entre elles, à l'exception de l'orbitale HOMO du complexe **4a** qui est presque 0.08 eV plus faible en énergie de deux autres complexes analogues **4b** et **4c**. L'HOMO et HOMO-1 sont toujours localisées sur le centre métallique d_{Re} ($5d_{xz}$ et $5d_{yz}$) dans l'arrangement liante, avec une petite contribution de l'orbitale anti-liante (π^*) des carbonyles et de l'orbitale occupée ($P\pi$) du chlore. Les énergies des orbitales HOMO-2 sont respectivement de -6.34, -6.25 et -6.26 eV pour **4a**, **4b** et **4c**. Elles sont formées d'une orbitale $5d_{xy}$ du rhénium et d'une orbitale π^* des carbonyles (CO). Nous avons également observé que les autres orbitales moléculaires HOMOs à faible énergie sont centrés principalement sur le ligand chélatant (orbitales liantes π).

En ce qui concerne les orbitales moléculaires virtuelles, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3 et LUMO+4, leurs représentations ont la même allure générale dans tous les complexes, avec un caractère majoritaire sur l'orbitales π^* du ligand. Cependant, l'orbitale LUMO+3 du complexe **3c** est concentré sur les orbitales π^* du cycle triazole avec une petite contribution supplémentaire de l'orbitale $\pi^*(CO)$. Tandis que l'orbitale LUMO correspond principalement aux orbitales anti-liantes des carbonyles $\pi^*(CO)$ et de la partie chélate (2-pyridyl-1,2,3-triazole) pour tous les complexes.

IV.2.2. Analyse NBO (Natural Bond Orbital)

L'analyse NBO permet d'accéder aux charges naturelles des atomes dans chaque complexe, ainsi que les orbitales atomiques naturelles et les interactions Métal-Ligand (Re—CO). Les calculs ont été effectués sur les géométries optimisées et avec les mêmes paramètres de calcul décrits au-dessus, en utilisant le code NBO inclus dans le logiciel GAUSSIAN 9.^[58] Les charges atomiques obtenues par l'analyse NPA (Natural Population Analysis) pour les trois complexes organométalliques $[Re(CO)_3(L)Cl]$ (**L**: **3a**, **3b** ou **3c**) (**4a-c**), les occupations et les hybridations des liaisons Re—C et C—O sont regroupées dans le tableau 14. Effectivement, la coordination des ligands au centre métallique induit une diminution de la charge du rhénium (-0,93 a.u. en moyenne ; a.u : unité de charge) par rapport à la charge formelle (+1), ce qui justifie la forte donation de la charge fournie par les ligands.

Tableau 13: Populations naturelles des orbitales 5d du Re dans les complexes **4a-c**.

Orbitales	4a	4b	4c
5d _{xy}	1.38671	1.57283	1.32858
5d _{xz}	1.54572	1.37830	1.55943
5d _{yz}	1.54371	1.53994	1.52001
5d _{x²-y²}	1.15433	1.02897	1.21568
5d _{z²}	1.04702	1.15590	1.05258

La population des orbitales 5d (5d_{xy}, 5d_{xz}, 5d_{yz}, 5d_{x²-y²} et 5d_{z²}) de l'atome central (Re) pour les trois complexes de rhénium est donnée dans le tableau 13. Dans le cas du Re(+1) libre, la population des orbitales 5d_{xy}, 5d_{xz} et 5d_{yz} est égal à 2.0, 2.0 et 2.0 (e), respectivement, les deux autres orbitales (5d_{x²-y²} et 5d_{z²}) demeurent vacantes. Lors de la formation du complexe, les orbitales 5d atteignent une population de 1.38671, 1.54572, 1.54371, 1.15433 et 1.04702 (e) pour le complexe [Re(CO)₃(**3a**)Cl] (**4a**) ; 1.57283, 1.37830, 1.53994, 1.02897 et 1.15590 (e) pour complexe [Re(CO)₃(**3b**)Cl] (**4b**) ; et 1.32858, 1.55943, 1.52001, 1.21568 et 1.05258 (e) pour le complexe [Re(CO)₃(**3c**)Cl] (**4c**). En comparaison avec l'état libre de Re(+1), nous pouvons observer une diminution de la population sur les orbitales 5d_{xy}, 5d_{xz} et 5d_{yz} et une augmentation de la population sur les orbitales 5d_{x²-y²} et 5d_{z²} dans tous les complexes.

En revenant au tableau 14, comme attendu, les atomes de carbone du groupe carbonyle possèdent des charges positives, tandis que les atomes d'oxygène sont chargés négativement. Pour tous les complexes, la plus petite charge positive est celle du carbone C(3) (+0.693 a.u. pour **4a** et +0.692 a.u. pour **4b** et **4c**) en position *trans* par rapport à l'atome du chlore.

Par ailleurs, dans les deux premiers complexes **4a** et **4b**, le fichier output montre trois orbitales pour chaque liaison carbonyle et une seule orbitale pour la liaison organométallique Re—C. Nous expliquons ces orbitales par une liaison naturelle σ et deux autres liaisons π pour chaque carbonyle (C \equiv O) et une seule liaison σ entre le rhénium et le carbone (Re—C). L'hybridation de l' NBO montre clairement que les orbitales de liaison Re—C sont polarisées dans tous les cas vers l'atome de carbone, et que les orbitales de liaison C \equiv O détectées sont fortement polarisées vers l'extrémité de l'oxygène. Chaque atome d'oxygène du ligand carbonyle possède une seule paire d'ions (LP). Les occupations des orbitales anti-liante sont données entre parenthèses dans le tableau 14.

Tableau 14: Charge atomique [*a.u.*], occupation et hybridation des liaisons naturelles (NBO) entre l'atome de rhénium et les ligands carbonyles pour les complexes **4a-c**.

Atome	Charge	Liaison	Occupation	Hybridation de NBO
4a [Re(CO)₃3aCl]				
Re(1)	-0.936	Re(1)-C(1)	1.96000(0.13885)	[36.23%]0.6019(sp ^{0.62} d ^{2.06}) _{Re} + [63.77%]0.7985(sp ^{0.52}) _C
C(1)	+0.755	Re(1)-C(2)	1.95988(0.14997)	[36.11%]0.6009(sp ^{0.63} d ^{2.07}) _{Re} + [63.89%]0.7993 (sp ^{0.52}) _C
C(2)	+0.734	Re(1)-C(3)	1.91901(0.09509)	[33.90%]0.5822(sp ^{2.84} d ^{2.74}) _{Re} + [66.10%]0.8130 (sp ^{0.52}) _C
C(3)	+0.693	C(1)- O(1)	1.99595(0.04748)	[30.02%]0.5479(sp ^{2.42}) _C + [69.98%]0.8365(sp ^{1.68}) _O
O(1)	-0.445		1.99543(0.18469)	[25.45%]0.5044(p) _C + [74.55%]0.8634(p) _O
O(2)	-0.453		1.99411(0.16298)	[25.89%]0.5088(p) _C + [74.11%]0.8609(p) _O
O(3)	-0.458	C(2)- O(2)	1.99642(0.02740)	[30.65%]0.5536(sp ^{2.07}) _C + [69.35%]0.8328(sp ^{1.36}) _O
N(1)	-0.376		1.99559(0.20746)	[24.82%]0.4982(p) _C + [75.18%]0.8671(p) _O
N(2)	-0.169		1.99403(0.18205)	[25.67%]0.5066(p) _C + [74.33%]0.8622(p) _O
Cl(1)	-0.412	C(3)- O(3)	1.99621(0.03723)	[30.58%]0.5530(sp ^{2.21}) _C + [69.42%]0.8332(sp ^{1.47}) _O
			1.99640(0.24287)	[24.66%]0.4966(p) _C + [75.34%]0.8680(p) _O
			1.99419(0.19502)	[25.91%]0.5090(p) _C + [74.09%]0.8607(p) _O
4b [Re(CO)₃3bCl]				
Re(1)	-0.935	Re(1)-C(1)	1.95997(0.13903)	[36.25%]0.6021(sp ^{0.62} d ^{2.06}) _{Re} + [63.75%]0.7985(sp ^{0.52}) _C
C(1)	+0.755	Re(1)-C(2)	1.95981(0.14936)	[36.10%]0.6009(sp ^{0.63} d ^{2.06}) _{Re} + [63.90%]0.7994(sp ^{0.52}) _C
C(2)	+0.733	Re(1)-C(3)	1.91915(0.09542)	[33.92%]0.5824(sp ^{2.83} d ^{2.74}) _{Re} + [66.08%]0.8129(sp ^{0.52}) _C
C(3)	+0.692	C(1)- O(1)	1.99594(0.04766)	[30.02%]0.5479(sp ^{2.42}) _C + [69.98%]0.8366(sp ^{1.68}) _O
O(1)	-0.446		1.99544(0.18616)	[25.41%]0.5040(p) _C + [74.59%]0.8637(p) _O
O(2)	-0.455		1.99409(0.16305)	[25.89%]0.5088(p) _C + [74.11%]0.8609(p) _O
O(3)	-0.471	C(2)- O(2)	1.99638(0.02864)	[30.62%]0.5533(sp ^{2.09}) _C + [69.38%]0.8330(sp ^{1.37}) _O
N(1)	-0.376		1.99565(0.20728)	[24.80%]0.4980(p) _C + [75.20%]0.8672(p) _O
N(2)	-0.178		1.99404(0.18404)	[25.66%]0.5065(p) _C + [74.34%]0.8622(p) _O
Cl(1)	-0.414	C(3)- O(3)	1.99614(0.03898)	[30.53%]0.5526(sp ^{1.49}) _C + [69.47%]0.8335(sp ^{2.24}) _O
			1.99646(0.24488)	[24.61%]0.4961(p) _C + [75.39%]0.8683(p) _O
			1.99418(0.19531)	[25.92%]0.5091(p) _C + [74.08%]0.8607(p) _O
4c [Re(CO)₃3cCl]				
Re(1)	-0.935	Re(1)-C(1)	1.94638(0.15227)	[37.32%]0.6109(sp ^{0.62} d ^{2.25}) _{Re} + [62.68%]0.7917(sp ^{0.47}) _C
C(1)	+0.755		1.77672(0.44251)	[84.52%]0.9194(d) _{Re} + [15.48%]0.3934(p) _C
C(2)	+0.733		1.73280(0.45201)	[84.49%]0.9192(d) _{Re} + [15.51%]0.3939(p) _C
C(3)	+0.692	Re(1)-C(2)	1.96037(0.16084)	[36.34%]0.6029 (sp ^{0.64} d ^{2.14}) _{Re} + [63.66%]0.7979(sp ^{0.52}) _C
O(1)	-0.446	Re(1)-C(3)	1.92301(0.12205)	[34.56%]0.5879(sp ^{2.80} d ^{3.10}) _{Re} + [65.44%]0.8089(sp ^{0.52}) _C
O(2)	-0.454	C(1)- O(1)	1.97939(0.06303)	[29.53%]0.5434(sp ^{2.08}) _C + [70.47%]0.8395(sp ^{1.73}) _O
O(3)	-0.470	C(2)- O(2)	1.99639(0.02833)	[30.63%]0.5534(sp ^{2.09}) _C + [69.37%]0.8329(sp ^{1.37}) _O
N(1)	-0.376		1.99562(0.20670)	[24.81%]0.4981(p) _C + [75.19%]0.8671(p) _O
N(2)	-0.176		1.99403(0.18409)	[25.66%]0.5066(p) _C + [74.34%]0.8622(p) _O
Cl(1)	-0.413	C(3)- O(3)	1.99616(0.03861)	[30.54%]0.5526(sp ^{2.23}) _C + [69.46%]0.8334(sp ^{1.48}) _O
			1.99645(0.24449)	[24.62%]0.4962 (p) _C + [75.38%]0.8682(p) _O
			1.99418(0.19522)	[25.92%]0.5091(p) _C + [74.08%]0.8607(p) _O

La structure de résonance $\text{Re}^--\text{C}^+\equiv\text{O}$ présente une meilleure interaction entre l'atome de rhénium et le ligand carbonyle. Cette interaction $\text{Re}-\text{CO}$ est très similaire dans les deux complexes **4a** et **4b** et en accord avec des études NBO précédemment rapportées pour des complexes similaires.^[59,60]

Par contre, dans le cas d'un complexe **4c**, l'analyse NBO a montré une seule orbitale (comme attendu) pour les liaisons $\text{Re}-\text{C}(2)$ et $\text{Re}-\text{C}(3)$, alors que la liaison $\text{Re}-\text{C}(1)$ en position *trans* par rapport à $\text{N}(1)$ montre trois orbitales pour la liaison $\text{Re}\equiv\text{C}(1)$ et une seule orbitale pour la liaison $\text{C}(1)-\text{O}(1)$. Parmi les trois orbitales NBOs de la liaison $\text{Re}\equiv\text{C}(1)$ *trans* à $\text{N}(1)$, une orbitale a un caractère de 37% de Re et 63% de C, tandis que les deux autres ont une contribution de 84% de Re avec une faible contribution de l'atome de carbone du groupement carbonyle. Ces résultats NBO sont identiques à ceux rapportés par Mondal *et coll.*^[61] pour un complexe de la formulation *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{L})\text{Cl}]$.

IV.3. Etude TD-DFT et spectre d'absorption électronique

Afin d'étudier le spectre d'absorption électronique et de mieux comprendre les caractéristiques photophysiques de nos complexes de rhénium(I) **4a-c**, une étude théorique a été réalisée. Les énergies d'excitations calculées aux géométries optimisées, ainsi que la nature des excitations correspondantes, ont été déterminées avec la méthode TD-DFT.^[62-64]

Les calculs TD-DFT ont été effectués sur les structures optimisées avec le programme Gaussian09, en se basant sur les mêmes paramètres de calcul. L'effet de solvant (méthanol) a été modélisé en utilisant le modèle IEF-PCM (Polarizable Continuum Model with the Integral Equation Formalism).^[65-68] Comme le montre la figure 25, les spectres d'absorptions expérimentaux UV-vis des complexes de rhénium (**4a-c**) ont la même allure que les spectres électroniques calculés. Les transitions TD-DFT sont présentées comme forces d'oscillateur en remplaçant les longueurs d'ondes.

Le tableau 15, détaille les plus bas états excités des complexes **4a-c** calculés avec la fonctionnelle hybride B3LYP. Généralement, les trois complexes partagent un caractère d'absorption similaire. Notons que les transitions théoriques sont en accord raisonnable avec les absorptions expérimentales.

Les bandes d'absorption expérimentales à basse énergie, dont lesquelles correspondent respectivement au 333, 331 et 331 nm pour les trois complexes **4a**, **4b** et **4c**, ont un caractère de transition mixte, Transfert de Charge du Métal-vers-Ligand [MLCT] et Transfert de Charge du Ligand-vers-Ligand [LLCT], qui peuvent être décrites comme $d/\pi(\text{Cl}) \rightarrow \pi^*(\text{L})/\pi^*(\text{CO})$. En conséquence, ces transitions électroniques proviennent principalement du centre du rhénium ($5d_{xy}$, $5d_{xz}$ et $5d_{yz}$) et du chlore ($P\pi$) vers les orbitales anti-liantes du ligand chélatant et du groupement carbonyle. Ce type de transitions a été trouvé comme celui précédemment rapporté par d'autres chercheurs pour des complexes $\text{Re}(\text{CO})_3$ coordonnés avec des ligands bidentes d'un genre similaire.^[69]

Les bandes d'absorption expérimentales observées entre 219 et 290 nm, pour les trois complexes **4a-c**, proviennent en grande partie de transitions électroniques correspondant aux excitations des orbitales mixtes du ligand et du chlore (π_{L} et π_{Cl}) aux orbitales anti-liant des ligands chélates (π^*_{L}) et/ou carbonyles (π^*_{CO}). Ces transitions possèdent un caractère LLCT et/ou ILCT (Transfert de Charge Intra-Ligand).

Dans le cas du premier complexe **4a**, la bande d'absorption observée à 290 nm correspond aux transitions HOMO-3 \rightarrow LUMO et/ou LUMO+1. Tandis que, les bandes observées aux 274 et 276 nm (pour les complexes **4b** et **4c**, respectivement) correspondent principalement aux transitions HOMO-3/-4 \rightarrow LUMO, enregistrant des forces d'oscillateur significatifs de $f(\mathbf{4b}) = 0.0746$ et 0.0916 et de $f(\mathbf{4c}) = 0.2061$ et 0.0679 , respectivement aux bandes 274 et 276 nm. Pour le trois complexes, les transitions HOMO-6 \rightarrow LUMO/L+1, HOMO-4 \rightarrow L+1/L+5 et HOMO-3 \rightarrow L+1/L+2 sont respectivement responsables des bandes d'absorptions 246 (**4a**), 223 (**4b**) et 223 (**4c**) nm, montrant des caractères ILCT et/ou LLCT.

Les bandes intenses dans la région à haute énergie (à des longueurs d'onde inférieure à 215 nm) sont largement attribuées au transfert de charge ligand-ligand (LLCT) et aux transitions intraligands (IL). Finalement, nous constatons que la présence du bras carbonique, lié à la partie chélate, a un effet hypsochromique sur la position des bandes d'absorption des complexes **4a-c**.

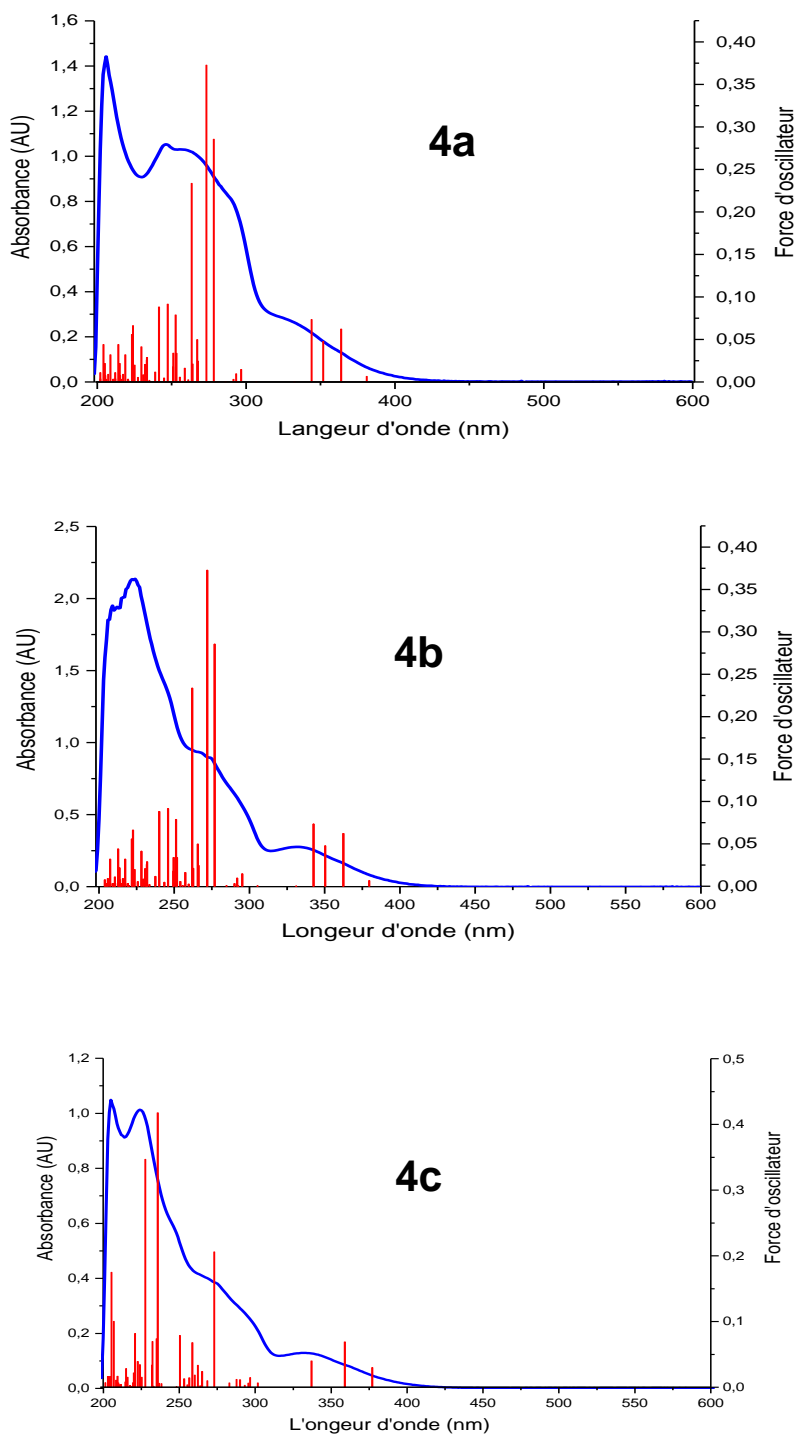


Figure 25: Comparaison entre les spectres d'absorptions UV-vis expérimentales (courbes en bleue) et les spectres électroniques calculés, en tant que forces d'oscillateurs, (colonnes en rouge) des complexes de Re(I) **4a-c**.

Tableau 15: Les longueurs d'onde expérimentales (λ_{exp}) et prédites (λ_{calc}), les énergies des transitions (E_{calc}) les plus bas états excités des complexes **4a-c** et les forces d'oscillateur correspondantes (f_{calc}), calculées au niveau TD-DFT/B3LYP.

	λ_{exp} [nm]	λ_{calc} [nm]	E_{calc} [eV]	f_{calc}	Caractères
Excitations					
4a [ReCl(CO)₃3a]					
H → L	333	379.71	3.26	0.0066	d/π(Cl) → π*(L)/π*(CO) [MLCT/LLCT]
H-1 → L		362.52	3.42	0.0623	d/π(Cl) → π*(L)/π*(CO)[MLCT/LLCT]
H → L+1		350.48	3.54	0.0477	d/π(Cl) → π*(L) [MLCT/LLCT]
H-1 → L+1		342.70	3.62	0.0734	d/π(Cl) → π*(L) [MLCT/LLCT]
H-3 → L	290	277.00	4.47	0.2856	π(L)/π(Cl) → π*(L)/π*(CO) [ILCT/LLCT]
H-3 → L+1		272.05	4.56	0.3727	π(L)/π(Cl) → π*(L) [ILCT/LLCT]
H-4 → L	246	262.14	4.73	0.2337	π(Cl)/π(L) → π*(L)/π*(CO) [LLCT/ILCT]
H-5 → L+1		251.40	4.93	0.0789	π(Cl) → π*(L) [LLCT]
H-1 → L+6					d/π(Cl) → d/π*(CO)[LF/MLCT/LLCT]
H-6 → L		246.04	5.04	0.0916	π(L) → π*(L)/π*(CO) [ILCT/LLCT]
H-6 → L+1		240.19	5.16	0.0882	π(L) → π*(L) [ILCT]
H-6 → L+4	206	212.90	5.82	0.0440	π(L) → π*(L) [ILCT]
H-10 → L+1		210.85	5.88	0.0036	π(L) → π*(L) [ILCT]
H-7 → L+5		207.83	5.96	0.0160	π(L) → d/π*(CO)/π*(L) [LMCT/LLCT]
H-13 → L+1		207.12	5.98	0.0159	π(L) → π*(L) [ILCT]
4b [ReCl(CO)₃3b]					
H → L	331	376.27	3.29	0.0033	d/π(Cl) → π*(L)/π*(CO) [MLCT/LLCT]
H-1 → L		359.55	3.45	0.0737	d/π(Cl) → π*(L)/π*(CO)[MLCT/LLCT]
H-2 → L		328.87	3.77	0.0005	d → π*(L)/π*(CO)[MLCT]
H-3 → L	274	273.65	4.53	0.0746	π(L)/π(Cl) → π*(L)/π*(CO)[LLCT/ILCT]
H-4 → L		271.98	4.56	0.0916	π(Cl)/π(L) → π*(L)/π*(CO)[LLCT/ILCT]
H-3 → L+3		270.67	4.58	0.0208	π(L)/π(Cl) → π*(L) [LLCT/ILCT]
H-6 → L		264.44	4.69	0.0482	π(L) → π*(L)/π*(CO)[ILCT/LLCT]
H-7 → L		262.37	4.72	0.0494	π(L) → π*(L)/π*(CO)[ILCT/LLCT]
H-4 → L+5	223	236.15	5.25	0.2246	π(Cl)/π(L) → π*(L)/π*(CO)[LLCT/ILCT]
H-11 → L		232.68	5.33	0.3292	π(L) → π*(L)/π*(CO)[LLCT/ILCT]
H-4 → L+1		229.52	5.40	0.3035	π(Cl)/π(L) → π*(L) [LLCT/ILCT]
H-8 → L					π(L) → π*(L)/π*(CO)[ILCT/LLCT]
H-1 → L+8		222.36	5.57	0.0946	d/π(Cl) → π*(L)/π*(CO) [MLCT/LLCT]
H-4 → L+2		221.99	5.58	0.1195	π(Cl)/π(L) → π*(L) [LLCT/ILCT]
H-4 → L+3		216.85	5.72	0.1005	π(Cl)/π(L) → π*(L) [LLCT/ILCT]
H-7 → L+2		215.33	5.76	0.1750	π(L) → π*(L)[ILCT]
H-2 → L+8	204	213.54	5.81	0.0016	d/π(Cl) → π*(L)/π*(CO)[MLCT/LLCT]
H-6 → L+3		213.05	5.82	0.0164	π(L) → π*(L)[ILCT]
H → L+10		211.31	5.87	0.0068	d/π(Cl) → π*(L) [MLCT/LLCT]
H-7 → L+6		206.55	5.99	0.0096	π(L) → d/π*(CO)[LMCT/LLCT]
4c [ReCl(CO)₃3c]					
H → L	331	377.06	3.29	0.0330	d/π(Cl) → π*(L)/π*(CO) [MLCT/LLCT]
H-1 → L		359.03	3.45	0.0691	d/π(Cl) → π*(L)/π*(CO) [MLCT/LLCT]
H-2 → L		327.98	3.78	0.0420	d → π*(L)/π*(CO) [MLCT]
H → L+1	276	301.71	4.11	0.0066	d/π(Cl) → π*(L) [MLCT/LLCT]
H-3 → L		273.03	4.54	0.2061	π(L)/π(Cl) → π*(L)/π*(CO) [ILCT/LLCT]
H-4 → L		258.62	4.79	0.0679	π(Cl)/π(L) → π*(L)/π*(CO) [LLCT/ILCT]
H-3 → L+1	223	235.82	5.26	0.2061	π(L)/π(Cl) → π*(L) [ILCT/LLCT]
H-3 → L+2		232.32	5.34	0.0695	π(L)/π(Cl) → π*(L) [ILCT/LLCT]
H-7 → L+1					π(L) → π*(L) [ILCT]
H-6 → L+2		220.86	5.61	0.0818	π(L) → π*(L) [ILCT]
H-3 → L+3					π(L)/π(Cl) → π*(L) [ILCT/LLCT]
H-4 → L+5	204	215.06	5.76	0.0283	π(Cl)/π(L) → d/π*(CO)[LMCT/LLCT]
H-2 → L+7					d → π*(L) [MLCT]
H-1 → L+10					d/π(Cl) → π*(L) [MLCT/LLCT]
H-7 → L+2		214.41	5.78	0.0080	π(L) → π*(L) [ILCT]
H-7 → L+5		207.83	5.98	0.0150	π(L) → d/π*(CO) [LMCT/LLCT]

V. Conclusion

Ce chapitre reporte la synthèse de trois nouveaux ligands organiques bidentes de 2-pyridyl-1,2,3-triazole en liaison directe avec trois dérivés d'arylsulfonamides substitués (**3a-c**). Ces ligands organiques sont préparés en deux étapes par une approche synthétique simple et rapide, et ce, avec des bons rendements. Trois complexes organométalliques correspondants de $\text{Re}(\text{CO})_3$ (contenant un métal de transition : rhénium non radioactif) ont également été préparés avec succès (**4a-c**). Tous les composés préparés ont été parfaitement caractérisés par les méthodes spectroscopiques UV-Vis, IR, RMN, SM, DRX et analyse élémentaire. Une investigation théorique a été également menée par des méthodes DFT et TDDFT dans le cas des trois complexes **4a-c**.

À l'état solide, les complexes du rhénium présentent des géométries octaédriques distordues classiques, tandis que le ligand **3b** adopte une configuration *cis* inhabituelle. Cette configuration est stabilisée par un réseau d'interactions de liaisons hydrogènes intermoléculaires. Les données de la résolution structurale de diffraction des rayons X, sur nos cristaux, nous ont donc permis d'étudier les différentes propriétés électroniques des complexes organométalliques du rhénium (**4a-c**). De plus de cela, l'étude théorique effectuée a permis de comprendre leurs structures électroniques et d'interpréter quelques-unes de leurs propriétés physico-chimiques.

VI. Références

- [1] Huentupil, Y., Peña, L., Novoa, N., Berrino, E., Arancibia, R., & Supuran, C. T. (2019). New sulfonamides containing organometallic-acylhydrazones: synthesis, characterisation and biological evaluation as inhibitors of human carbonic anhydrases. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34(1), 451-458.
- [2] Akurathi, V., Dubois, L., Lieuwes, N. G., Chitneni, S. K., Cleynhens, B. J., Vullo, D., ... & Bormans, G. M. (2010). Synthesis and biological evaluation of a ^{99m}Tc -labelled sulfonamide conjugate for in vivo visualization of carbonic anhydrase IX expression in tumor hypoxia. *Nuclear medicine and biology*, 37(5), 557-564.
- [3] Lu, G., Hillier, S. M., Maresca, K. P., Zimmerman, C. N., Eckelman, W. C., Joyal, J. L., & Babich, J. W. (2013). Synthesis and SAR of novel Re^{99m}Tc -labeled benzenesulfonamide carbonic anhydrase IX inhibitors for molecular imaging of tumor hypoxia. *Journal of medicinal chemistry*, 56(2), 510-520.
- [4] Can, D., Spingler, B., Schmutz, P., Mendes, F., Raposinho, P., Fernandes, C., ... & Alberto, R. (2012). $[(\text{Cp-R})\text{M}(\text{CO})_3](\text{M} = \text{Re} \text{ or } ^{99m}\text{Tc})$ Arylsulfonamide, arylsulfamide, and arylsulfamate conjugates for selective targeting of human carbonic anhydrase IX. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(14), 3354-3357.
- [5] Nishimori, I., Minakuchi, T., Kohsaki, T., Onishi, S., Takeuchi, H., Vullo, D., ... & Supuran, C. T. (2007). Carbonic anhydrase inhibitors: the β -carbonic anhydrase from *Helicobacter pylori* is a new target for sulfonamide and sulfamate inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(13), 3585-3594.
- [6] Ezabadi, I. R., Camoutsis, C., Zoumpoulakis, P., Geronikaki, A., Soković, M., Glamočilija, J., & Ćirić, A. (2008). Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(3), 1150-1161.
- [7] Gitto, R., Agnello, S., Ferro, S., De Luca, L., Vullo, D., Brynda, J., ... & Chimirri, A. (2010). Identification of 3,4-Dihydroisoquinoline-2(1H)-sulfonamides as Potent Carbonic Anhydrase Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation, and Enzyme-Ligand X-ray Studies. *Journal of medicinal chemistry*, 53(6), 2401-2408.
- [8] Güzel, Ö., Temperini, C., Innocenti, A., Scozzafava, A., Salman, A., & Supuran, C. T. (2008). Carbonic anhydrase inhibitors. Interaction of 2-(hydrazinocarbonyl)-3-phenyl-1H-indole-5-sulfonamide with 12 mammalian isoforms: Kinetic and X-ray crystallographic studies. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 18(1), 152-158.
- [9] Hansch, C., Sammes, P. G., & Taylor, J. B. (1989). *Comprehensive medicinal chemistry: the rational design, mechanistic study & therapeutic applications of chemical compounds* (Vol. 5). Pergamon Pr.
- [10] Connor, E. E. (1998). Sulfonamide antibiotics. *Primary care update for ob/gyns*, 5(1), 32-35.
- [11] Hanson, P. R., Probst, D. A., Robinson, R. E., & Yau, M. (1999). Cyclic sulfonamides via the ring-closing metathesis reaction. *Tetrahedron letters*, 40(26), 4761-4764.
- [12] Tu, H., Powers, J. P., Liu, J., Ursu, S., Sudom, A., Yan, X., ... & Jaen, J. C. (2008). Distinctive molecular inhibition mechanisms for selective inhibitors of human 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(19), 8922-8931.
- [13] Nishimori, I., Vullo, D., Innocenti, A., Scozzafava, A., Mastrolorenzo, A., & Supuran, C. T. (2005). Carbonic anhydrase inhibitors: inhibition of the transmembrane isozyme XIV with sulfonamides. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(17), 3828-3833.
- [14] Misra, V. S., Saxena, V. K. & Srivastava, R. J. (1982). *J. Indian Chem. Soc.* 59, 781-781
- [15] Maren, T. H. (1976). Relations between structure and biological activity of sulfonamides. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 16(1), 309-327.
- [16] Supuran, C. T., Scozzafava, A., & Casini, A. (2003). Carbonic anhydrase inhibitors. *Medicinal research reviews*, 23(2), 146-189.

- [17] Winum, J. Y., Scozzafava, A., Montero, J. L., & Supuran, C. T. (2009). Inhibition of carbonic anhydrase IX: a new strategy against cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 9(6), 693-702.
- [18] Jun, J. H., Kumar, V., Dexheimer, T. S., Wedlich, I., Nicklaus, M. C., Pommier, Y., & Malhotra, S. V. (2018). Synthesis, anti-cancer screening and tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (Tdp1) inhibition activity of novel piperidiny sulfamides. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111, 337-348.
- [19] Gonzalez, M. A., Gorman, D. B., Hamilton, C. T., & Roth, G. A. (2008). Process development for the sulfonamide herbicide pyroxsulam. *Organic Process Research & Development*, 12(2), 301-303.
- [20] Zhu, W. J., Wu, P., Liang, X. M., Dong, Y. H., Zhang, J. J., Yuan, H. Z., ... & Wang, D. Q. (2008). Design, synthesis, and fungicidal activity of macrolactones and macrolactams with a sulfonamide side chain. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(15), 6547-6553.
- [21] Supuran, C. T., & Scozzafava, A. (2000). Carbonic anhydrase inhibitors and their therapeutic potential. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 10(5), 575-600.
- [22] Sugrue, M. F. (2000). Pharmacological and ocular hypotensive properties of topical carbonic anhydrase inhibitors. *Progress in retinal and eye research*, 19(1), 87-112.
- [23] Penning, T. D., Talley, J. J., Bertenshaw, S. R., Carter, J. S., Collins, P. W., Docter, S., ... & Rogers, R. S. (1997). Synthesis and biological evaluation of the 1, 5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1 H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *Journal of medicinal chemistry*, 40(9), 1347-1365.
- [24] Webb, D. J., Freestone, S., Allen, M. J., & Muirhead, G. J. (1999). Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *The American journal of cardiology*, 83(5), 21-28.
- [25] Baulac, M. (2006). Introduction to zonisamide. *Epilepsy Research*, 68, S3-S9.
- [26] Supuran, C. T. (2003). Indisulam: an anticancer sulfonamide in clinical development. *Expert opinion on investigational drugs*, 12(2), 283-287.
- [27] Pang, Y. H., Yang, L. L., Shuang, S. M., Dong, C., & Thompson, M. (2005). Interaction of human serum albumin with bendroflumethiazide studied by fluorescence spectroscopy. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 80(2), 139-144.
- [28] Melander, A. (1996). Oral antidiabetic drugs: an overview. *Diabetic Medicine*, 13, 143-147.
- [29] Maren, T. H. (1976). Relations between structure and biological activity of sulfonamides. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 16(1), 309-327.
- [30] Supuran, C. T. (2008). Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature reviews Drug discovery*, 7(2), 168.
- [31] Supuran, C. T., Scozzafava, A., & Casini, A. (2003). Carbonic anhydrase inhibitors. *Medicinal research reviews*, 23(2), 146-189.
- [32] Obata, M., Kitamura, A., Mori, A., Kameyama, C., Czaplowska, J. A., Tanaka, R., ... & Mikata, Y. (2008). Syntheses, structural characterization and photophysical properties of 4-(2-pyridyl)-1,2,3-triazole rhenium(I) complexes. *Dalton Transactions*, (25), 3292-3300.
- [33] Chambers, J. M., Hill, P. A., Aaron, J. A., Han, Z., Christianson, D. W., Kuzma, N. N., & Dmochowski, I. J. (2008). Cryptophane xenon-129 nuclear magnetic resonance biosensors targeting human carbonic anhydrase. *Journal of the American Chemical Society*, 131(2), 563-569.
- [34] Wolff, M., Munoz, L., François, A., Carrayon, C., Seridi, A., Saffon, N., ... & Benoist, E. (2013). Tricarbonylrhenium complexes from 2-pyridyl-1,2,3-triazole ligands bearing a 4-substituted phenyl arm: a combined experimental and theoretical study. *Dalton Transactions*, 42(19), 7019-7031.

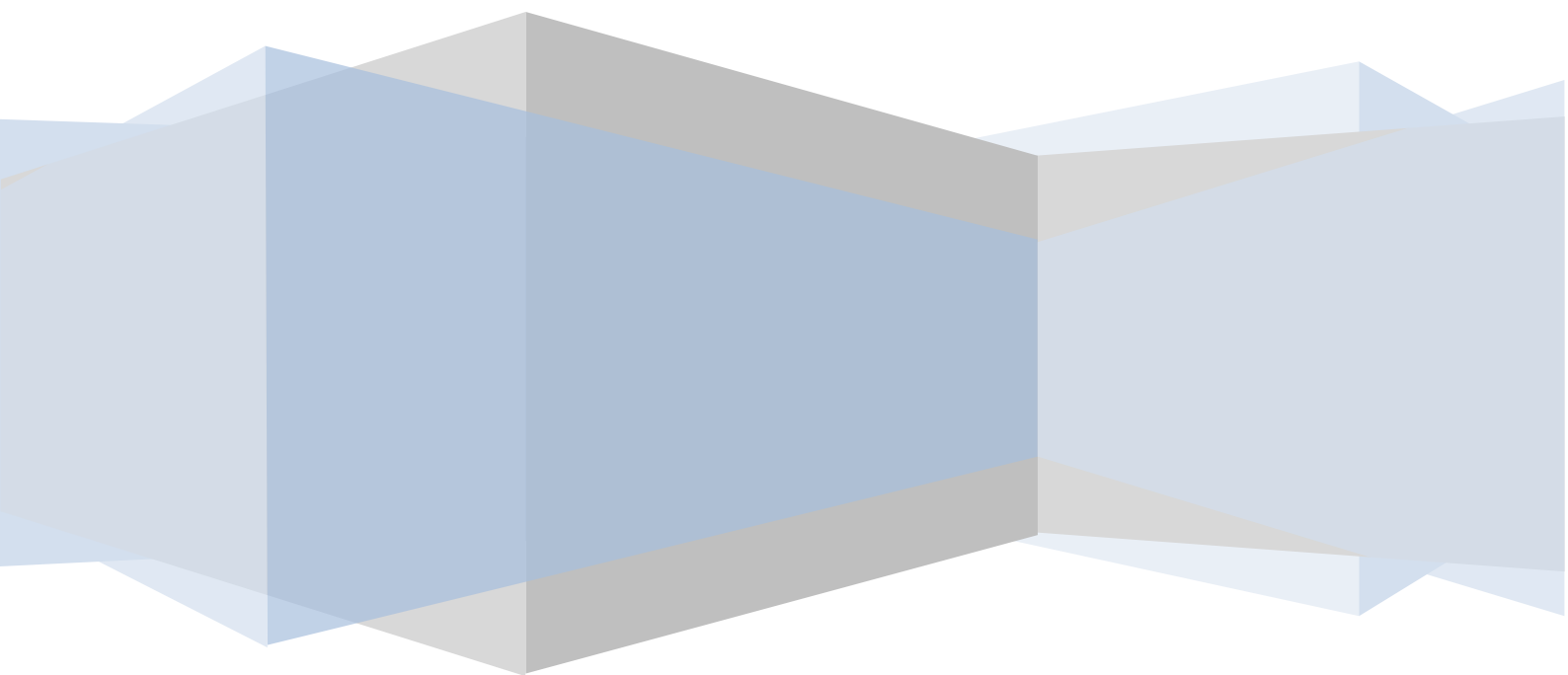
- [35] Seridi, A., Wolff, M., Boulay, A., Saffon, N., Coulais, Y., Picard, C., ... & Benoist, E. (2011). Rhenium(I) and technetium(I) complexes of a novel pyridyltriazole-based ligand containing an arylpiperazine pharmacophore: Synthesis, crystal structures, computational studies and radiochemistry. *Inorganic Chemistry Communications*, 14(1), 238-242.
- [36] Boulay, A., Seridi, A., Zedde, C., Ladeira, S., Picard, C., Maron, L., & Benoist, E. (2010). Tricarbonyl ReI complexes from functionalised pyridine-triazole derivatives: from mononuclear to unexpected dimeric complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2010(32), 5058-5062.
- [37] François, A., Auzanneau, C., Le Morvan, V., Galaup, C., Godfrey, H. S., Marty, L., ... & Picard, C. (2014). A functionalized heterobimetallic $^{99m}\text{Tc}/\text{Re}$ complex as a potential dual-modality imaging probe: synthesis, photophysical properties, cytotoxicity and cellular imaging investigations. *Dalton Transactions*, 43(2), 439-450.
- [38] François, A., Auzanneau, C., Le Morvan, V., Galaup, C., Godfrey, H. S., Marty, L., ... & Picard, C. (2014). A functionalized heterobimetallic $^{99m}\text{Tc}/\text{Re}$ complex as a potential dual-modality imaging probe: synthesis, photophysical properties, cytotoxicity and cellular imaging investigations. *Dalton Transactions*, 43(2), 439-450.
- [39] Clède, S., Lambert, F., Sandt, C., Gueroui, Z., Réfrégiers, M., Plamont, M. A., ... & Policar, C. (2012). A rhenium tris-carbonyl derivative as a single core multimodal probe for imaging (SComPI) combining infrared and luminescent properties. *Chemical Communications*, 48(62), 7729-7731.
- [40] Bertrand, H. C., Clède, S., Guillot, R., Lambert, F., & Policar, C. (2014). Luminescence modulations of rhenium tricarbonyl complexes induced by structural variations. *Inorganic chemistry*, 53(12), 6204-6223.
- [41] Ching, H. V., Wang, X., He, M., Perujo Holland, N., Guillot, R., Slim, C., ... & Fontecave, M. (2017). Rhenium Complexes Based on 2-Pyridyl-1,2,3-triazole Ligands: A New Class of CO_2 Reduction Catalysts. *Inorganic chemistry*, 56(5), 2966-2976.
- [42] Kim, T. Y., Elliott, A. B., Shaffer, K. J., McAdam, C. J., Gordon, K. C., & Crowley, J. D. (2013). Rhenium(I) complexes of readily functionalized bidentate pyridyl-1, 2, 3-triazole “click” ligands: A systematic synthetic, spectroscopic and computational study. *Polyhedron*, 52, 1391-1398.
- [43] Lo, W. K., Huff, G. S., Cubanski, J. R., Kennedy, A. D., McAdam, C. J., McMorran, D. A., ... & Crowley, J. D. (2015). Comparison of Inverse and Regular 2-Pyridyl-1,2,3-triazole “Click” Complexes: Structures, Stability, Electrochemical, and Photophysical Properties. *Inorganic chemistry*, 54(4), 1572-1587.
- [44] Kilpin, K. J., Gavey, E. L., McAdam, C. J., Anderson, C. B., Lind, S. J., Keep, C. C., ... & Crowley, J. D. (2011). Palladium(II) complexes of readily functionalized bidentate 2-pyridyl-1,2,3-triazole “Click” ligands: A synthetic, structural, spectroscopic, and computational study. *Inorganic chemistry*, 50(13), 6334-6346.
- [45] Suntrup, L., Klenk, S., Klein, J., Sobottka, S., & Sarkar, B. (2017). Gauging Donor/Acceptor Properties and Redox Stability of Chelating Click-Derived Triazoles and Triazolylidenes: A Case Study with Rhenium(I) Complexes. *Inorganic chemistry*, 56(10), 5771-5783.
- [46] Schweinfurth, D., Pattacini, R., Strobel, S., & Sarkar, B. (2009). New 1,2,3-triazole ligands through click reactions and their palladium and platinum complexes. *Dalton Transactions*, (42), 9291-9297.
- [47] Crowley, J. D., Bandeen, P. H., & Hanton, L. R. (2010). A one pot multi-component CuAAC “click” approach to bidentate and tridentate pyridyl-1,2,3-triazole ligands: Synthesis, X-ray structures and copper(II) and silver(I) complexes. *Polyhedron*, 29(1), 70-83.
- [48] Crowley, J. D., & Bandeen, P. H. (2010). A multicomponent CuAAC “click” approach to a library of hybrid polydentate 2-pyridyl-1,2,3-triazole ligands: new building blocks for the generation of metallosupramolecular architectures. *Dalton transactions*, 39(2), 612-623.
- [49] Kilpin, K. J., & Crowley, J. D. (2010). Palladium(II) and platinum(II) complexes of bidentate 2-pyridyl-1,2,3-triazole “click” ligands: Synthesis, properties and X-ray structures. *Polyhedron*, 29(16), 3111-3117.
- [50] Frisch, M. J. E. A., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Nakatsuji, H. (2009). Gaussian 09, revision a. 02, gaussian. Inc., Wallingford, CT, 200.

- [51] Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2), 785.
- [52] Becke, A. D. (1993). A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *The Journal of chemical physics*, 98(2), 1372-1377.
- [53] Dennington II, R., Keith, T., & Millam, J. GaussView, Version 4.1. 2, Semichem, Inc., Shawnee Mission, KS, 2007. *Google Scholar*.
- [54] Hay, P. J., & Wadt, W. R. (1985). Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. *The Journal of Chemical Physics*, 82(1), 299-310.
- [55] Turki, M., Daniel, C., Záliš, S., Vlček, A., van Slageren, J., & Stufkens, D. J. (2001). UV-Visible Absorption Spectra of [Ru(E)(E')(CO)₂(iPr-DAB)](E= E'= SnPh₃ or Cl; E= SnPh₃ or Cl, E'= CH₃; iPr-DAB= N, N'-Diisopropyl-1,4-diaza-1,3-butadiene): Combination of CASSCF/CASPT2 and TD-DFT Calculations. *Journal of the American Chemical Society*, 123(46), 11431-11440.
- [56] Eychenne, R., Guizani, S., Wang, J. H., Picard, C., Malek, N., Fabre, P. L., ... & Benoist, E. (2017). Rhenium Complexes Based on an N₂O Tridentate Click Scaffold: From Synthesis, Structural and Theoretical Characterization to a Radiolabelling Study. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2017(1), 69-81.
- [57] Cantero-López, P., Le Bras, L., Páez-Hernández, D., & Arratia-Pérez, R. (2015). The role of the [CpM(CO)₂]⁻ chromophore in the optical properties of the [Cp₂ThMCp(CO)₂]⁺ complexes, where M= Fe, Ru and Os. A theoretical view. *Dalton Transactions*, 44(46), 20004-20010.
- [58] NBO 6.0. E.D. Glendening, J. K. Badenhoop, A.E. Reed, J.E. Carpenter, J.A. Bohmann, C.M. Morales, C.R. Landis, F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison (2013).
- [59] Machura, B., Kruszynski, R., & Kusz, J. (2007). A novel tricarbonyl rhenium complex of 2-thienyl-N,N-bis(2-thienylmethylene)methanediamine—X-ray structure, spectroscopic characterisation and DFT calculations. *Polyhedron*, 26(12), 2543-2549.
- [60] Machura, B., Wolff, M., Benoist, E., & Coulais, Y. (2013). Tricarbonyl rhenium (I) complex of benzothiazole—Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray crystal structure and DFT calculations. *Journal of Organometallic Chemistry*, 724, 82-87.
- [61] Jana, M. S., Pramanik, A. K., Kundu, S., Sarkar, D., & Mondal, T. K. (2013). fac-Tricarbonyl rhenium(I) complexes of 2-(alkylthio)-N-((pyridine-2-yl)methylene)benzenamine: Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure and DFT calculation. *Inorganica Chimica Acta*, 399, 138-145.
- [62] Casida, M. E., Jamorski, C., Casida, K. C., & Salahub, D. R. (1998). Molecular excitation energies to high-lying bound states from time-dependent density-functional response theory: Characterization and correction of the time-dependent local density approximation ionization threshold. *The Journal of chemical physics*, 108(11), 4439-4449.
- [63] Stratmann, R. E., Scuseria, G. E., & Frisch, M. J. (1998). An efficient implementation of time-dependent density-functional theory for the calculation of excitation energies of large molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 109(19), 8218-8224.
- [64] Bauernschmitt, R., & Ahlrichs, R. (1996). Treatment of electronic excitations within the adiabatic approximation of time dependent density functional theory. *Chemical Physics Letters*, 256(4-5), 454-464.
- [65] Cancès, E., Mennucci, B., & Tomasi, J. (1997). A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *The Journal of chemical physics*, 107(8), 3032-3041.
- [66] Cossi, M., Barone, V., Mennucci, B., & Tomasi, J. (1998). Ab initio study of ionic solutions by a polarizable continuum dielectric model. *Chemical Physics Letters*, 286(3-4), 253-260.
- [67] Mennucci, B., & Tomasi, J. (1997). Continuum solvation models: A new approach to the problem of solute's charge distribution and cavity boundaries. *The Journal of chemical physics*, 106(12), 5151-5158.

- [68] Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., & Barone, V. (2002). New developments in the polarizable continuum model for quantum mechanical and classical calculations on molecules in solution. *The Journal of Chemical Physics*, 117(1), 43-54.
- [69] Scattergood, P. A., Sinopoli, A., & Elliott, P. I. (2017). Photophysics and photochemistry of 1,2,3-triazole-based complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 350, 136-154.

Chapitre III

*Tests enzymatiques et étude d'interactions
intermoléculaires Inhibiteurs—ACH par
Docking moléculaire*



I. Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment (voir le chapitre I, 3^{ème} paragraphe), nombreux isozymes d'AC sont des cibles importantes dans la conception d'inhibiteurs pour les applications cliniques.^[1] Parmi les applications biomédicales (par exemple, traitement du glaucome par abaissement de la pression intraoculaire avec les inhibiteurs de l'AC), les ACs ont été considérées comme des cibles médicamenteuses validées pour le diagnostic et le traitement du cancer, car certaines isoenzymes sont surexprimées dans certains types de tumeurs. En effet, les isoenzymes IX et XII de l'AC sont surexprimées dans les cellules cancéreuses et dans nombreuses tumeurs hypoxiques. Il sont également impliquées dans les processus critiques liés à la progression du cancer et à la réponse au traitement.^[2] L'inhibition de ces isoformes par des dérivés hétérocycliques fonctionnalisés est un processus bien compris, la plupart des inhibiteurs se lient au centre métallique de l'enzyme via une liaison direct avec l'ion du zinc catalytique et d'autres se lient au site actif mais n'interagissent pas directement avec l'ion métallique.

Dans ce chapitre, nous allons décrire les tests enzymatiques sur quatre isoformes d'anhydrase carbonique (AC I, II, IX et XII), ce qui donnera plus d'informations sur la relation structure-activité. Les résultats obtenus permettent de mettre en évidence l'effet d'un bras espaceur, liant la partie métallique et le groupe arylsulfonamide d'un inhibiteur, sur les valeurs de K_i . L'objectif est donc de déterminer l'affinité de nos molécules synthétisées (**3a-c** et **4a-c**) pour ces quatre isoformes et de définir si ces dérivés présentent une sélectivité AC-I/II vs AC-IX et AC-I/II vs AC- XII.

L'étude par docking moléculaire est une étape essentielle dans la compréhension des réactions biologiques entre les protéines et leurs inhibiteurs. Pour cela, le criblage virtuel est venu interpréter les résultats enzymatiques obtenus et étudier théoriquement les interactions intervenant entre les dérivés synthétisées (**3a-c** et **4a-c**) et deux isoformes d'anhydrase carbonique humain, AC I et II.

II. Tests enzymatiques

II.1. Technique mesurant l'activité enzymatique de l'AC (flux stoppé)

Les ACs catalysent la réaction d'hydratation du dioxyde de carbone en générant du bicarbonate et un proton qui va acidifier le milieu. Une des méthodes de mesure de l'activité enzymatique de l'AC consiste donc en l'étude des variations du pH lors de l'addition d'inhibiteurs potentiels. Typiquement, l'utilisation d'indicateurs colorés ou d'électrodes de pH permet de suivre ces variations. C'est ce qui a été mis à profit pour développer la méthode actuelle de référence, utilisant la spectrophotométrie dite de « stop-flow ».^[3]

L'enzyme est incubée à température ambiante dans une solution saturée en dioxyde de carbone, servant de substrat, en présence d'un indicateur coloré. Les protons produits par l'enzyme vont acidifier le milieu, provoquant ainsi un changement de couleur de l'indicateur coloré. Les variations de pH dans le milieu sont alors suivies par mesure de l'absorbance à l'aide d'un appareil de type « flux stoppé » couplé à une cellule photosensible UV-Visible (figure 26).

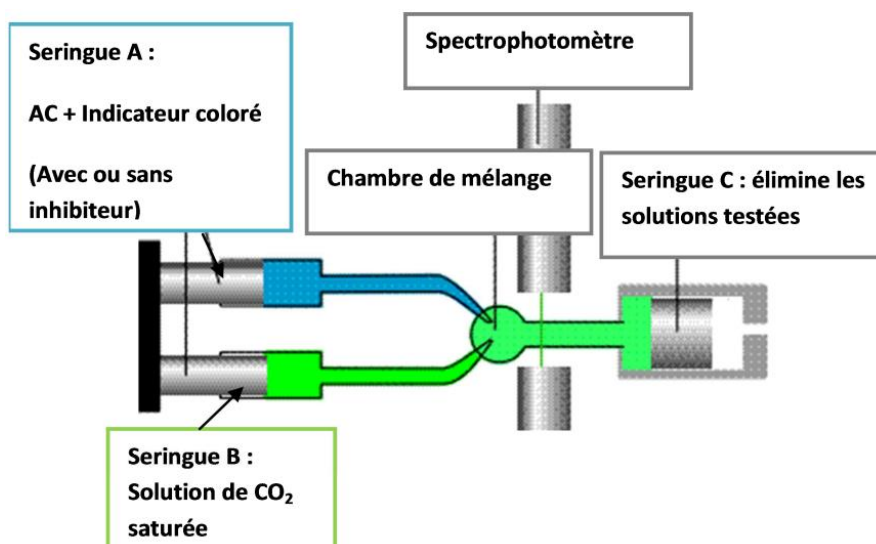


Figure 26 : Appareil de type «flux stoppé» utilisé pour la détermination du potentiel inhibiteur de dérivés issus de la synthèse vis-à-vis de l'anhydrase carbonique.

La technique de flux stoppé permet un mélange rapide de l'indicateur coloré et de la solution saturée en dioxyde de carbone. L'activité résiduelle, exprimée en pourcentage, est calculée par le rapport de l'activité en présence de l'inhibiteur sur celle en absence de ce dernier. L'ensemble des valeurs obtenues à différentes concentrations en inhibiteur permet de représenter le pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration en inhibiteur. La constante d'inhibition (K_i) est alors déterminée à partir de l' CI_{50} (concentration inhibant de moitié l'activité enzymatique) afin de standardiser les données à partir de l'équation de Cha.^[4]

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[A]}{K_M}}$$

Equation de Cha : CI_{50} : Concentration inhibitrice ; $[A]$: Concentration de l'analyte et K_M : Constante de Michaelis du substrat qui correspond à la concentration du substrat nécessaire pour avoir une activité égale à la moitié de l'activité maximale.

Pour ces travaux de thèse, tous les tests d'inhibition ont été effectués par l'équipe du Professeur Supuran rattachés au laboratoire de Chimie Inorganique et Bioinorganique de l'Université de Florence (Italie), en utilisant cette technique (flux stoppé). D'ailleurs, cette dernière nécessite des quantités non négligeables en enzyme, ce qui reste un problème notamment pour certaines isoformes, telle que l'isoforme IX (AC IX), dont la production reste encore assez difficile.

Il est également possible d'évaluer l'activité enzymatique de l'AC en mesurant la quantité de CO_2 consommée ou encore en évaluant l'activité estérase de l'AC par l'utilisation de méthodes spectrophotométriques basées sur l'hydrolyse de l'acétate de p-nitrophényle (p-NPA).^[5]

II.2. Résultats *in-vitro*

Des tests d'inhibition enzymatique *in-vitro* ont été faits pour comparer le pouvoir inhibiteur des composés organiques et leurs analogues métallisés précédemment synthétisés. Pour cela, différents types d'isoformes de l'anhydrase carbonique sont choisis en fonction de leurs pertinences d'un point de vue physiologique et pathologique:

- Deux isoformes cytosoliques, l'AC humain I et II
- Deux isoformes transmembranaires et/ou associées à des tumeurs, l'ACH-IX et XII.

Les résultats de ces tests sont rapportés dans le tableau 16 pour tous les composés synthétisés. Dans un premier temps, les trois complexes **4a-c** et le médicament de référence (acétazolamide, AAZ) ont présenté des affinités (K_I) nanomolaires similaires entre eux (environ 25 nM) sur l'isozyme AC-IX. Si nous comparons ces valeurs d'affinités à celles rapportées pour d'autres systèmes $\text{Re}(\text{CO})_3$ portant des groupements arylsulfonamides, nous trouvons que nos valeurs sont meilleures que celles récemment rapportées par le groupe de Storr (37-220 nM) et dans la gamme inférieure de celles obtenues par Babich (3-116 nM), mais supérieures à celles obtenues par le groupe d'Alberto (3-7 nM).^[6-8] Il est intéressant de noter que l'introduction d'un groupe méthylène (**4b**) ou éthylène (**4c**) entre la partie métallique et l'unité d'arylsulfonamide a un léger effet négatif sur les valeurs d'inhibition (K_I de 18.7 vs 27.3 vs 29.7 nM pour **4a**, **4b** et **4c**, respectivement).

Tableau 16 : Résultats des tests d'inhibition enzymatique sur l'AC humaine des composés **3a-c** et **4a-c** et de l'acétazolamide (AAZ), inhibiteur de sulfonamide standard.

Composés	K_I (nM) ^(a)				Rapport de sélectivité			
	AC-I	AC-II	AC-IX	AC-XII	I/IX	II/IX	I/XII	II/XII
3a	181.3	4.1	2.8	8.1	64.75	1.46	22.38	0.51
3b	305.2	56.1	22.5	47.1	13.56	2.49	06.48	1.19
3c	103.5	6.8	11.7	9.8	10.56	0.58	10.56	0.69
4a	3220.5	194.9	18.7	76.9	172.20	10.40	41.87	2.53
4b	7146.0	836.5	27.3	85.5	261.75	30.64	83.57	9.78
4c	864.2	89.7	29.7	45.5	029.10	03.02	18.99	1.97
AAZ	250	12	25	05.7	10	0.48	43.86	2.10

^(a) La moyenne de 3 essais différents, par la technique de "flux stoppé".

Marge d'erreurs de \pm (5-10)% sur les valeurs rapportées.

Concernant les trois dérivés organiques **3a-c**, une inhibition plus forte a été constatée sur les quatre isoformes de l'anhydrase carbonique (AC I, II, IX et XII) comparée à leurs analogues métallisés. En particulier, le ligand organique **3a** inhibe fortement, et avec une sélectivité remarquable, l'isoforme transmembranaire IX avec une constante d'inhibition (K_I) égal à 2.8 nM. Le fort pouvoir inhibiteur du ligand **3a** sur l'AC-IX était 7 fois plus efficace que son analogue **4a**. Dans ce cas, les méthodes *in-silico* devraient expliquer ce résultat inattendu, car les ligands libres non métallisés ont une affinité généralement faible que celle des complexes de rhénium correspondants.^[6]

Cette première étude a montré que les deux premiers complexes du rhénium (**4a** et **4b**) étaient fortement inactifs contre l'ACH-I et avaient une faible affinité contre l'ACH-II. En retour, le troisième complexe **4c** montrait une inhibition entre moyenne et efficace sur les deux isoformes ACH-I ($K_I = 864.2$ nM) et ACH-II ($K_I = 89.7$ nM).

En termes de sélectivité, le complexe **4b** présente une plus grande sélectivité envers l'isoforme AC-IX avec des rapports prometteurs, $K_I^{(AC-I)} / K_I^{(AC-IX)}$ et $K_I^{(AC-I)} / K_I^{(AC-IX)}$ égal à 261.75 et 30.64, respectivement.

III. Prédiction des interactions Inhibiteurs-ACH par docking moléculaire

L'utilisation des méthodes de docking (ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire) dans le processus de conception de médicaments a débuté il y a plus de 30 ans.^[9] Leur objectif est de prévoir la capacité ou non d'une molécule à se lier au site actif d'une protéine en se basant pour cela sur la prédiction de la conformation et de l'orientation de la molécule lors de sa liaison au récepteur.^[10] A cet effet, les méthodes de docking combinent l'utilisation d'un algorithme de recherche, permettant de générer des modes de liaisons putatives du ligand dans le récepteur, ou « poses », et d'une fonction de score, employée pour classer les différentes poses selon un score prédit d'affinité.^[11] Les méthodes de docking s'attachent donc, d'une part, à identifier les molécules qui sont des ligands véritables du récepteur parmi toutes celles étudiées, mais aussi d'autre part, à déterminer les poses correctes soit les conformations adoptées par les ligands lors de la liaison au récepteur.

III.1. Les interactions intermoléculaires Protéine–Inhibiteurs

Au niveau du site actif, le processus d'interaction se fait par liaison complémentaire du ligand avec l'architecture protéique. Cette association est assurée grâce à plusieurs types de liaisons faibles.

III.1.1. Les différentes interactions

- Les interactions électrostatiques : Elles agissent à plus grande distance entre dipôles chargés.

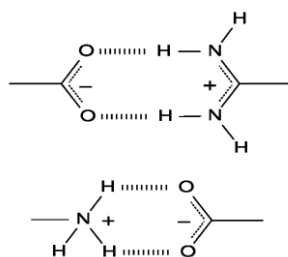


Figure 27 : Interactions électrostatiques.

- Les forces de Van Der Waals : Elles résultent de l'interaction des nuages électroniques de deux atomes adjacents conduisant à la présence d'une force attractive pour des distances de 3-4 Å. Les forces de van der Waals sont généralement faibles. Leur nombre élevé va produire au total une force importante. ^[12,13]

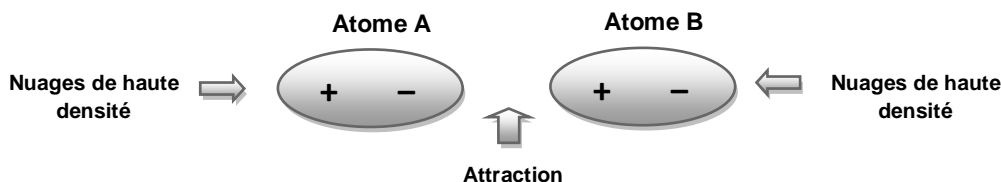


Figure 28 : Les forces de Van der Waals

- La liaison hydrogène : Cette liaison intervient lorsqu'un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif (le donneur) est attiré par un autre atome électronégatif (l'accepteur). Elle agit à très courte distance (0,8 à 2,8 Å). Les liaisons hydrogènes sont peu nombreuses et s'adaptent très bien à la flexibilité (l'angle peut varier de 120° à 180°).

Elle est définie par ; la distance entre les deux atomes qui forment la liaison covalente **D–H** de type δ , la longueur de l'interaction **H...A** et l'angle **D–H...A**. ^[12,13]

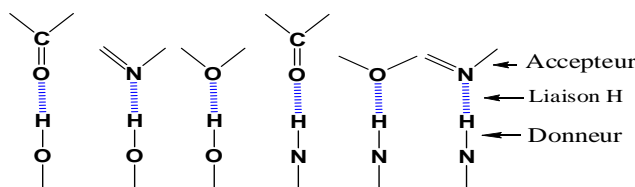


Figure 29: Liaison hydrogène.

- Les interactions hydrophobes : Les molécules dépourvues de groupes chargés ou d'atomes capables de former des liaisons hydrogène ne peuvent donc pas s'hydrater ; on les nomme pour cette raison substances hydrophobes. L'effet hydrophobe est la tendance qu'ont ces groupes à se rassembler par coalescence de façon à minimiser les contacts avec l'eau.

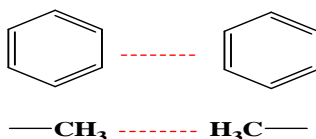


Figure 30: Interactions hydrophobes

III.1.2. Implication des interactions dans la structure et la flexibilité

Les conditions environnementales (température, pH, salinité...) affectent la stabilité et la flexibilité des biomolécules. Leur rigidité structurale est suffisante pour préserver leur forme native spécifique ; leur flexibilité interne permet leur bon fonctionnement (activité enzymatique des enzymes...). La flexibilité est donc essentielle pour conserver leur activité biologique.

Les liaisons de faible énergie sont nécessaires à l'établissement et au maintien des conformations, de même que pour le fonctionnement des mécanismes des processus biologiques. Leur grand nombre, par effet cumulatif, leur confère un rôle capital au niveau du repliement tridimensionnel et de la stabilité des structures.^[10,11]

En revanche, la facilité qu'ont ces liaisons faibles à se rompre permet les interactions moléculaires caractéristiques des réactions biochimiques dont découlent les propriétés de la vie : en permanence, les molécules se reconnaissent, s'assemblent, réagissent et se dissocient. D'autre part, elles permettent une grande souplesse conformationnelle, clé de la flexibilité des molécules biologiques, et donc des capacités d'adaptation, de reconnaissance et de spécificité.

III.2. Importance de la structure co-cristallisée pour un criblage virtuel

Lorsque la structure 3D de la cible biologique d'intérêt est disponible, des méthodes dites « basées sur la structure » peuvent être employées pour réaliser le criblage virtuel. Il existe deux types de méthodes expérimentales pour obtenir la structure 3D d'une cible : la diffraction des rayons X et la résonance magnétique nucléaire (RMN). Les méthodes de prédiction, tel que les méthodes de docking qui sont les plus populaires, utilisent la structure 3D de la cible pour découvrir de nouveaux composés actifs. Ces techniques nécessitent l'identification préalable du site de liaison (voir le chapitre I, 4^{ème} paragraphe).

III.2.1. Identification du site actif

L'identification du site de liaison (ou site actif) est nécessaire et cruciale pour pouvoir réaliser un criblage virtuel basé sur la structure. Pour cela, une solution est possible : obtenir une structure 3D de la protéine co-cristallisée avec un ligand.^[14]

III.2.2. Structure co-cristallisée avec un ligand

L'analyse de la structure cristallisée d'une protéine avec un ligand permet de rechercher les interactions s'établissant entre ces deux partenaires.^[15] Les acides aminés clés, c'est-à-dire impliqués dans les interactions ligand-protéine, permettent ainsi de guider la définition du site de liaison. Il s'agit de la méthode la plus sûre pour identifier un site de liaison puisqu'elle utilise des données expérimentales et non pas des données prédites.

III.3. Réalisation du criblage virtuel (docking moléculaire)

Les calculs de Docking moléculaire ont été essentiellement effectués pour prédire et comprendre les modes d'interactions de nos inhibiteurs ancrés (**3a-c** et **4a-c**), non disponibles dans la PDB (Protein Data Bank), à la cavité du site actif de deux isoformes cytosoliques, ACH I et II.

Dans cette étude, nous avons utilisé le programme AutoDock 4.2.6 dans sa version la plus récente. AutoDock est un ensemble de trois sous-programmes destinés pour prédire la conformation la plus favorable d'un ligand au sein de son récepteur.

Le contrôle des paramètres définissant les propriétés du ligand est réalisé avec le sous-programme AutoTors. Le sous-programme AutoGrid effectue, de son côté, le calcul des différentes grilles de potentiel. Enfin, le sous-programme AutoDock réalise les calculs d'amarrage moléculaire proprement dits. Nous avons également utilisé l'interface graphique "ADT" (AutoDock Tools) version 1.5.6 pour visualiser la localisation précise de l'espace à l'intérieur duquel vont se faire les calculs.^[16]

La procédure de simulation par le programme AutoDock 4.2.6 se décompose en 5 étapes :

III.3.1. Préparation des molécules à l'arrimage

Le complexe protéine-Inhibiteur est téléchargé dans le format pdb à partir de la banque de données en introduisant son code ID. Parmi les nombreux complexes proposés par la PDB, nous avons choisi les codes **2NMX** (ACH-I-M25) et **1IF7** (ACH-II-SBR), car ils s'agissent des structures correctement définies avec des résolutions de 1.55 Å et 1.98 Å

Avant leur utilisation par AutoDock, les complexes 2NMX^[17] et 1IF7^[18] sont séparés de leurs ligands (M25 et SBR) afin d'obtenir des récepteurs avec des sites actifs libres.

Chaque récepteur (ACH-I et II) est ensuite préparé en définissant les charges partielles de ses atomes par l'intermédiaire du sous-programme AutoTors qui attribue des charges de type "Kollman" calculées avec le champ de forces empirique Amber.^[19]

Il est aussi nécessaire de rajouter, aux récepteurs, les hydrogènes dits polaires c'est à dire « essentiels ». Les fichiers des protéines ainsi préparées sont convertis par AutoDock au format *pdbq* qui correspond aux données des charges. Enfin, On intègre dans ces fichiers les paramètres de solvation des atomes avant de l'enregistrer dans le format *pdbqt* (format propre à AutoDock).

Les géométries initiales des ligands utilisés dans ce travail sont optimisées précédemment (voir le paragraphe II du chapitre II) avec la méthode DFT pour minimiser leur énergie. Les molécules ainsi obtenues sont enregistrées au format *pdb*.

La phase finale de préparation du ligand est réalisée par le sous-programme AutoTors4. Ce dernier a pour rôle de contrôler les mouvements du ligand, en définissant les atomes aromatiques, les liaisons flexibles et les angles de torsion. La molécule finale est enregistrée dans le format *pdbqt* avant son utilisation par AutoDock 4.2.6.

III.3.2. Calcul des grilles de potentiel

Pour augmenter la vitesse d'évaluation de l'énergie du système, le récepteur (soit ACH-I ou II) est plongé dans une grille tridimensionnelle englobant largement le site actif de la protéine étudiée et permettant la libre rotation du ligand dans ce site. Le centre de cette boîte est déterminé par les coordonnées X, Y et Z de -17,024, 1,089 et -16,682 pour l'isoforme ACH-I et de -3,618, 6,643 et 15,087 dans le cas de ACH-II, respectivement, avec les dimensions 50*50*50 Å³ (figure 31).

L'espacement ou la maille de la grille est fixé par défaut à 0.375 Å (correspondant au quart de la longueur d'une simple liaison C-C). La boîte est alors centrée sur le ligand et ses dimensions sont proportionnelles à la taille de tous les ligands étudiés.

L'étape suivante du programme AutoDock 4.2.6 consiste à exécuter les instructions grâce au sous-programme AutoGrid4. Il s'agit de calculer l'affinité entre les différents types d'atomes, de la protéine (C, H, O, N et S) et le ligand, à l'intérieur de la boîte.

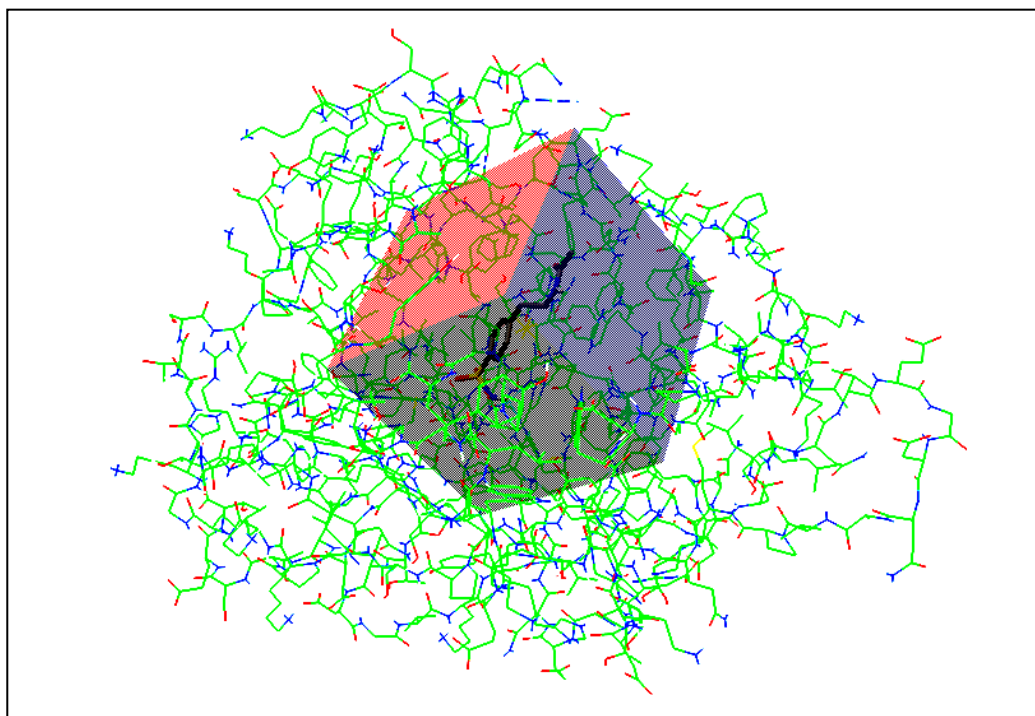


Figure 31: Position de la boîte d'amarrage dans le site actif de hCAI (2NMX).

III.3.3. La recherche des solutions d'amarrage

Le mode de fonctionnement d'Autodock4 consiste à faire varier les différentes positions du ligand (axes de translation, de rotation et angles dièdres) à l'intérieur de la boîte. Il utilise les grilles de potentiels pour calculer l'énergie d'interaction entre le ligand en une position donnée et la macromolécule (récepteur). Cette méthode permet de calculer très rapidement l'énergie d'interaction ligand-récepteur car les potentiels sont pré-calculés, bien entendu, par le sous-programme AutoGrid4.

L'étape du criblage virtuel est réalisée grâce au sous-programme AutoDock4. Dans notre étude, nous avons utilisé l'AGL avec les paramètres suivants :

- La taille de la population (150).
- Le nombre maximum d'évaluations d'énergie (2500000).
- Le nombre maximum de générations (27000).
- Le niveau de sélection élitiste : le nombre des meilleurs individus qui survivent automatiquement à la génération suivante. La valeur standard est 1.
- Le taux de croisement (0.8).
- Le taux de mutation (0.02).

- Le nombre de cycles à exécuter, c'est-à-dire le nombre de solutions souhaitées, est égal à 100.

III.3.4. Analyse des résultats *in silico*

Les résultats de docking sont générés dans un fichier texte (format propre à AutoDock). Ce fichier fournit les coordonnées atomiques des 100 meilleurs positions du ligand dans le site actif de l'enzyme étudié, leur énergie d'interaction ainsi que les K_I correspondants et enfin les différentes valeurs de l'écart quadratique moyen (Root Mean Square Deviation ou le RMSD) entre le ligand de référence et les ligands arrimés.

III.4. Tests de fiabilité du programme de docking

La prédiction du mode d'interaction consiste à déterminer le positionnement correct du ligand par rapport à son récepteur. La capacité d'un programme à réussir ce travail est habituellement jugé au moyen de la déviation quadratique moyenne (ou RMSD) de la position du ligand calculée par le logiciel par rapport au ligand de référence existant au niveau de la PDB.

III.4.1. RMSD et analyse visuelle

Le test de fiabilité du programme AutoDock4.2 a été réalisé en utilisant deux complexes protéines–ligands, ACH-I–M25 (2NMX) et ACH-II–SBR (1IF7), pris de manière arbitraire de la PDB. Ces complexes sont téléchargés au format PDB après introduction dans la banque PDB le code correspondant à chaque complexe. Pour les ligands re-amarrés, N-{2-[4-(aminosulfonyl)phenyl]ethyl}acetamide (M25) et (R)-N-(3-Indol-1-yl-2-methyl-propyl)-4-sulfamoyl-benzamide (SBR), la pose la plus favorable est inférieure à 2 Å en RMSD (1,79 Å pour M25 et 1,48 Å pour SBR). Les valeurs du RMSD sont conformes aux résultats de *Chikhi* et Bensegueni (2008) ^[20] et Gabb (1997) ^[21] qui démontrent que tout programme de docking n'est performant que lorsque le RMSD est inférieur ou égale à 2 angströms.

Ces résultats sont fortement appuyés par l'analyse visuelle qui montre à chaque fois une superposition maximale de la conformation optimale du ligand calculée par AutoDock4.2 avec la géométrie du même ligand donnée par diffraction des rayons-X (figure 32). Le test par le RMSD nous permet de conclure, que le logiciel AutoDock peut être utilisé pour prédire les interactions enzyme-inhibiteurs.

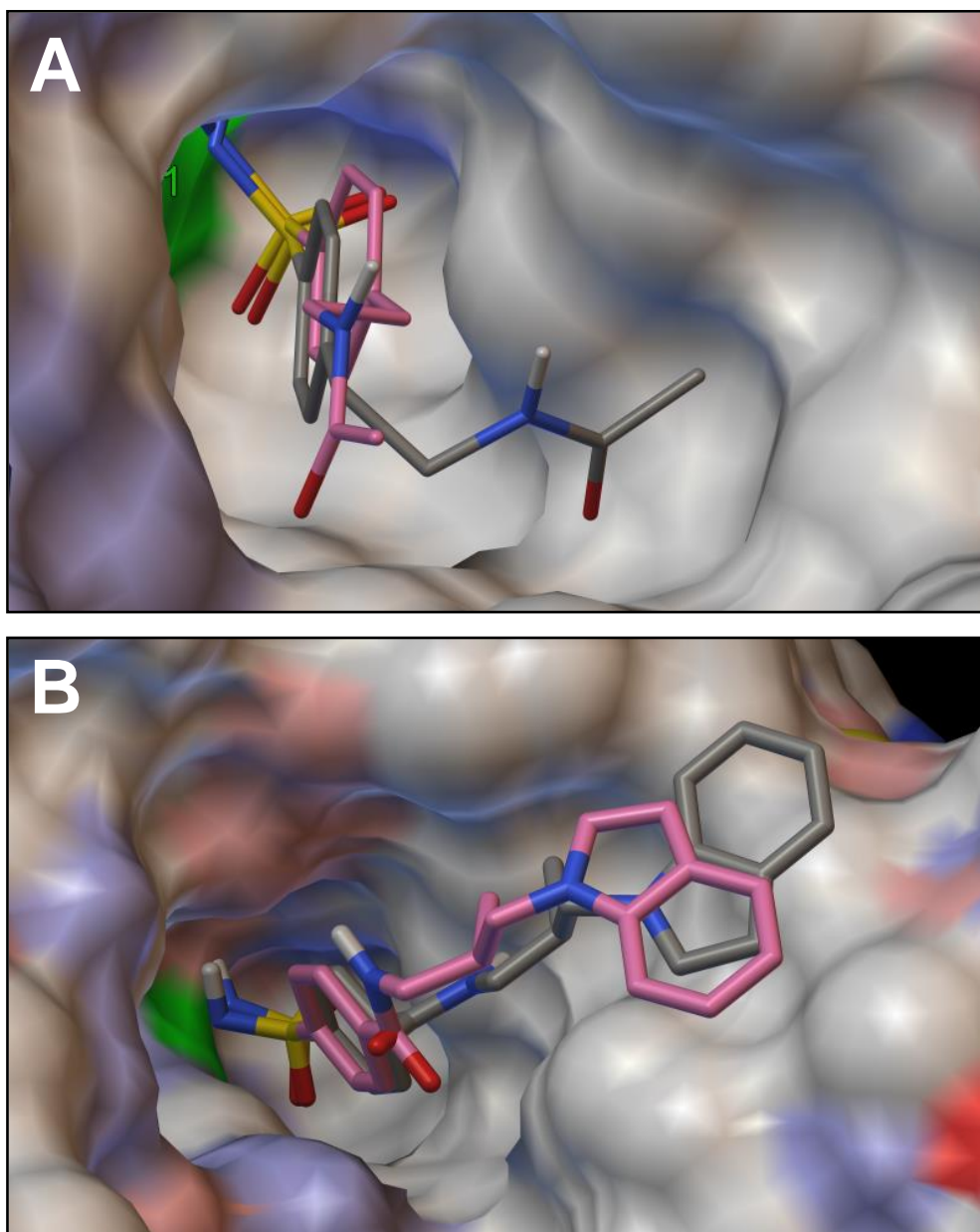


Figure 32 : Superposition de la géométrie de ligands M25 (A) et SBR (B) obtenus par rayon-X (carbones colorés en grée) et celles calculées par docking moléculaire avec AutoDock4.2 (carbones colorés en violet).

III.4.2. Modes d'interactions intermoléculaires Protéine-inhibiteur

Dans le but de comprendre le mode d'interaction de nouveaux inhibiteurs dérivés (**3a-c** et **4a-c**) avec le site actif d'AC humain, il nous a semblé judicieux d'étudier, en premier lieu, le mécanisme d'inhibition mis en place par les inhibiteurs M25 et SBR qu'on retrouve sous forme de complexes avec les deux isozymes ACH-I et II, respectivement, au niveau de la

PDB. Il s'agit des mêmes complexes utilisés précédemment dans le test de performance du programme. Rappelons que ces complexes portent les codes PDB suivants : 2NMX et 1IF7.

A l'aide du programme AutoDock4.2,^[16] nous avons pu simuler la formation de ces complexes et évaluer leurs énergies d'interaction. L'interface graphique AutoDock Tools 1.5.6 (ADT) nous a aidé à visualiser les contacts de Van der Waals et les liaisons hydrogène mises en jeu lors de ces interactions, ces dernières sont les plus importantes parmi les liaisons faibles.

Durant les processus de docking moléculaire, 100 conformations sont calculées tandis que la conformation préférée est sélectionnée en regardant le cluster qui a l'énergie de liaison la plus faible. Dans le cas de l'inhibiteur naturel re-amerée, M25, le complexe enzyme-inhibiteur (ACH-I-M25) donne une énergie de liaison de $-5.05 \text{ kcal mol}^{-1}$ et une énergie de $-6,74 \text{ kcal mol}^{-1}$ est donnée pour le complexe ACH-II-SBR.

L'analyse visuelle montre que la fonction sulfonamide ($-\text{SO}_2\text{NH}^-$), pour les deux ligands M25 et SBR, forme deux liaisons hydrogène avec le résidu de la chaîne latérale Thr199 ($-\text{N}-\text{H}\dots\text{O}-\text{Thr199}$ et $-\text{S}-\text{O}\dots\text{H}-\text{N}-\text{Thr199}$) (figure 33). Les deux inhibiteurs M25 et SBR sont stabilisés par d'autres interactions de type hydrophilique/hydrophobique, sont présentés par des sphères d'interactions en vert, faisant intervenir les résidus : « Leu198, His94, His200, Leu141, Phe91 et Ala135 » pour le ligand M25 (figure 33.A) et « His119, Leu198, Leu204, Pro202, Val135, Gly132 et Phe131 » pour SBR (figure 33.B).

Le cycle aromatique interagit avec la partie hydrophobe des résidus latéraux : « Leu198 et His200 » dans le cas du M25, et « Leu198 et Val121 » dans le cas du SBR. Le groupement sulfonamide ($-\text{SO}_2\text{NH}^-$) établit des contacts polaires avec les résidus : « Thr199 et His94 » dans le cas du M25, et « Thr199 et His119 » dans le cas du SBR. Ces contacts sont presque similaires à ceux présents dans la projection 2D des complexes « protéine-ligand » co-cristallisés (figure 34). De plus, l'extrémité indole de la molécule SBR forme une interaction hydrophobe supplémentaire avec la poche de la cavité, définie par les résidus Phe131, Gly132, Val135, Leu204 et Pro202. Puisque les orientations de la partie benzène-sulfonamide de la structure co-cristallisée (pour les deux isoforms d'AC I et II) et de la position prédite sont très proches l'une de l'autre, ainsi que la valeur RMSD est inférieure à la valeur critique de $2,0 \text{ \AA}$, on peut conclure que le programme AutoDock reproduit correctement le mode de liaison.

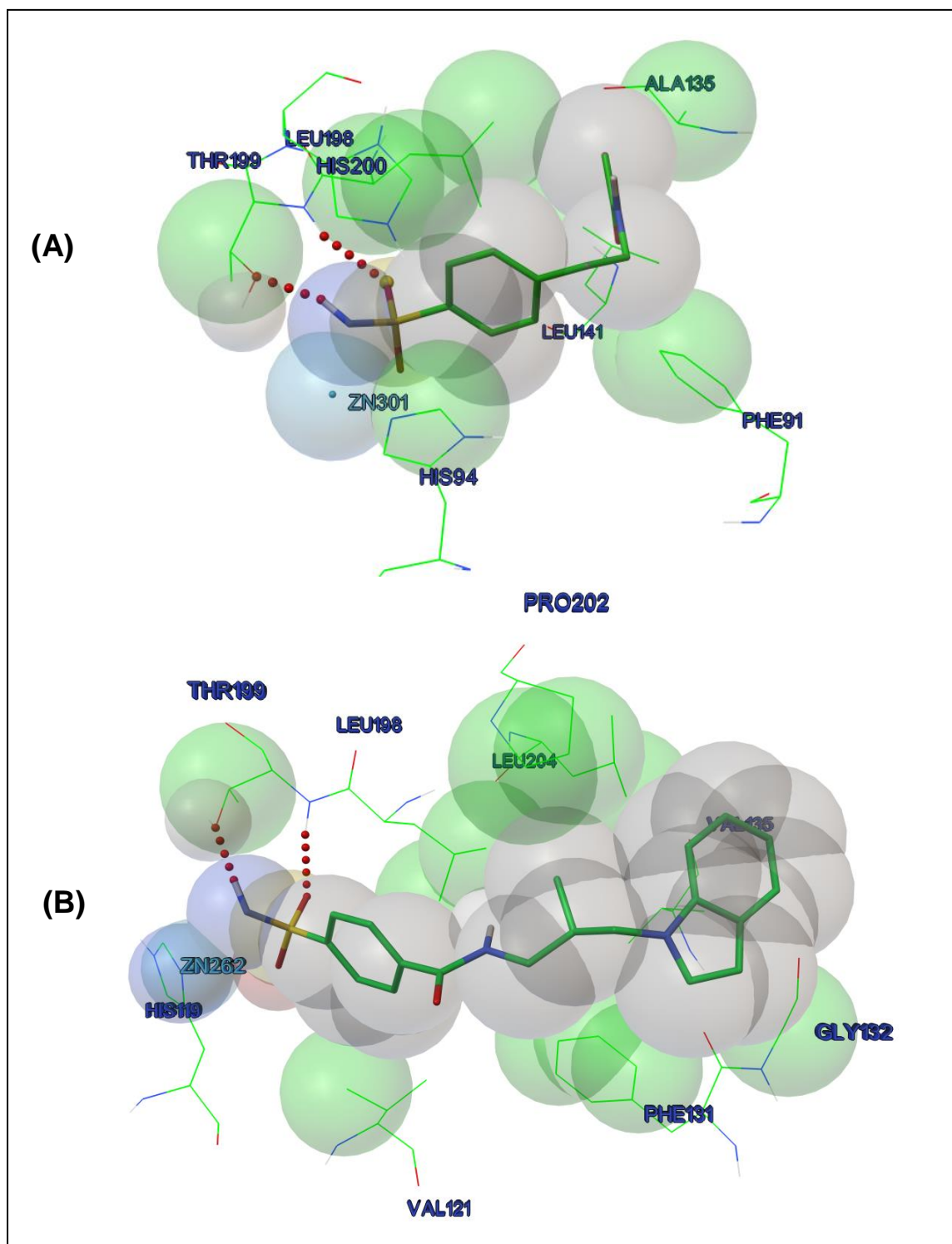


Figure 33 : Interactions entre les inhibiteurs amarrés "M25 (A) et SBR (B)" et les résidus de chaîne latérale dans la cavité du site actif d'AC humain I et II. Les contacts VDW sont représentés par des sphères de coordination en vert, et les interactions de liaisons H sont colorées en rouge.

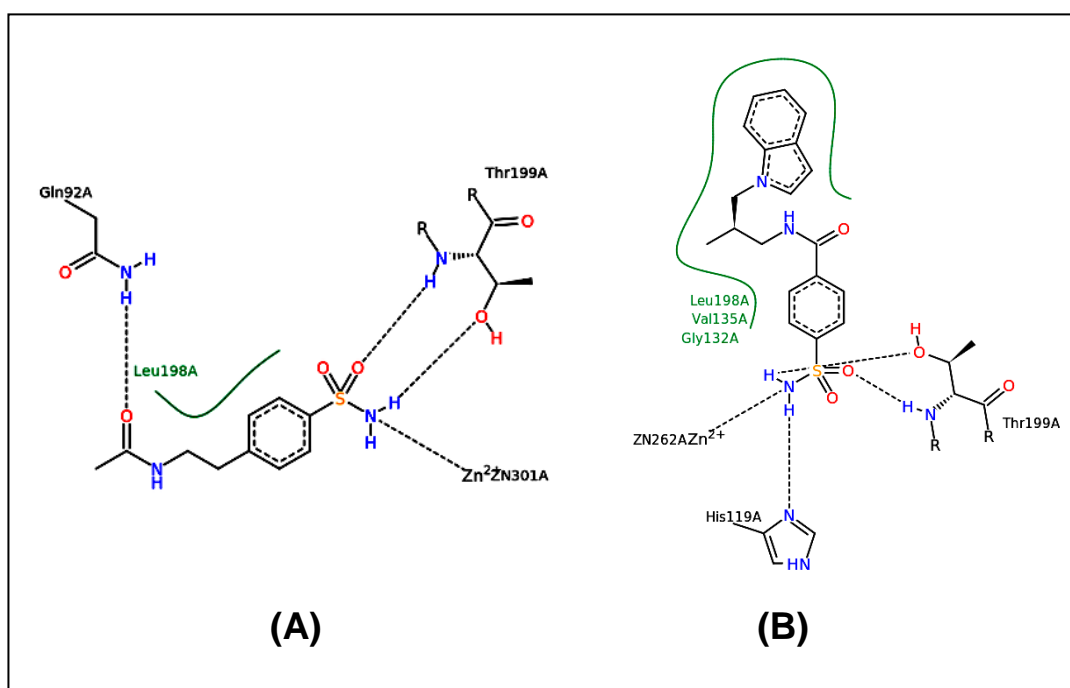


Figure 34 : Projection 2D des interactions entre les inhibiteurs "M25 (A) et SBR (B)" et les résidus de chaîne latérale dans la cavité du site actif d'AC humain I et II.

III.5. Etude des interactions intervenant dans l'inhibition de deux isoformes d'AC humain I et II par les dérivés organiques **3a-c** et leurs dérivés métalliques correspondants **4a-c**

A la lumière des résultats obtenus avec les ligands naturels "M25 et SBR", nous pouvons conclure que le programme AutoDock est hautement performant et qu'on peut l'utiliser sans trop de risque d'erreurs pour générer (par simulation *in silico*) d'autres inhibiteurs et de prédire le mode d'interaction vis-à-vis l'anhydrase carbonique. A cet effet, nous avons amarré nos ligands organiques **3a-c** et leurs complexes de Re(I) correspondants **4a-c**, non disponibles dans la PDB, dans les mêmes cavités occupées par les ligands naturels, en utilisant toujours les modèles ACH-I (code PDB: 2NMX) et ACH-II (code PDB: 1IF7) avec les mêmes conditions de calculs.

Au vu des résultats obtenus, comme le montre la figure 35, les meilleures poses pour tous les inhibiteurs sont bien placées dans le site de liaison d'ACH-I et II où ils sont alignés avec les inhibiteurs naturels, M25 et SBR.

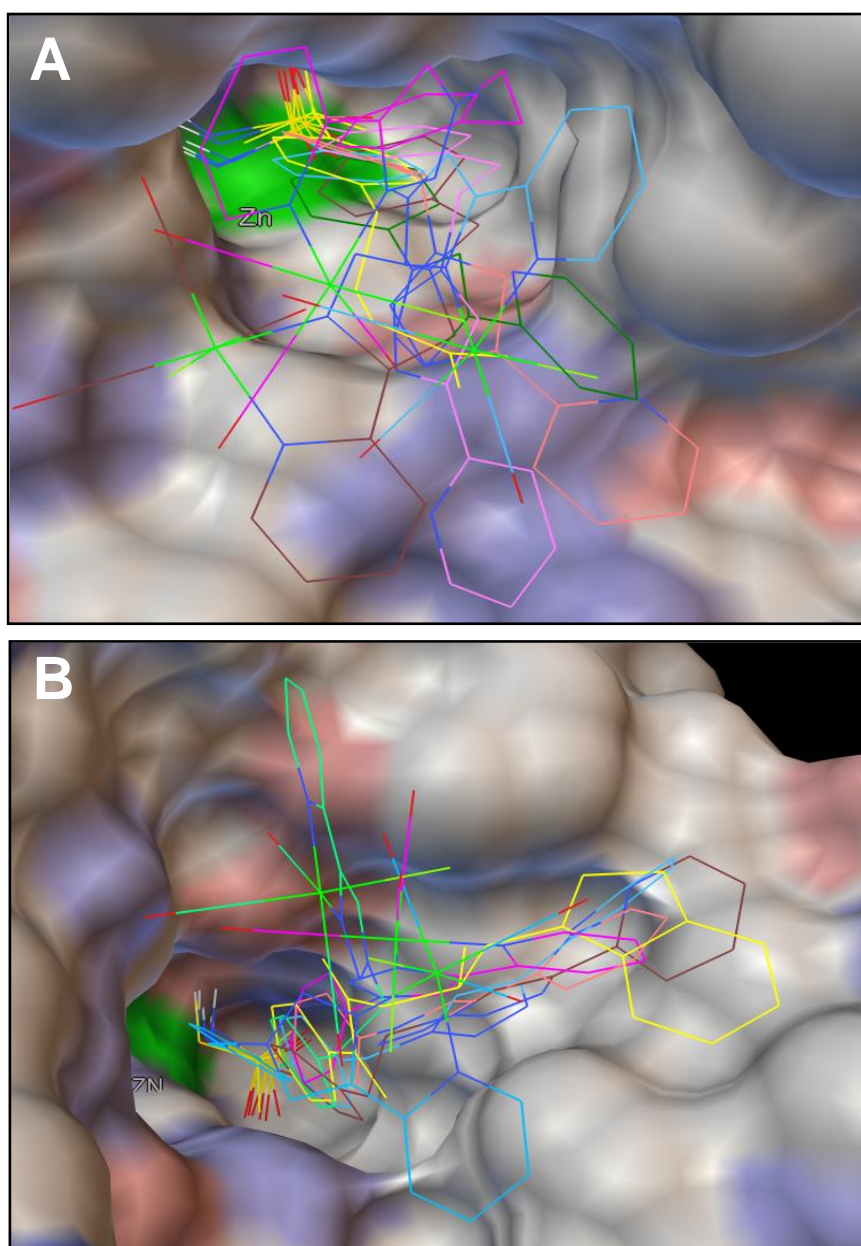


Figure 35 : Alignements des ligands organiques **3a-c** et de leurs complexes de **Re(I)** correspondants **4a-c** amarrés dans le site de liaison des cibles **ACH-I** (A) et **II** (B), les ligands natifs (**M25** et **SBR**) sont colorés en jaune.

Les tableaux 17 et 18 montrent que la plupart des résidus d'acides aminés, impliqués dans les interactions hydrogène et de Van Der Waals, incluent le résidu Thr199 ^[22] ainsi qu'un certain nombre de résidus bordant la poche du CO₂, à savoir Leu198, Trp209, Val143 et Val121. ^[23]

Généralement, le mode de liaison obtenu par le docking moléculaire pour tous les inhibiteurs ancrés **3a-c** et **4a-c** montre que la partie benzène-sulfonamide ressemble au mode de liaison du ligand trouvé dans la structure co-cristallisé pour les deux cibles ACH-I et II. Comme le présente la figure 35, l'azote déprotoné du groupe sulfonamide était dans tous les cas situé à proximité de l'atome de zinc et similaire à ceux des ligands naturels (M25 et SBR). La distance Zn-N, entre l'atome du zinc (site actif) et l'azote (inhibiteur) dans la région d'interaction, varie entre 1,96 et 2,54 Å (voir les tableaux 17 et 18). Ces valeurs sont proches à celles déclarées pour d'autres complexes ACH-inhibiteurs contenant des inhibiteurs similaires (1,95–2,57 Å). ^[24]

Les résultats fournis dans les tableaux 17 et 18 révèlent que les inhibiteurs ont été stabilisés non seulement par des liaisons hydrogène entre le groupement sulfonamide (-SO₂-NH⁻) et le résidu Thr199, mais aussi par plusieurs interactions hydrophobes/hydrophiles avec les résidus latéraux de la protéine ACH-I et/ou II.

En effet, les composés organiques **3a-c** orientent profondément le fragment arylsulfonamide dans la cavité de l'ACH-I en formant trois liaisons hydrogène, deux liaisons avec le résidu Thr199 (comme ceux du complexe co-cristallisé M25-hCAI) et autre liaison formé entre l'atome d'azote du cycle triazole et le résidu Gln92. Ces inhibiteurs ont également formé des interactions favorables avec des résidus latéraux plus importants, par exemple His94, His200, Thr199, Leu198, His67, Gln92 et Phe9. Ce mode d'interaction ressemble à celui de l'inhibiteur original M25 trouvé dans la structure cristalline (PDBID: 2NMX).

Pour l'isoforme ACH-II, les cycles aromatiques de deux composés organiques **3a** et **3c** partagent un mode de liaison similaire qui est adopté par plusieurs contacts hydrophobes (Leu198, Thr200 et Val121). Tandis que l'atome d'azote du cycle triazole dans le cas de dérivé **3c** crée une liaison H supplémentaire avec le résidu Gln92. Ces interactions semblent apporter une contribution importante à la stabilisation de ces deux dérivés, qui possèdent des affinités mineures (K_I de 4,1 nM pour **3a** et de 6,8 nM pour **3c**).

D'autre part, les inhibiteurs métallisés **4a-c** forment des interactions polaires et hydrophobes provoquées par le contact de l'unité $\text{Re}(\text{CO})_3$ avec certains résidus, tels que His64 et Pro202. Grâce à la contribution des extrémités carbonyles du noyau $\text{Re}(\text{CO})_3$, le composé **4c** a pu établir deux liaisons hydrogène supplémentaires, l'une avec le résidu Gln92 dans le cas de l'isoforme ACH-I (figure 36B) et l'autre avec le résidu His64 dans le cas de l'isoforme ACH-II (figure 37B).

L'affinité importante du composé **4c** vis-à-vis les isoformes ACH-I ($K_I = 864,2$ nM) et ACH-II ($K_I = 89,7$ nM), en comparaison avec les deux autres dérivés **4a** et **4b**, peut être expliquée par les liaisons hydrogène additionnelles (qu'on a discuté au-dessus) ainsi que par les interactions électrostatiques plus fortes observées entre l'unité $\text{Re}(\text{CO})_3$ et l'entrée de la cavité : c'est-à-dire, His67 (dans le cas de ACH-I) et Pro201 et Trp5 (dans le cas de ACH-II) comme indiqué dans les figures 36B et 37B, respectivement.

Cependant, dans le cas d'un ligand **3c**, on peut observer plus d'interactions autour de la région pyridyle, dans lesquelles sont absentes dans son composé de rhénium correspondant **4c**. Où l'atome d'azote du motif pyridine établit encore une liaison hydrogène avec le résidu His67 et une interaction VDW avec le résidu Asn69, dans le cas de **3c**-ACH-I (figure 36A), ainsi que des interactions polaires supplémentaires avec le résidu Gln92 et d'autres hydrophobes avec les deux résidus Ile91 et Glu69, dans le cas de **3c**-ACH-II (figure 37A). Le réseau intense d'interactions, fourni par deux azotes libres de la fraction pyridyl-triazole, reflète les données d'inhibition nanomolaire plus petites mesurées pour le composé organique **3c** (K_I de 103,5 nM pour **3c**-hCAI et de 6,8 nM pour **3c**-hCAII, respectivement) par rapport à son dérivée métallisé correspondant **4c**.

Tableau 17 : Énergie libre de liaison calculée ($Kcal\ mol^{-1}$), liaisons H, distances Zn–N (Å) et contacts VDW dans la région d'interaction inhibiteurs—ACH-I

Composés	ΔG_b	Liaisons hydrogènes	Zn–N	Contacts VDW
M25	-5.05	Thr199 (deux liaisons), Gln92	2.63	Thr199, His119, His94, His200, Leu198, Gln92, The91, Leu131
3a	-6.82	Thr199 (deux liaisons), Gln92	2.00	His94, His200, Thr199, Leu198, His67, Gln92, Phe91, Leu131
3b	-7.50	Thr199 (une seul liaison), Gln92	2.23	His96, His119, Thr199, Leu198, His94, His200, His67, Gln92, Phe91
3c	-8.40	Thr199 (deux liaisons), Gln92, His67	2.31	His119, His94, Thr199, Leu198, His200, Ala121, His67, Gln92, Phe91, Asn69
4a	-6.56	Thr199 (deux liaisons)	2.19	Thr199, His200, His94, His96, His119, Ala132, Ala135, Leu131
4b	-6.55	Thr199 (deux liaisons)	2.23	Thr199, Leu198, Pro201, Pro202, His200, His64, His94, His119, Gln92, Val62, Phe91
4c	-6.75	Thr199 (deux liaisons), Gln92	2.54	Thr199, Leu198, Pro202, His119, His200, Trp209, Val143, Leu141, His67, Phe91

Tableau 18: Énergie libre de liaison calculée ($Kcal\ mol^{-1}$), liaisons H, distances Zn–N (Å) et contacts VDW dans la région d'interaction inhibiteurs—ACH-II

Composés	ΔG_b	Liaisons hydrogènes	Zn–N	Contacts VDW
SBR	-6.74	Thr199 (deux liaisons)	2.21	His119, Thr199, Leu198, Leu204, Pro202, Val135, Gly132, Phe131
3a	-6.48	Thr199 (deux liaisons)	1.96	His119, His94, Thr199, Leu198, Thr200, Val121, Val135, Phe131
3b	-6.90	Thr199 (deux liaisons)	1.91	Thr199, Leu198, Val121, Phe131, Leu204, Pro202, Val135
3c	-7.0	Thr199 (deux liaisons), Gln92	2.24	Thr199, His94, Leu198, Thr200, Val121, Gln92, Phe131, Ile91, Glu69
4a	-6.35	Thr199 (deux liaisons)	1.89	His94, His64, Trp209, Thr199, Leu198, Thr200, Pro202, Val135
4b	-6.10	Thr199 (deux liaisons)	2.07	His94, His119, His64, Thr199, Leu198, Thr200, Gln92, Pro202, Ile91
4c	-6.36	Thr199 (deux liaisons), HIS64	2.44	His119, Thr199, Leu198, Val121, Thr200, His64, Trp5, Pro201, Pro202

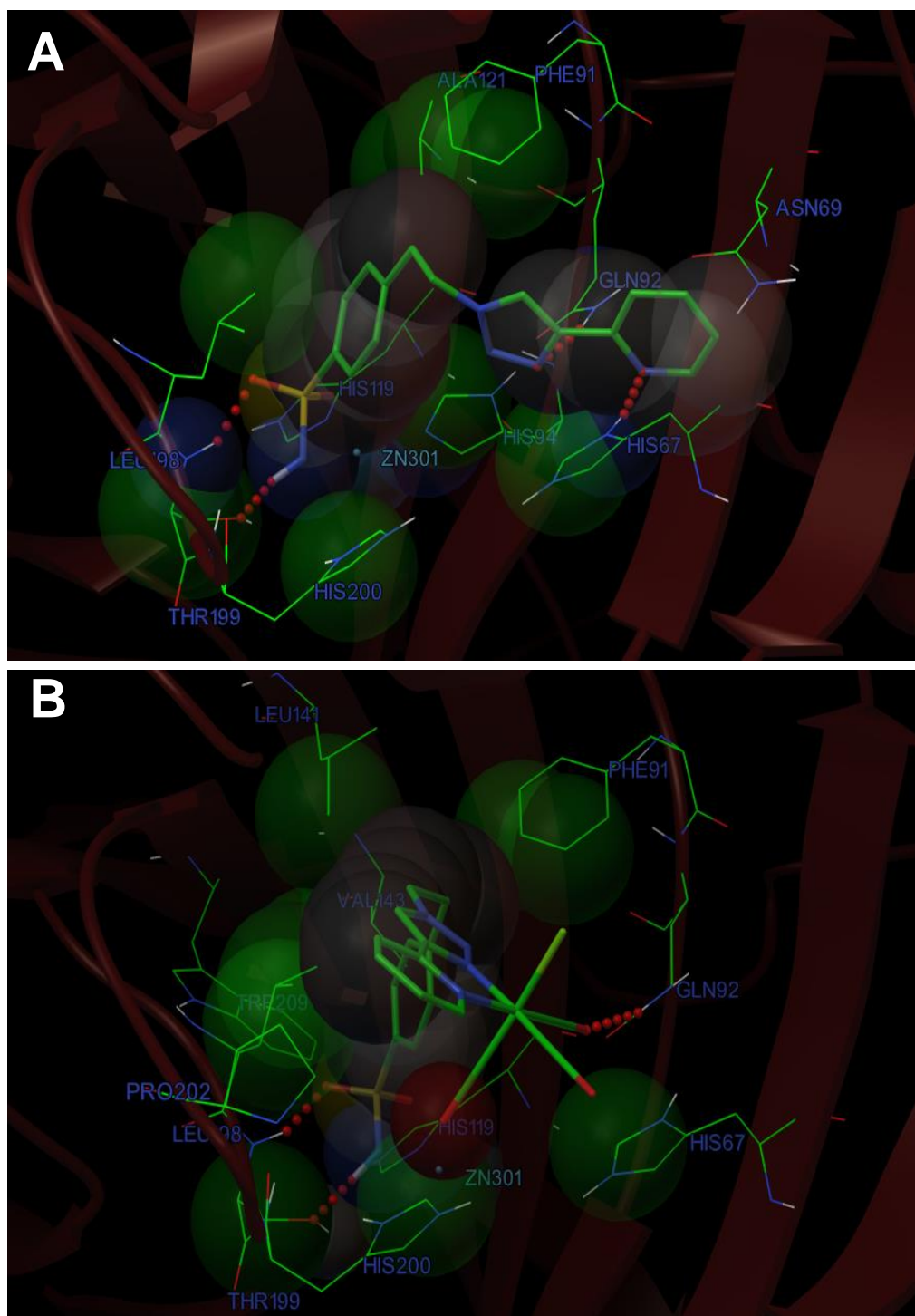


Figure 36 : Interactions des inhibiteurs ancrés, ligand organique **3c** (A) et son complexe correspondant de rhénium **4c** (B), avec les résidus de chaîne latérale dans le site de liaison de l'isozyme ACH-I. Code de couleur : atomes de carbones en vert, atomes d'oxygène en rouge, atomes d'azote en bleu et les atomes de soufre en jaune et les interactions hydrogène en rouge. Les contacts VDW sont représentés par des sphères de coordination en vert.

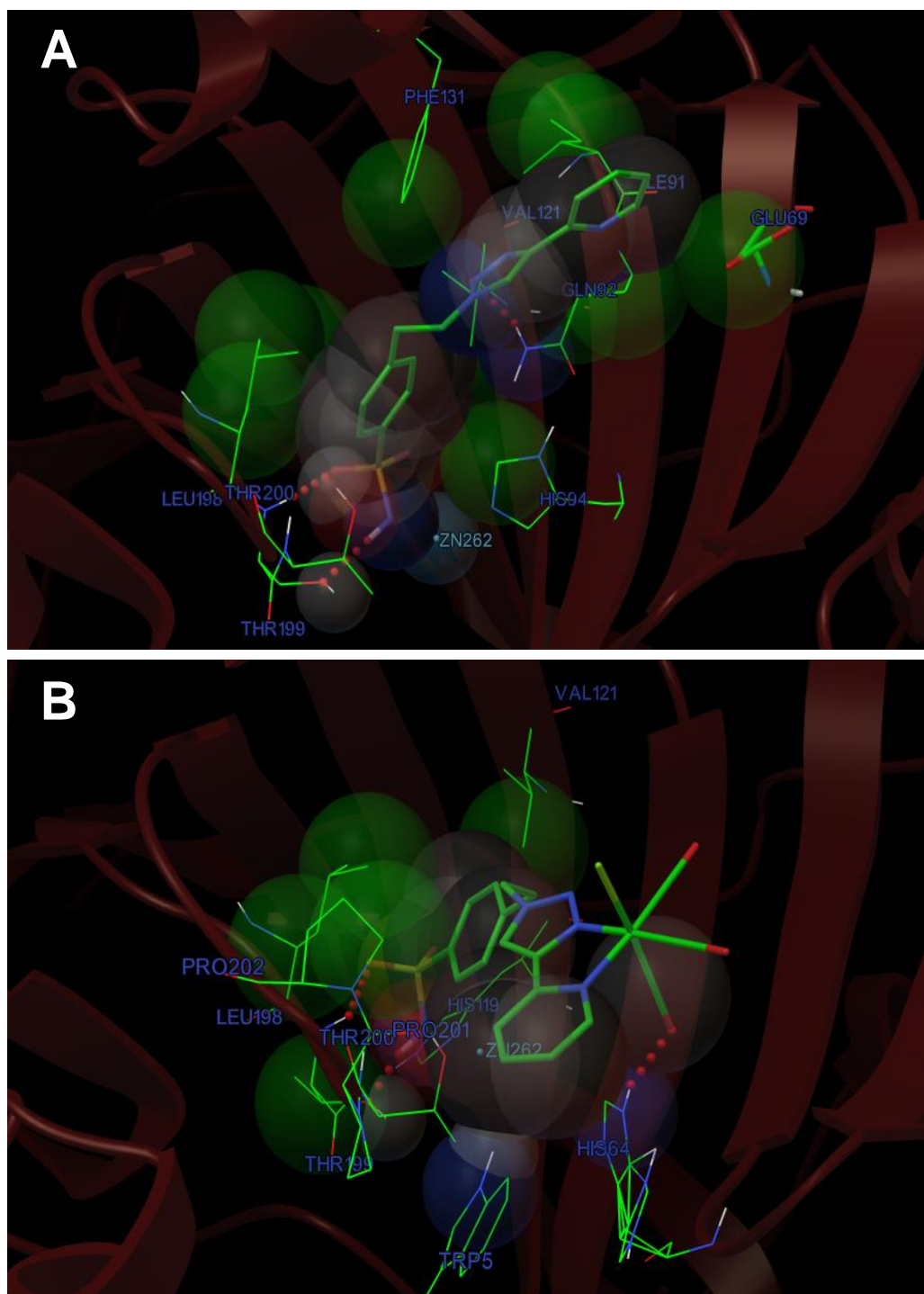


Figure 37 : Interactions des inhibiteurs ancrés, ligand organique **3c** (**A**) et son complexe correspondant de rhénium **4c** (**B**), avec les résidus de chaîne latérale dans le site de liaison de l'isozyme ACH-II. Code de couleur : atomes de carbones en vert, atomes d'oxygène en rouge, atomes d'azote en bleu et les atomes de soufre en jaune et les interactions hydrogène en rouge. Les contacts VDW sont représentés par des sphères de coordination en vert.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, quatre isoformes de l'anhydrase carbonique ont été étudiées. L'isoforme I et II qui sont cytosoliques, l'isoforme IX et XII qui sont surexprimées dans les cellules cancéreuses et peu présentes dans les cellules saines. Deux types d'inhibiteurs intéressants ont été synthétisés et testés, trois dérivés organiques portant une fonction sulfonamide, connue pour inhiber efficacement les quatre isoformes de l'AC avec un mécanisme de coordination de l'ion métallique Zn^{2+} , ainsi que trois autres analogues incorporant le noyau $Re(CO)_3$. Les essais d'inhibition enzymatique ont révélé des effets positifs intéressants se produisant spécifiquement pour l'inhibiteur **3a** qui présente un fort pouvoir inhibiteur vis-à-vis l'isoforme AC-IX ($K_I = 2.8$ nM). Cependant, le complexe **4b** a montré une plus grande sélectivité envers l'isoforme AC-IX, ce qui en rend un candidat potentiellement prometteur en tant que médicament anticancéreux.

Les résultats fournis par le docking moléculaire ont pu expliquer les interactions intermoléculaires qui influent sur l'affinité entre les inhibiteurs et la cavité de la protéine. L'introduction d'un bras espaceur entre la partie métallique et le groupement arylsulfonamide a un effet direct sur l'orientation de l'inhibiteur en direction du site actif de la protéine. Tandis que la forte affinité des composés organiques vis-à-vis les isoformes d'AC humain, en comparaison avec leurs analogues organométalliques, peut être expliquée par les différentes interactions additionnelles fournies à travers les deux azotes libres de l'unité pyridyl-triazole.

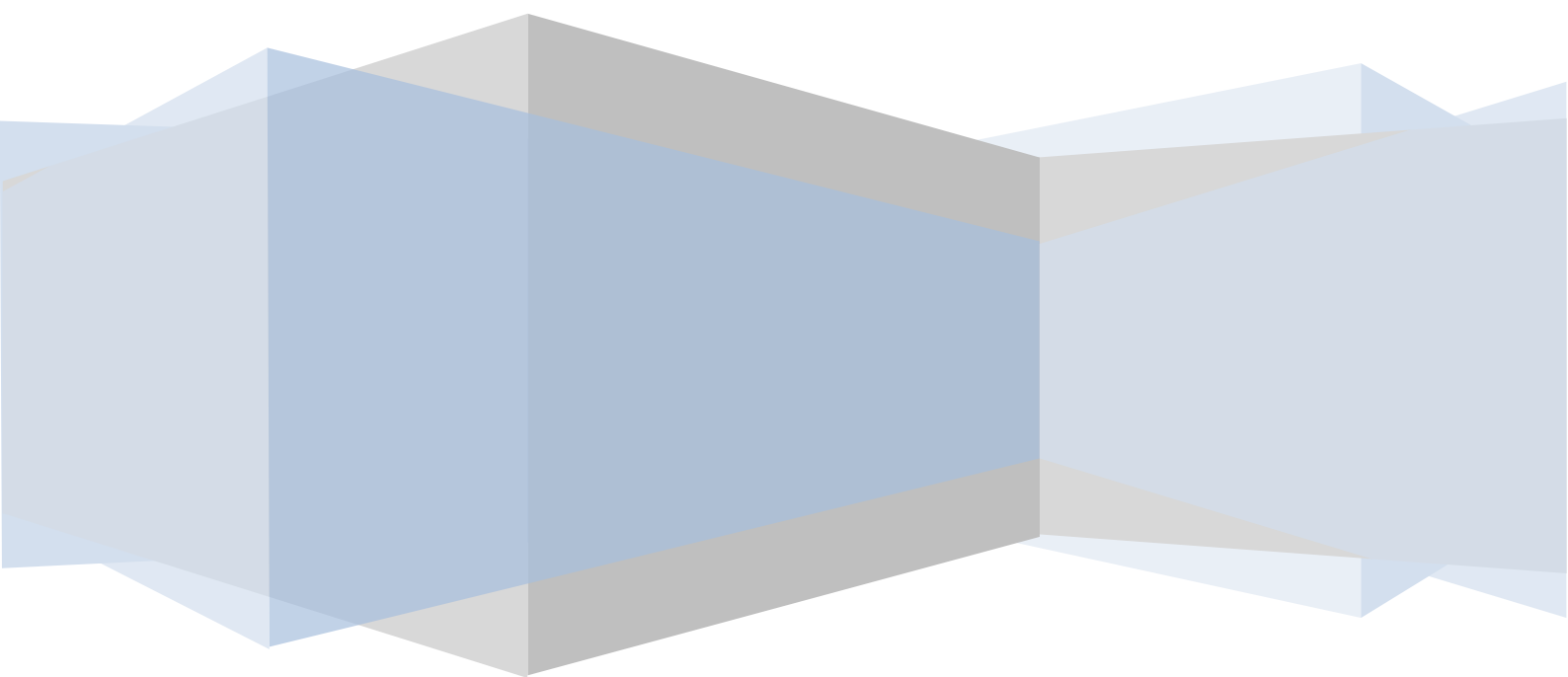
V. Références

- [1] Supuran, C. T. (2008). Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature reviews Drug discovery*, 7(2), 168.
- [2] Supuran, C. T. (2011). Carbonic anhydrase inhibitors and activators for novel therapeutic applications. *Future medicinal chemistry*, 3(9), 1165-1180.
- [3] Khalifah, R. G. (1971). The carbon dioxide hydration activity of carbonic anhydrase I. Stop-flow kinetic studies on the native human isoenzymes B and C. *Journal of Biological Chemistry*, 246(8), 2561-2573.
- [4] Cha, S. Tight-Binding Inhibitors—I. *Biochem. Pharmacol.* **1975**, 24 (23), 2177–2185.
- [5] Verpoorte, J.A., Mehta, S., Edsall, J.T., *Journal of Biological Chemistry* **1967**, 242, 4221-4229.
- [6] Can, D., Spingler, B., Schmutz, P., Mendes, F., Raposo, P., Fernandes, C., ... & Alberto, R. (2012). [(Cp-R)M(CO)₃](M = Re or ^{99m}Tc) Arylsulfonamide, arylsulfamide, and arylsulfamate conjugates for selective targeting of human carbonic anhydrase IX. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(14), 3354-3357.
- [7] Nakai, M., Pan, J., Lin, K. S., Thompson, J. R., Nocentini, A., Supuran, C. T., ... & Storr, T. (2018). Evaluation of ^{99m}Tc-sulfonamide and sulfocoumarin derivatives for imaging carbonic anhydrase IX expression. *Journal of inorganic biochemistry*, 185, 63-70.
- [8] Lu, G., Hillier, S. M., Maresca, K. P., Zimmerman, C. N., Eckelman, W. C., Joyal, J. L., & Babich, J. W. (2013). Synthesis and SAR of novel Re/^{99m}Tc-labeled benzenesulfonamide carbonic anhydrase IX inhibitors for molecular imaging of tumor hypoxia. *Journal of medicinal chemistry*, 56(2), 510-520.
- [9] Kuntz, I. D., Blaney, J. M., Oatley, S. J., Langridge, R., & Ferrin, T. E. (1982). A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *Journal of molecular biology*, 161(2), 269-288.
- [10] Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature reviews Drug discovery*, 3(11), 935.
- [11] Barril, X., & Soliva, R. (2006). Molecular modelling. *Molecular BioSystems*, 2(12), 660-681.
- [12] Karp, G. (2010). *Biologie cellulaire et moléculaire. 3^{ème} édition*. De Boeck Supérieur. 850p
- [13] Voet, D., & Voet, J. G. (2005). *Biochimie. 2^{ème} édition*. De Boeck Supérieur. 1600p.
- [14] Laurie, R., Alasdair, T., & Jackson, R. M. (2006). Methods for the prediction of protein-ligand binding sites for structure-based drug design and virtual ligand screening. *Current Protein and Peptide Science*, 7(5), 395-406.
- [15] Hubbard, R. E. (2005). 3D structure and the drug-discovery process. *Molecular BioSystems*, 1(5-6), 391-406.
- [16] Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., & Olson, A. J. (1998). Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of computational chemistry*, 19(14), 1639-1662.
- [17] Srivastava, D. K., Jude, K. M., Banerjee, A. L., Haldar, M., Manokaran, S., Kooren, J., ... & Christianson, D. W. (2007). Structural analysis of charge discrimination in the binding of inhibitors to human carbonic anhydrases I and II. *Journal of the American Chemical Society*, 129(17), 5528-5537.
- [18] Grzybowski, B. A., Ishchenko, A. V., Kim, C. Y., Topalov, G., Chapman, R., Christianson, D. W., ... & Shakhnovich, E. I. (2002). Combinatorial computational method gives new picomolar ligands for a known enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(3), 1270-1273.
- [19] Weiner, P. K., & Kollman, P. A. (1981). AMBER: Assisted model building with energy refinement. A general program for modeling molecules and their interactions. *Journal of Computational Chemistry*, 2(3), 287-303.

- [20] Chikhi, A., & Bensegueni, A. (2008). Docking efficiency comparison of Surflex, a commercial package and Arguslab, a licensable freeware. *Journal of Computer Science & Systems Biology*, 1(01), 081-086.
- [21] Gabb, H. A., Jackson, R. M., & Sternberg, M. J. (1997). Modelling protein docking using shape complementarity, electrostatics and biochemical information1. *Journal of molecular biology*, 272(1), 106-120.
- [22] T Supuran, C. (2010). Carbonic anhydrase inhibition/activation: trip of a scientist around the world in the search of novel chemotypes and drug targets. *Current pharmaceutical design*, 16(29), 3233-3245.
- [23] Domsic, J. F., Avvaru, B. S., Kim, C. U., Gruner, S. M., Agbandje-McKenna, M., Silverman, D. N., & McKenna, R. (2008). Entrapment of carbon dioxide in the active site of carbonic anhydrase II. *Journal of Biological Chemistry*, 283(45), 30766-30771.
- [24] Samanta, P. N., & Das, K. K. (2016). Prediction of binding modes and affinities of 4-substituted-2, 3, 5, 6-tetrafluorobenzenesulfonamide inhibitors to the carbonic anhydrase receptor by docking and ONIOM calculations. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 63, 38-48.

Chapitre IV

Partie expérimentale



I. Matériels et techniques

I.1. Réactifs et solvants

Les réactifs étaient issus du commerce, et sont utilisés sans aucune purification préalable. Les solvants employés n'ont pas été distillés et ont été utilisés telles qu'ils sont. Les composés : sulfanilamide (**1a**), 4-aminométhylbenzenesulfonamide hydrochloride (**1b**) et 4-(2-aminoéthyl)-benzenesulfonamide (**1c**) ont été achetés chez Aldrich Chem. Co. Le composé de $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}$ a été acheté chez Acros Organics.

I.2. Chromatographie

Les réactions ont été contrôlées par la chromatographie analytique sur des plaques de couche mince (CCM) en silice (Merck D.C.-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄). Les spots ont été relevés par la lampe UV 254 nm. Les purifications chromatographiques ont été réalisées sur colonne de gel de silice obtenu auprès de Merck.

I.3. Points de fusion

Les points de fusion ont été mesurés dans des capillaires à l'aide d'un appareil Mettler Toledo. Les valeurs n'ont pas été corrigées.

I.4. Analyses élémentaires

Les analyses élémentaires (C, H, N) ont été réalisées par le département de microanalyse « Laboratoire de Chimie de Coordination de Toulouse » (LCC, Toulouse, France).

I.5. Spectrométrie et spectroscopie

- Résonance magnétique nucléaire RMN

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker Avance 300 (75,5) MHz à une température ambiante, en utilisant du DMSO- d_6 comme solvant. Les déplacements chimiques sont indiqués en parties par million (ppm) avec des pics de solvant résiduel (DMSO- d_6 : ^1H : δ 2.50, ^{13}C : δ 39.5) en tant que références internes. Les constantes de couplage (J) sont données en Hz et les multiplicités de pic sont notées: s (singulet), d (doublet), t (triplet) et m (multiplet).

➤ Spectroscopie infrarouge IR

Les spectres infrarouges (FT-IR) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer FTIR 1725 dans le domaine 4000-400 cm^{-1} .

➤ Spectroscopie Uv-visible

Les spectres électroniques ont été mesurés à l'aide d'un spectromètre Hewlett Packard 8453 avec une température contrôlée en solution méthanolique. Le balayage est effectué dans le domaine 800-200 nm.

➤ Spectrométrie de masse MS

Les spectres de masse (MS) ont été enregistrés sur un spectromètre de masse DSQ2 Thermofisher (ionisation chimique). Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été obtenus à partir de l'ionisation par électronébuliseur (Electrospray Ionization; ESI) avec un spectromètre LCT Premier Waters.

II. Protocole de synthèse

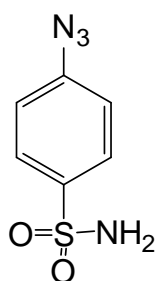
Toutes les réactions ont été réalisées dans le laboratoire de **Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique (SPCMIB)** avec le sous-groupe **Sondes OrganoMétalliques pour des Applications Biomédicales (SOMAB)** qui développent ses activités dans le domaine de la chimie en lien avec la santé.

II.1. Précaution

Les composés azotures sont des intermédiaires potentiellement explosifs, et toutes les réactions doivent être effectuées derrière un écran en plastique. Néanmoins, dans notre cas, nous n'avons jamais observé des réactions dangereuses avec nos procédures expérimentales.

II.2. Synthèse de composés Azotures (**2a-c**)

Les composés **2a-c** ont été préparés selon le protocole décrit dans la littérature.^[1]

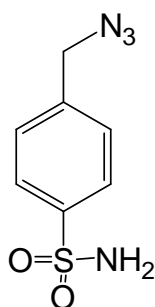


4-Azidobenzenesulfonamide (**2a**)

250.5 mg de sulfanilamide (1.5 mmol) a été dissout dans 5.0 ml de HCl (6 M), 5.0 ml de THF et 5.0 ml de DMF. Le mélange est mis sous agitation magnétique à 0 °C. Ensuite, on ajoute goutte à goutte une solution aqueuse de NaNO₂ (124.0 mg, 1.8 mmol) dissoute dans 10.0 ml de H₂O. Puis, on laisse la réaction sous agitation magnétique pendant 25 minutes.

140.8 mg de NaN₃ (2.2 mmol) dissout dans 3.0 ml de H₂O a ensuite été ajouté goutte à goutte à ce mélange. La réaction a été laissée sous agitation magnétique à température ambiante pendant une nuit. Le mélange réactionnel a été versé dans 20 ml d'eau et a été extrait trois fois par l'acétate d'éthyle. La phase organique a été lavée une fois avec NaOH 1M, trois fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (NaHCO₃), deux fois avec H₂O, une fois avec une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et enfin évaporée sous pression réduite. Le composé **2a** a été récupéré sous forme d'un solide jaune sans purification supplémentaire. Les données analytiques de **2a** étaient en accord avec les données de la littérature.^[1]

Rd% : 93 % (266.8 mg) ; **RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆)**: δ /ppm = 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.36 (s, 2H, NH₂), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}) ; **RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆)**: δ /ppm = 119.52, 127.76 (CH_{Ar}), 140.55, 143.08 (C_{Ar}) ; **HRMS** : calculé pour C₆H₅N₄O₂S 197.0138; **trouvé** 197.0133. [M⁻].



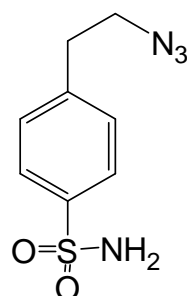
4-(Azidomethyl)-benzenesulfonamide (**2b**)

Une solution de NaN₃ (1011.1 mg, 15.6 mmol) dans 3.0 ml de H₂O a été refroidie à 0°C et traitée par 5.0 ml de CH₂Cl₂. 0.72 ml du Tf₂O (4.3 mmol, d = 1.7 g/ml) a été ajouté goutte à goutte pendant cinq minutes.

Après agitation pendant 1 heure à 0°C, cette solution a été ajoutée à une solution de 4-aminométhylbenzenesulfonamide hydrochloride (481.3 mg, 2.2 mmol) dissout dans 6.0 ml de H₂O et 12.0 ml de MeOH avec 3.8 mg du CuSO₄ (2.4 x 10⁻² mmol) et 447.2 mg du K₂CO₃ (3.2 mmol). Le mélange réactionnel a été laissé sous agitation magnétique pendant une nuit à la température ambiante.

Le solvant réactionnel a été éliminé sous pression réduite, la brute résultante étant encore dissoute dans l'acétate d'éthyle puis lavée une fois avec H₂O et une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et enfin évaporée sous pression réduite. Le composé **2b** a été récupéré sous forme d'un solide blanc sans purification supplémentaire. Les données analytiques de **2b** étaient en accord avec les données de la littérature.^[1]

Rd% : 85 % (390.9 mg) ; **RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆)**: δ /ppm = 4.56 (s, 2H, NCH₂), 7.37 (s, 2H, NH₂), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}) ; **RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆)**: δ /ppm = 52.93 (CH₂), 126.15, 128.81 (CH_{Ar}), 139.68, 143.78 (C_{Ar}) ; **HRMS** : calculé pour C₇H₇N₄O₂S 211.0300; **trouvé** 211.0290 [M⁻].



4-(Azidoethyl)-benzenesulfonamide (**2c**)

Une solution de NaN₃ (595.0 mg, 9.2 mmol) dans 1.5 ml de H₂O a été refroidie à 0°C et traitée par 2.5 ml de CH₂Cl₂. 0.31 ml du Tf₂O (1.9 mmol, d = 1.7 g/ml) a été ajoutée goutte à goutte pendant cinq minutes.

Après agitation pendant 1 heure à 0°C, cette solution a été versée à une solution de 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide (186.2 mg, 0.9 mmol) dans 3.0 ml de H₂O et 6.0 ml de MeOH avec 2.0 mg du CuSO₄ (1.2 x 10⁻² mmol). La réaction a été laissée sous agitation pendant une nuit à la température ambiante.

Le traitement consiste à éliminer le solvant de la réaction sous pression réduite, la brute résultante est encore dissoute dans l'acétate d'éthyle puis lavée une fois avec H₂O et une fois avec une solution saturée de NaCl, puis séchée sur Na₂SO₄, filtrée et enfin évaporée sous pression réduite. Le composé **2c** a été récupéré sous forme d'un solide blanc sans purification supplémentaire. Les données analytiques de **2c** étaient en accord avec les données de la littérature.^[1]

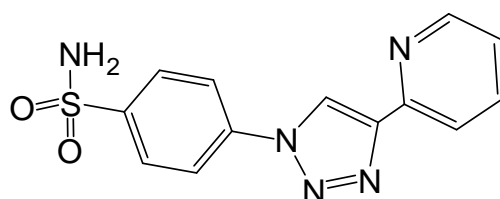
Rd% : 84 % (170 mg) ; **RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆)**: δ/ppm = 4 2.92 (t, 2H, NCH₂CH₂), 3.60 (t, 2H, NCH₂CH₂), 7.29 (s, 2H, NH₂), 7.46 (d, J=8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}); **RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆)**: δ/ppm = 34.16, 51.15 (NCH₂CH₂), 125.76, 129.33 (CH_{Ar}), 142.40, 142.70 (C_{Ar}) ; **HRMS** : calculé pour C₈H₉N₄O₂S 225.0450; trouvé 225.0446 [M⁻].

II.3. Synthèses des Ligands pyta (**3a-c**) : Procédure générale (A)

Un mélange d'un composé azoture (soit **2a**, **2b** ou **2c**, 1.1 éq) et de 2-éthynylpyridine (1 éq) est dissout dans l'acétonitrile (concentration finale entre 0,2-0,5 M). On ajoute ensuite de

$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.2 éq) et de l'ascorbate de sodium (0.4 éq), puis on laisse la réaction sous agitation douce en noir pendant une nuit (16-18 h) avec une température de 45°C.

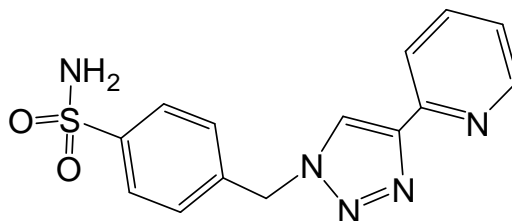
Le solvant de réaction a été éliminé sous pression réduite et les résidus restants ont été purifiés par la chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange du $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5 jusqu'à 90:10) comme éluant. Après, la phase organique est séchée sur Mg_2SO_4 , filtrée et enfin évaporée sous pression réduite.



4-(4-(2-pyridyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-benzenesulfonamide (**3a**)

Dans un bicol de 25 ml on introduit 250 mg (1.26 mmol) d'un composé azide **2a** et 116 μL (1.15 mmol) de 2-éthynylpyridine dans de l'acétonitrile (10 mL) avec 45.92 mg (0.23 mmol) de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ et 91.38 mg (0.46 mmol) de $\text{Na}(\text{Asc})$, suivant la procédure générale (A). Le composé désiré **3a** a été récupéré sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 68 % (235.6 mg). Les cristaux de **3a** ont été obtenus par évaporation douce dans une solution méthanolique.

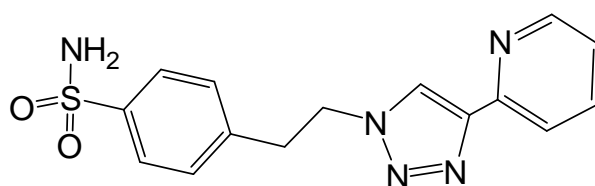
Point de fusion: 244-248 °C ; **RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6):** δ/ppm = 7.43 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H_{pyr}), 7.54 (s, 2H, NH_2), 7.97 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H_{pyr}), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.14 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H_{pyr}), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.63 – 8.71 (m, 1H, H_{pyr}), 9.46 (s, 1H, H_{ta}) ; **RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6):** δ/ppm = 119.9, 123.5, 137.4, 149.2 (CH_{pyr}), 120.5, 127.5 (CH_{Ar}), 121.6 (CH_{ta}) 138.6, 144.0 (C_{Ar}), 148.5 (C_{pyr}), 149.8 (C_{ta}) ; **MS(ESI $^+$):** m/z = 302.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; **HRMS (ESI $^+$):** calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 302.0712, trouvé 302.0716 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; **Analyse élémentaire** pour $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: calculé (trouvé) C, 51.82 (48.64); H, 3.68 (3.63); N, 23.24 (19.26).



4-(4-(2-pyridyl)-1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-benzenesulfonamide (3b)

Dans un bicol de 25 ml on introduit 220 mg (1.04 mmol) d'un composé azide **2b** et 95 μL (0.94 mmol) de 2-éthynylpyridine dans de l'acétonitrile (10 mL) avec 37.93 mg (0.19 mmol) de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ et 75.49 mg (0.38 mmol) de $\text{Na}(\text{Asc})$, suivant la procédure générale (A). Le composé désiré **3a** a été récupéré sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 61 % (180 mg). Les cristaux de **3b** ont été obtenus par l'évaporation douce dans une solution méthanolique.

Point de fusion: 192-195 °C ; **RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6):** δ/ppm = 5.78 (s, 2H, NCH_2), 7.29-7.41 (m, 3H, H_{pyr} , NH_2), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.90 (ddd, J = 7.9, 7.5, 1.8 Hz, 1H, H_{pyr}), 8.04 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H_{pyr}), 8.60 (ddd, J = 4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H, H_{pyr}), 8.73 (s, 1H, H_{ta}) ; **RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6):** δ/ppm = 52.4 (CH_2), 119.4, 123.7, 137.2, 149.6 (CH_{pyr}), 123.1 (CH_{ta}), 126.2, 128.4 (CH_{Ar}), 139.7, 143.9 (C_{Ar}), 147.6 (C_{pyr}), 149.8 (C_{ta}) ; **MS(ESI $^+$):** m/z = 316.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; **HRMS (ESI $^+$):** calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 316.0868, trouvé 316.0868 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; **Analyse élémentaire** pour $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: calculé (trouvé) C, 53.32 (53.19); H, 4.16 (3.94); N, 22.21 (21.49).



4-(4-(2-pyridyl)-1H-1,2,3-triazol-1-ylethyl)-benzenesulfonamide (3c)

Dans un bicol de 25 ml on introduit 130 mg (0.57 mmol) d'un composé azide **2c** et 58 μL (0.57 mmol) de 2-éthynylpyridine dans de l'acétonitrile (8 mL) avec 22.96 mg (0.115 mmol) de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ et 45.69 mg (0.23 mmol) de $\text{Na}(\text{Asc})$, suivant la procédure générale (A). Le composé désiré **3c** a été récupéré sous la forme d'un solide jaune avec un rendement

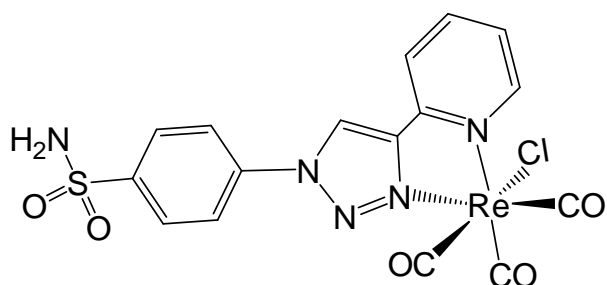
de 74 % (138 mg). Les cristaux de **3c** ont été obtenus par évaporation douce dans une solution acetonitrile.

Point de fusion : 198-141 °C ; **RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ /ppm = 3.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H, NCH₂CH₂), 4.75 (t, J = 7.1 Hz, 2H, NCH₂CH₂), 7.29 (s, 2H, NH₂), 7.33 (dd, J = 7.4, 5.2 Hz, 1H, H_{pyr}), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.88 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H_{pyr}), 8.00 (d, J = 8.0 Hz 1H, H_{pyr}), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H_{pyr}), 8.61 (s, 1H, H_{ta}) ; **RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ /ppm = 35.1, 50.1 (CH₂), 119.4, 123.2, 137.2, 149.6 (CH_{pyr}), 123.0 (CH_{ta}), 125.7, 129.2 (CH_{Ar}), 141.8, 142.5 (C_{Ar}), 147.1 (C_{pyr}), 145.0 (C_{ta}) ; **MS (ESI⁺)**: m/z = 330.1 [M + H]⁺ ; **HRMS (ESI⁺)**: calculé pour C₁₅H₁₆N₅O₂S 330.1025, trouvé 330.1031 [M + H]⁺ ; **Analyse élémentaire** pour C₁₅H₁₅N₅O₂S: calculé (trouvé) C, 54.70 (53.60); H, 4.59 (4.34); N, 21.26 (20.15).

II.4. Préparations des complexes de rhénium (**4a-c**) : Procédure générale (B)

Dans le méthanol, on introduit 1.1 équivalent de composé de rhénium pentacarbonyl chloride [Re(CO)₅Cl] et 1.0 équivalent de ligand « pyta » obtenu précédemment (soit **3a**, **3b** ou **3c**). La réaction est mise sous agitation magnétique pendant une nuit à 65 °C, puis on la refroidit à température ambiante.

La solution a été concentrée jusqu'à 3 ml, ensuite 5 ml de méthanol ont été ajoutés à ce mélange puis chauffé et refroidi à 4 °C. Le liquide surnageant a été soigneusement retiré avant que le précipité soit séché sous vide.

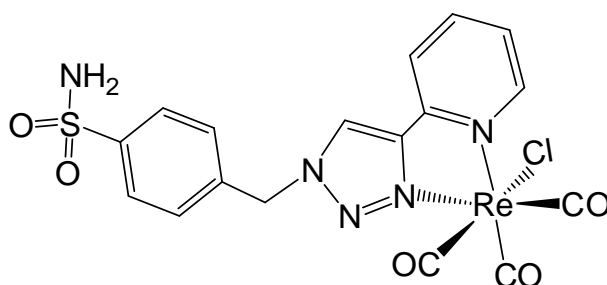


Complexe (4a), [(3a)Re(CO)₃Cl]

On introduit 70 mg (0.23 mmol) d'un ligand **3a** dans 8 ml de méthanol. On ajoute ensuite 90.43 mg (0.25 mmol) d'un composé Re(CO)₅Cl, suivant la procédure générale (B).

Le composé désiré **4a** a été récupéré sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 68 % (95 mg). Les cristaux de **4a** ont été obtenus par évaporation douce dans une solution de méthanol.

Point de fusion : $300 \leq ^\circ\text{C}$; **RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6)**: δ/ppm = 7.64 (s, 2H, NH_2), 7.71 (ddd, $J = 7.3, 5.5, 1.6$, 1H, H_{pyr}), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.31 (ddd, $J = 7.9, 1.6, 0.8$ Hz, 1H, H_{pyr}), 8.38 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, H_{pyr}), 9.04 (dt, $J = 5.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{pyr}), 10.08 (s, 1H, H_{ta}) ; **RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6)**: δ/ppm = 121.4, 127.8 (CH_{Ar}), 122.7, 126.9, 137.4, 149.2 (CH_{pyr}), 124.6 (CH_{ta}), 141.1, 145.5 (C_{Ar}), 148.3 (C_{pyr}), 153.3 (C_{ta}), 189.4, 196.5, 197.4 (CO) ; **IR (KBr)**: $\nu_{\text{CO}} = 2027, 1931, 1905 \text{ cm}^{-1}$; **MS(ESI $^+$)**: $m/z = 627.96/629.96$ ($^{185}\text{Re}/^{187}\text{Re}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS (ESI $^+$)**: calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5\text{SClRe}$ 627.9597, trouvé 627.9616 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **Analyse élémentaire** pour $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5\text{SClRe}$: calculé (trouvé) C, 31.66 (31.37); H, 1.83 (1.44) N, 11.54 (11.10).

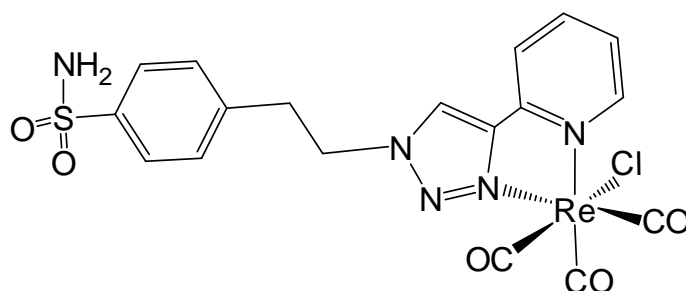


Complexe (**4b**), $[(\mathbf{3b})\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}]$

On introduit 75 mg (0.24 mmol) d'un ligand **3b** dans 8 ml de méthanol. On ajoute ensuite 94.04 mg (0.26 mmol) d'un composé $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}$, suivant la procédure générale (B). Le composé désiré **4b** a été récupéré sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 66 % (98 mg). Les cristaux appropriés de **4b** ont été obtenus par l'évaporation douce dans une solution de méthanol.

Point de fusion : $268\text{-}271 \text{ } ^\circ\text{C}$; **RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6)**: δ/ppm = 6.00 (s, 2H, NCH_2), 7.41 (s, 2H, NH_2), 7.60 - 7.68 (m, 3H, 1H_{pyr} , 2H_{Ar}), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.19 - 8.37 (m, 2H, 2H_{pyr}), 8.96 (dd $J = 5.4, 1.3$ Hz, 1H, H_{pyr}), 9.31 (s, 1H, H_{ta}) ; **RMN ^{13}C (75**

MHz, DMSO-d₆): δ /ppm= 54.1 (CH₂), 122.8, 126.6, 137.8, 148.6 (CH_{pyr}), 126.2 (CH_{ta}), 126.4, 129.2 (CH_{Ar}), 140.7, 144.5 (C_{Ar}), 148.6 (C_{pyr}), 153.0 (C_{ta}), 189.5, 196.7, 197.5 (CO) ; **IR (KBr)**: ν_{CO} = 2029, 1920, 1902 cm⁻¹ ; **MS(ESI⁺)**: m/z = 642/644 (¹⁸⁵Re/¹⁸⁷Re) [M + Na]⁺ ; **HRMS (ESI⁺)**: calculé pour C₁₇H₁₃N₅O₅NaSClRe 641.9753, trouvé 641.9750 [M + Na]⁺ ; **Analyse élémentaire** pour C₁₇H₁₃N₅O₅SClRe: calculé (trouvé) C, 32.88 (32.79); H, 2.11 (1.84); N, 11.28 (10.97).



Complexe (4c), [(3c)Re(CO)₃Cl]

On introduit 70 mg (0.21 mmol) d'un ligand **3b** dans 8 ml de méthanol. On ajoute ensuite 83.2 mg (0.23 mmol) d'un composé Re(CO)₅Cl, suivant la procédure générale (B). Le composé désiré **4c** a été récupéré sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 79 % (105 mg). Les cristaux de **4c** ont été obtenus par l'évaporation douce dans une solution de méthanol.

Point de fusion : 249-252 °C ; **RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆)**: δ /ppm= 3.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H, NCH₂CH₂), 4.90 (td, J = 7.3, 2.6 Hz, 2H, NCH₂CH₂), 7.31 (s, 2H, NH₂), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.64 (ddd, J = 6.9, 5.5, 2.2 Hz, 1H, H_{pyr}), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}) 8.19 – 8.37 (m, 2H, 2H_{pyr}), 8.97 (dt, J = 5.6, 1.1 Hz 1H, H_{pyr}), 9.22 (s, 1H, H_{ta}) ; **RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆)**: δ /ppm= 34.7, 52.2 (CH₂), 122.6 (CH_{ta}), 125.9, 129.4 (CH_{Ar}), 126.0, 126.5, 140.7, 148.6 (CH_{pyr}), 141.0, 142.8 (C_{Ar}), 148.1 (C_{pyr}), 153.1 (C_{ta}), 189.5, 196.8, 197.7 (CO); **IR (KBr)**: ν_{CO} = 2024, 1926, 1894 cm⁻¹ ; **MS(ESI⁺)**: m/z = 656/658 (¹⁸⁵Re/¹⁸⁷Re) [M + Na]⁺ ; **HRMS (ESI⁺)**: calculé pour C₁₈H₁₅N₅O₅NaSClRe 655.9910, trouvé 655.9930 [M + Na]⁺ ; **Analyse élémentaire** pour C₁₈H₁₅N₅O₅SClRe: calculé (trouvé) C, 34.04 (34.33); H, 2.38 (2.43); N, 11.03 (9.35).

III. Détermination des structures Cristallographiques

Les expériences de diffraction de rayons X sur les monocristaux ont été effectuées à l'Institut de Chimie de Toulouse. Les données d'intensité de rayons X pour les ligands **3a-c** et les complexes de R(I)-triscarbonyle correspondants **4a-c** ont été recueillies sur un diffractomètre Bruker D8 VENTURE, en utilisant la radiation de cuivre monochrome graphite ($\lambda = 0,54178 \text{ \AA}$) à 193 K. Les corrections d'absorption semi-empiriques ont été utilisées [SADABS, Programme de correction de données, Bruker-AXS]. Les données cristallographiques et les détails de affinement sont donnés dans les tableaux S1 et S2 (voir l'annexe). Les structures ont été résolues par des méthodes directes et complétées par des synthèses de différence de Fourier ultérieures, puis affinées par des procédures de moindres carrés à matrice complète en F^2 . Tous les atomes non-hydrogène ont été affinés avec des coefficients de déplacement thermique anisotropique. Les atomes d'hydrogène liés aux atomes de carbone ont été placés dans des positions calculées et traitées comme chevauchant leurs atomes parents avec une distance $d(\text{CH}) = 0,93 \text{ \AA}$, $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{C})$ (aromatique); and $d(\text{C—H}) = 0,96 \text{ \AA}$, $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}(\text{C})$ (méthyle). Les groupes méthyle ont été autorisés à effectuer une rotation autour de leur triple axe local. Le progiciel ShelX^[2] dans Olex2^[3] a été utilisé pour les calculs. CCDC 1871452 (**3a**), CCDC 1871453 (**3b**), CCDC 1871454 (**4a**) et CCDC 1871455 (**4b**) contiennent les données cristallographiques supplémentaires pour les composés **3a/3b** et **4a/4b** respectivement. Ces données peuvent être obtenues gratuitement sur <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html>,

IV. Tests d'inhibition de l'anhydrase carbonique

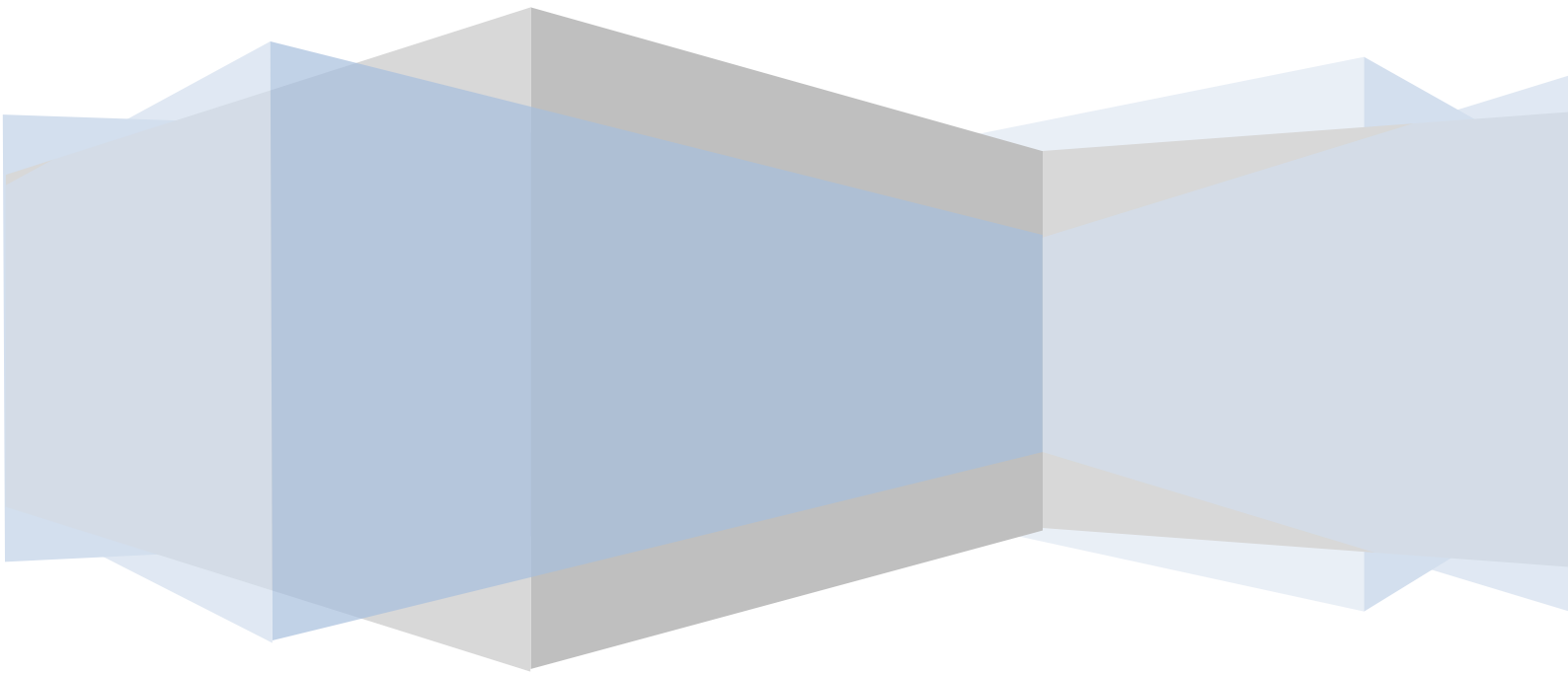
Dans cette manipulation, nous utilisons une technique à « flux stoppé » pour mesurer l'activité d'hydratation du CO_2 catalysée par l'AC. Le rouge de phénol (à une concentration de 0,2 mM) a été utilisé comme indicateur où il fonctionne au maximum d'absorbance de 557 nm, avec 20 mM d'un tampon Hepes (pH 7,5) et 20 mM du Na_2SO_4 (pour maintenir la force ionique constante), en suivant les vitesses initiales de la réaction d'hydratation du CO_2 pendant une période de 10 à 100 s. Nous avons barboté du CO_2 dans de l'eau déminéralisée

distillée pendant 30 min afin que l'eau soit saturée. En outre, un kit de dosage du CO₂ (de Sigma) a été utilisé pour mesurer la concentration dans différentes solutions diluées obtenues à partir de la solution saturée (qui a été maintenue à la même température et à un bullage constant pendant les expériences). Pour chaque inhibiteur, au moins six courbes des 5-10% initiaux de la réaction ont été utilisées pour déterminer la vitesse initiale.^[4] Les vitesses non-catalysées ont été déterminées de la même manière et soustraites du total des vitesses observées. Des solutions mères d'inhibiteur (0,1 mM) ont été préparées dans de l'eau distillée désionisée puis diluées jusqu'à 0,01 nM par de l'eau distillée désionisée. Les solutions d'inhibiteur et d'enzyme ont été pré-incubées ensemble pendant 15 min à 2 h (ou plus, soit 4 à 6 h) à la température ambiante (à 4 ° C pour les périodes d'incubation de plus de 15 min) avant le test, afin de permettre la formation du complexe enzyme-inhibiteur. Les constantes d'inhibition ont été obtenues par des méthodes de moindres carrés non linéaires et l'équation de Cheng-Prusoff,^[5,6] et représentent la moyenne d'au moins trois déterminations différentes. L'ACH-I a été acheté chez Sigma-Aldrich et utilisé sans purification supplémentaire, alors que tous les autres isoformes de l'ACH étaient des protéines recombinantes produites par des cellules dont le matériel génétique a été modifié par recombinaison génétique, comme indiqué précédemment dans la littérature.^[7,8]

V. Références

- [1] Chambers, J. M., Hill, P. A., Aaron, J. A., Han, Z., Christianson, D. W., Kuzma, N. N., & Dmochowski, I. J. (2008). Cryptophane xenon-129 nuclear magnetic resonance biosensors targeting human carbonic anhydrase. *Journal of the American Chemical Society*, 131(2), 563-569.
- [2] Sheldrick, G. M. (2008). A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, 64(1), 112-122.
- [3] Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A., & Puschmann, H. (2009). OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography*, 42(2), 339-341.
- [4] Khalifah, R. G. (1971). The carbon dioxide hydration activity of carbonic anhydrase I. Stop-flow kinetic studies on the native human isoenzymes B and C. *Journal of Biological Chemistry*, 246(8), 2561-2573.
- [5] Sharma, A., Tiwari, M., & Supuran, C. T. (2014). Novel coumarins and benzocoumarins acting as isoform-selective inhibitors against the tumor-associated carbonic anhydrase IX. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 29(2), 292-296.
- [6] Durdagi, S., Scozzafava, G., Vullo, D., Sahin, H., Kolayli, S., & Supuran, C. T. (2014). Inhibition of mammalian carbonic anhydrases I-XIV with grayanotoxin III: solution and in silico studies. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 29(4), 469-475.
- [7] Alterio, V., Hilvo, M., Di Fiore, A., Supuran, C. T., Pan, P., Parkkila, S., ... & Scozzafava, A. (2009). Crystal structure of the catalytic domain of the tumor-associated human carbonic anhydrase IX. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, pnas-0908301106.
- [8] La Regina, G., Coluccia, A., Famiglini, V., Pelliccia, S., Monti, L., Vullo, D., ... & Pan, P. (2015). Discovery of 1, 1'-biphenyl-4-sulfonamides as a new class of potent and selective carbonic anhydrase XIV inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 58(21), 8564-8572.

Conclusion générale



L'objectif de ce travail était la synthèse et la physico-chimie des ligands bi-fonctionnels permettant la complexation de rhénium(I) triscarbonyle. Ces complexes organométalliques peuvent être utilisés comme nouveaux métallo-drogues pour l'inhibition sélective des anhydrases carboniques.

Pour accéder aux nouveaux systèmes pyta bidentes fonctionnalisés contenant des pharmacophores arylsulfonamides substitués, nous avons utilisé une approche synthétique à deux étapes simple et rapide, c'est la Chimie Click. Ces ligands organiques sont préparés à partir de produits de départ peu coûteux, et avec de bons rendements. Cette première série de ligands pyta a démontré d'excellentes propriétés en termes de complexation. Les ligands préparés (**3a-c**) ont conduit à des complexes monométalliques stables de la formule générale $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{L})]$ ($\text{L} = \mathbf{3a}, \mathbf{3b}$ ou $\mathbf{3c}$) (**4a-c**).

À l'état solide, et sur la base de la diffraction des rayons X, on a obtenu toutes les structures cristallographiques de nos composés. Le caractère azo du noyau triazole a été mis en évidence et la géométrie octaédrique distordue de trois complexes du rhénium a été observés. Par contre, le ligand **3b** présente une configuration *cis* inhabituelle, adopté par les deux azotes de pyridine et de triazole.

L'étude théorique effectuée à l'aide de calculs quantiques sur les complexes organométalliques du rhénium (**4a-c**), a permis de comprendre leurs arrangements structuraux, leurs structures électroniques et d'interpréter leurs propriétés physico-chimiques. Les calculs DFT ont également montré que l'introduction d'un bras ($-\text{CH}_2-$), entre la partie métallique et le groupement arylsulfonamide, a un effet sur la position des bandes d'absorption des complexes **4b/4c** qui sont légèrement décalées vers le bleu (effet hypsochrome) par rapport à **4a**. Cette étude confirme aussi que le complexe **4a** présente un écart d'énergie (HOMO-LUMO) plus bas par rapport aux écarts énergétiques de deux autres complexes **4b/4c** (énergie du gap: 3,09 eV pour **4a** vs 3,22 eV pour **4b** et/ou **4c**).

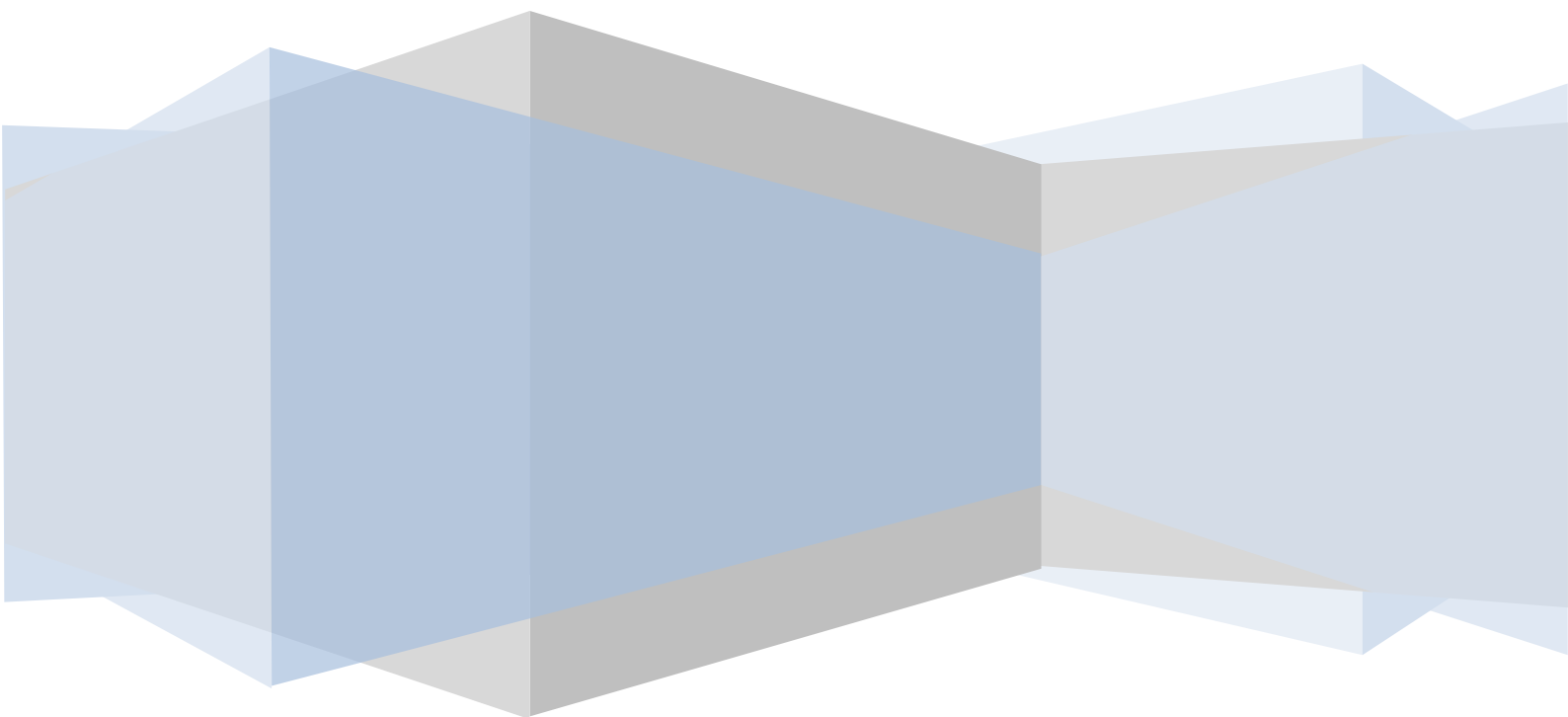
Les essais d'inhibition enzymatique ont révélé des effets positifs intéressants se produisant pour tous les ligands et complexes contre l'isoforme IX de l'anhydrase carbonique humain, et spécifiquement pour l'inhibiteur **3a** qui révèle un fort pouvoir inhibiteur ($K_I = 2.8$ nM). Cependant, le complexe **4b** a indiqué une plus grande sélectivité envers l'isoforme AC-IX, ce qui le rend un candidat prometteur en tant que médicament anticancéreux.

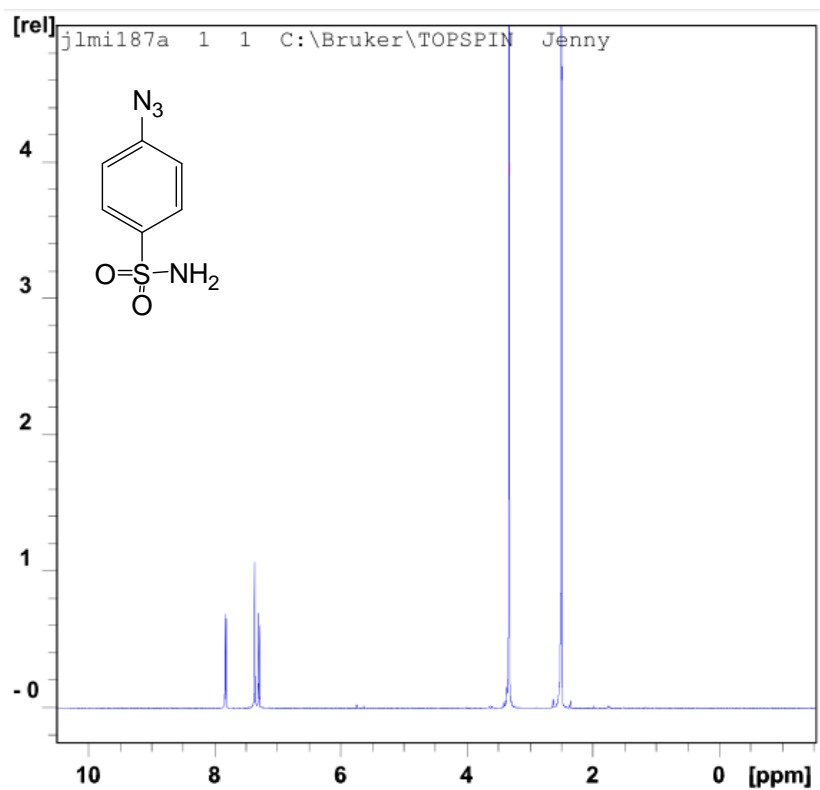
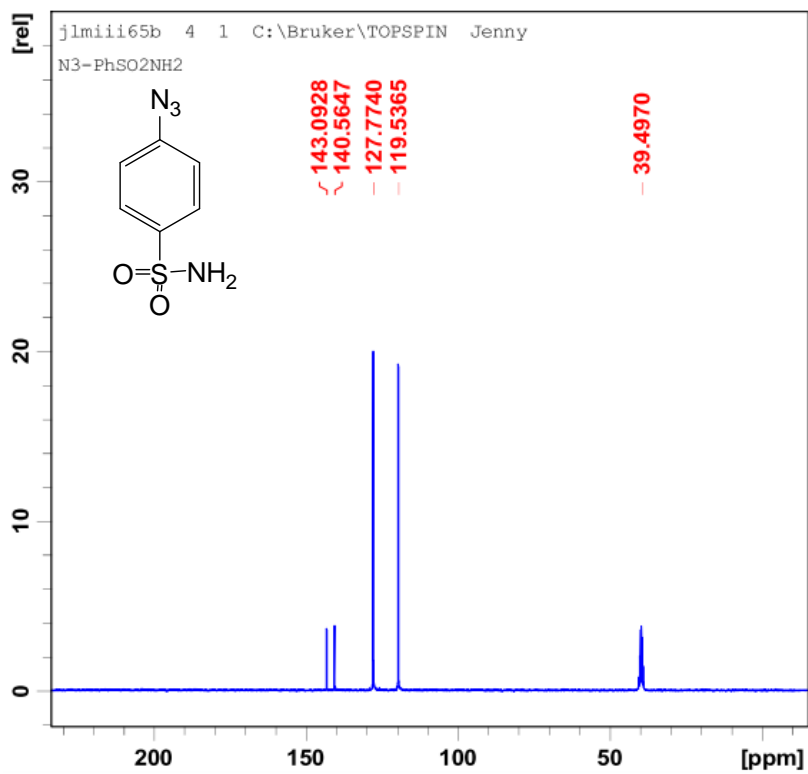
Les résultats obtenus par le docking moléculaire expliquent la forte affinité des ligands organique vis-à-vis l'anhydrase carbonique, en comparaison avec leurs analogues organométalliques, par le réseau intense d'interactions supplémentaires fourni grâce à deux azotes libres de l'unité pyridyl-triazole.

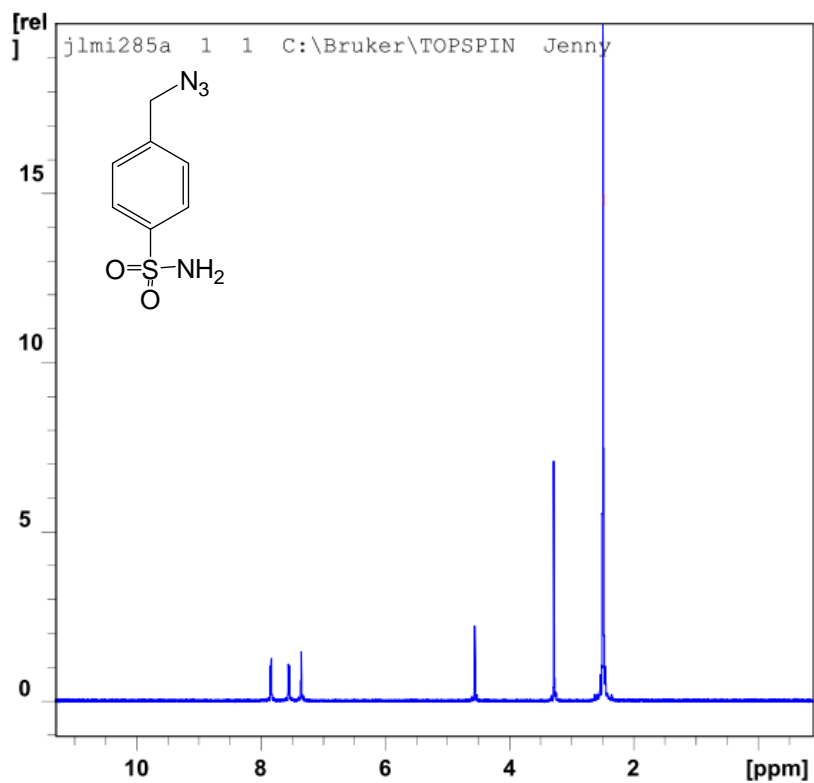
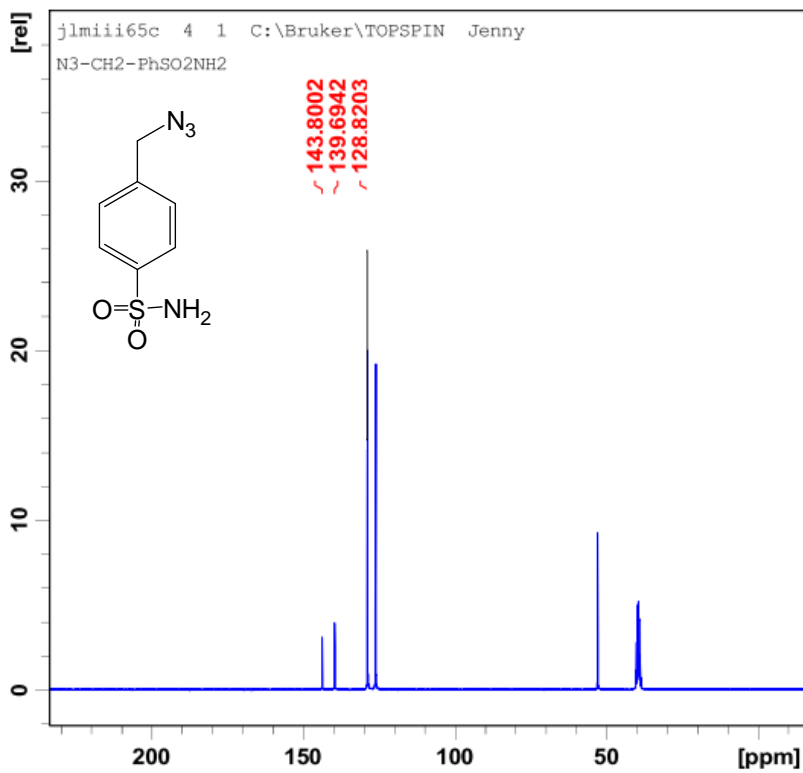
Pour parachever notre travail, nous envisageons de faire des radiomarquages au technétium (^{99m}Tc) pour tous nos ligands, en vue d'une éventuelle application en imagerie et/ou en thérapie, et de lancer des tests de biodistributions *in-vivo*.

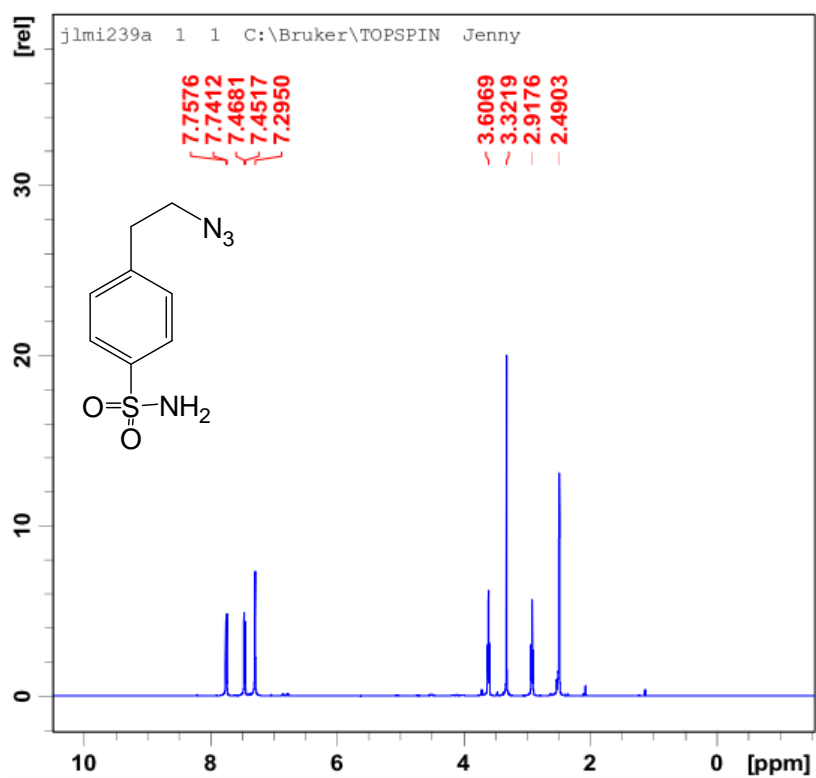
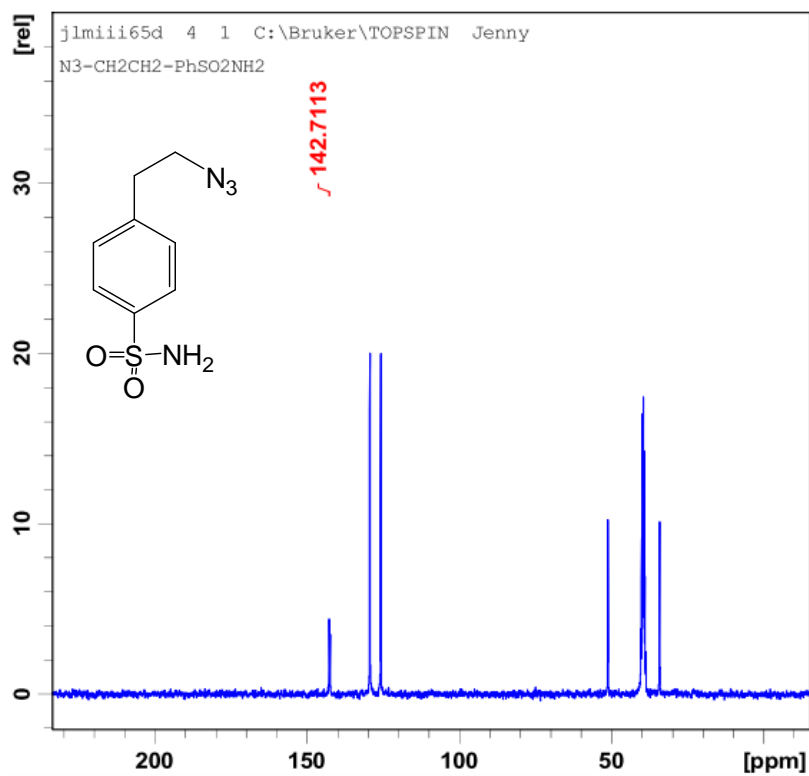
Comme perspective de ce travail, il serait intéressant d'élargir la synthèse pour d'autres ligands tridentes avec des systèmes « $\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{O}$ » et/ou « $\text{N}^{\wedge}\text{O}^{\wedge}\text{N}$ ». Ces systèmes sont répétés pour leurs excellentes propriétés de complexation, ce qui facilite l'obtention de nouveaux complexes de rhénium et/ou technétium plus stables. Nous essaierons également d'exploiter la multivalence comme nouvelle approche pour l'inhibition des anhydrases carboniques. Cette approche constitue un véritable point de départ pour le futur développement de nouvelles générations de systèmes multivalents plus efficaces et sélectifs.

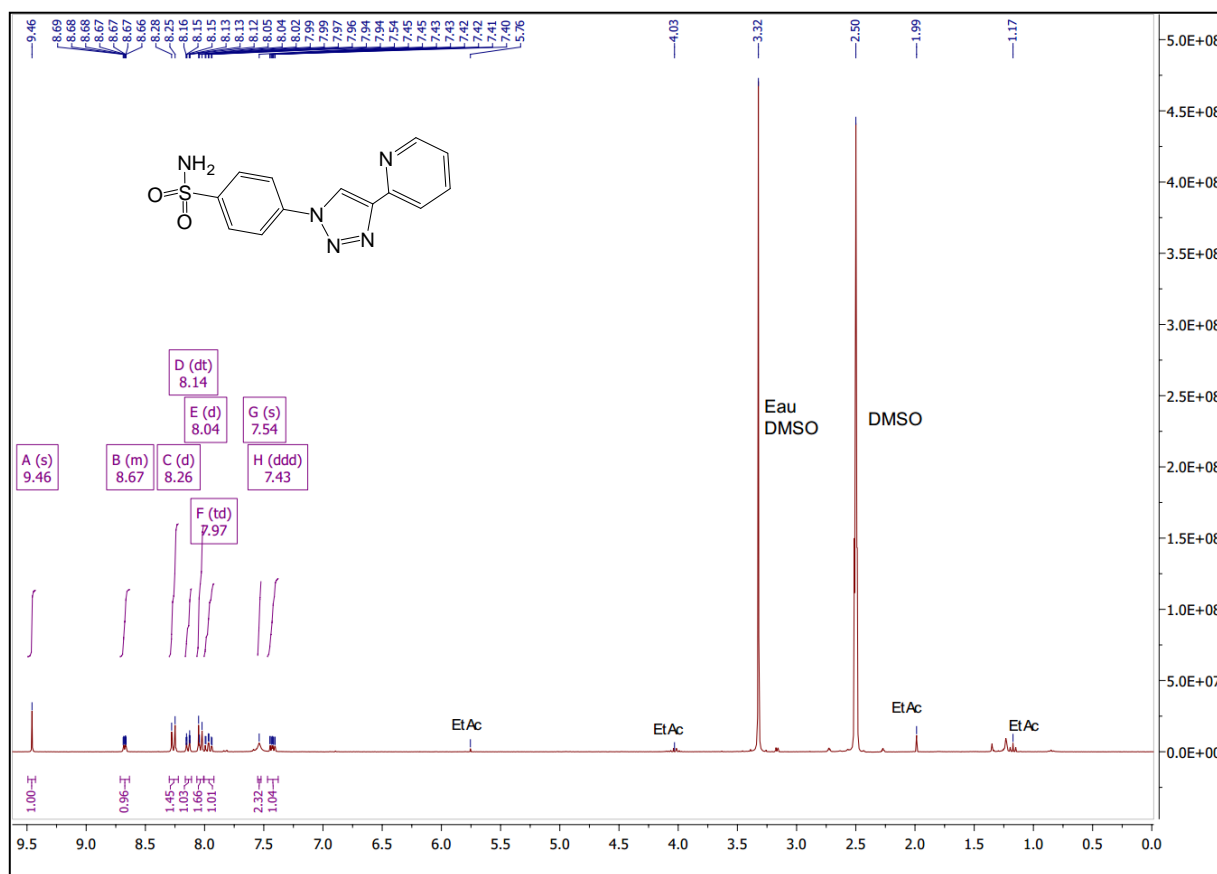
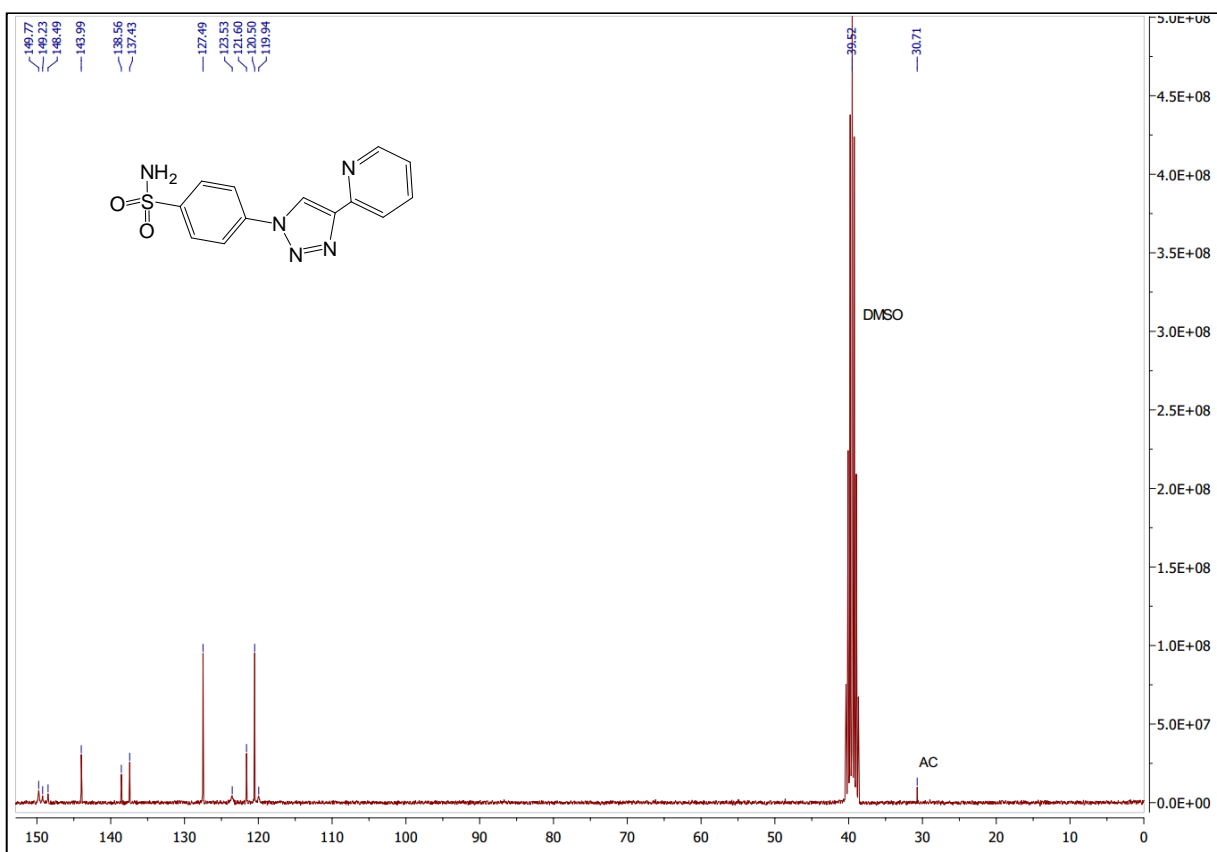
Annexe

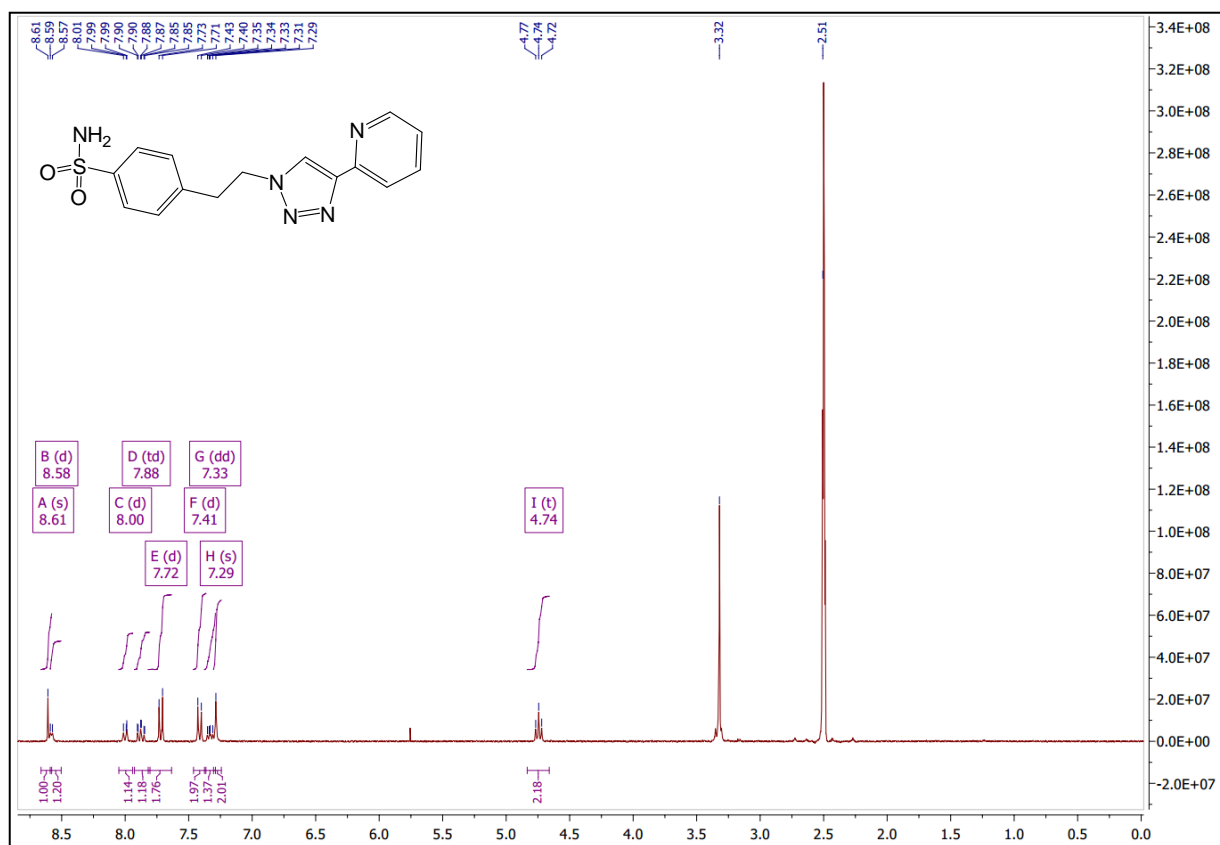
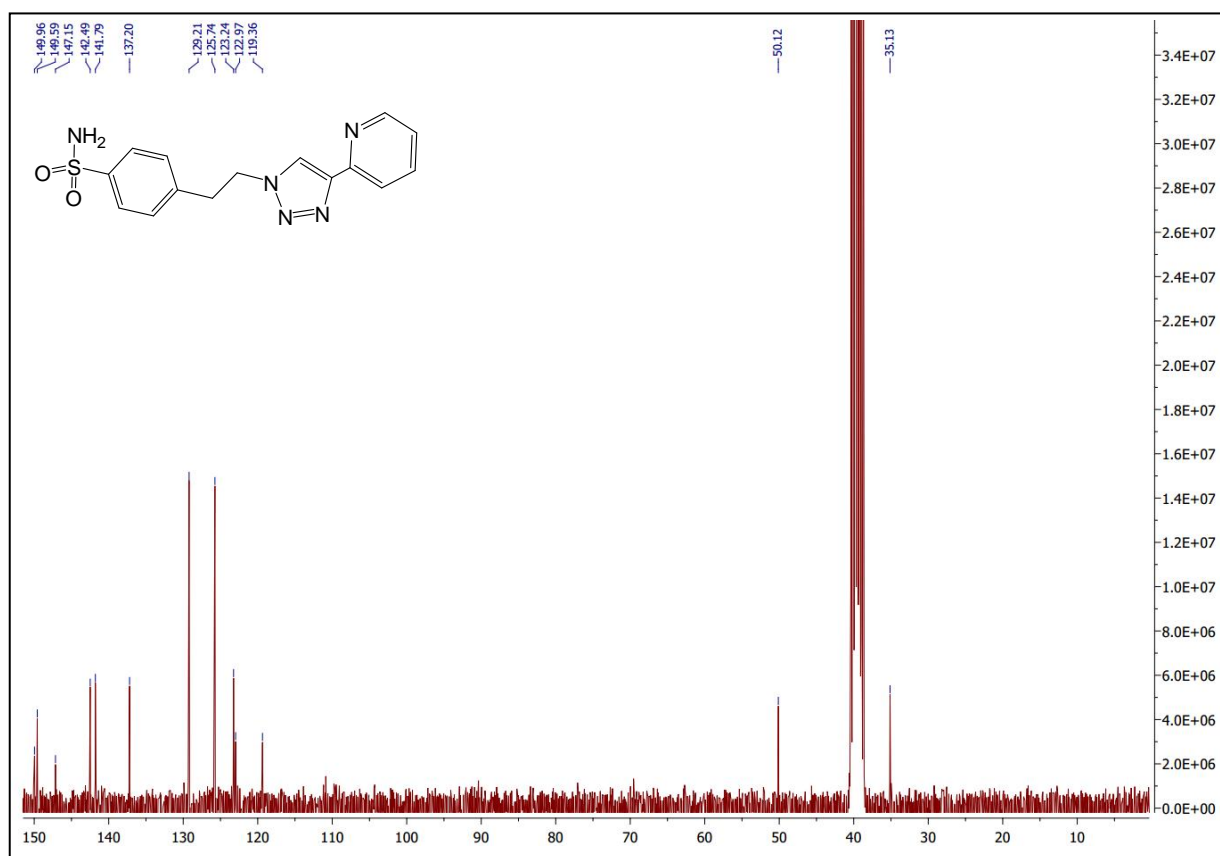


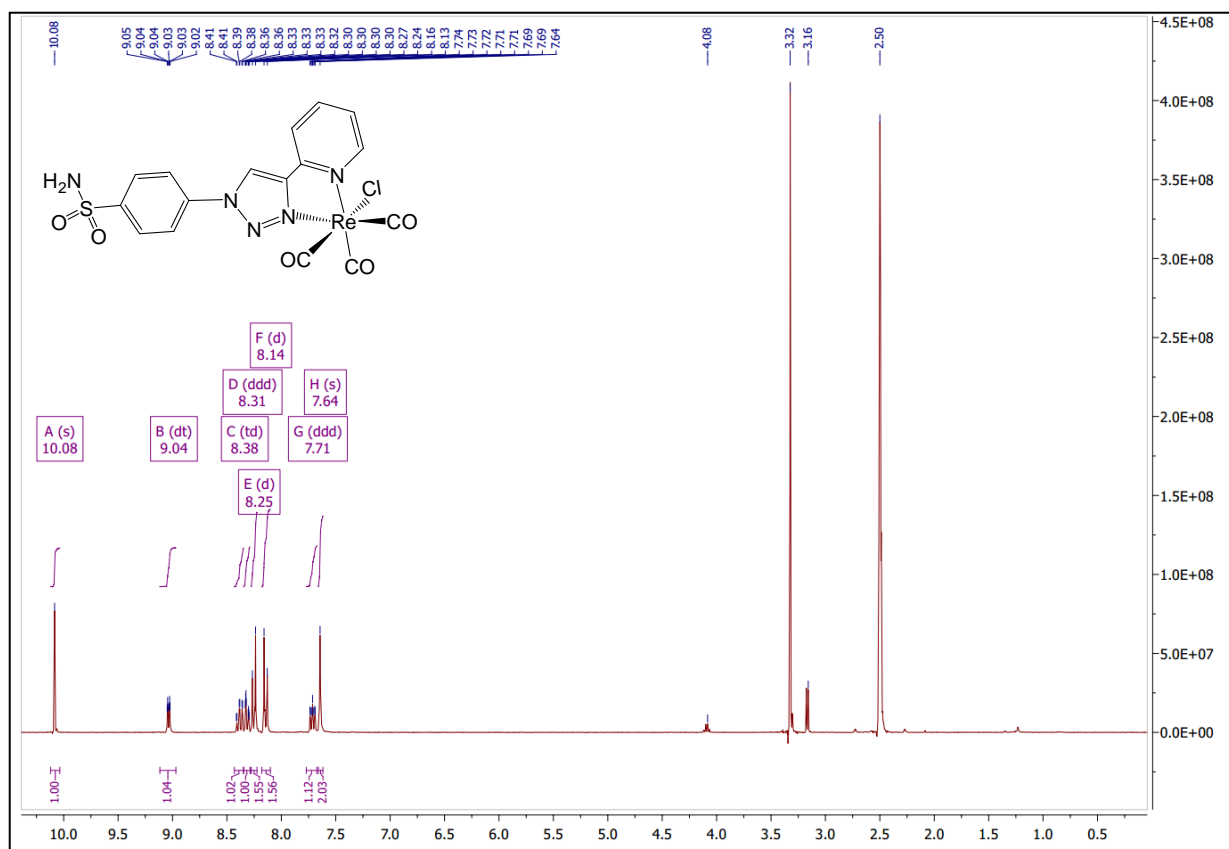
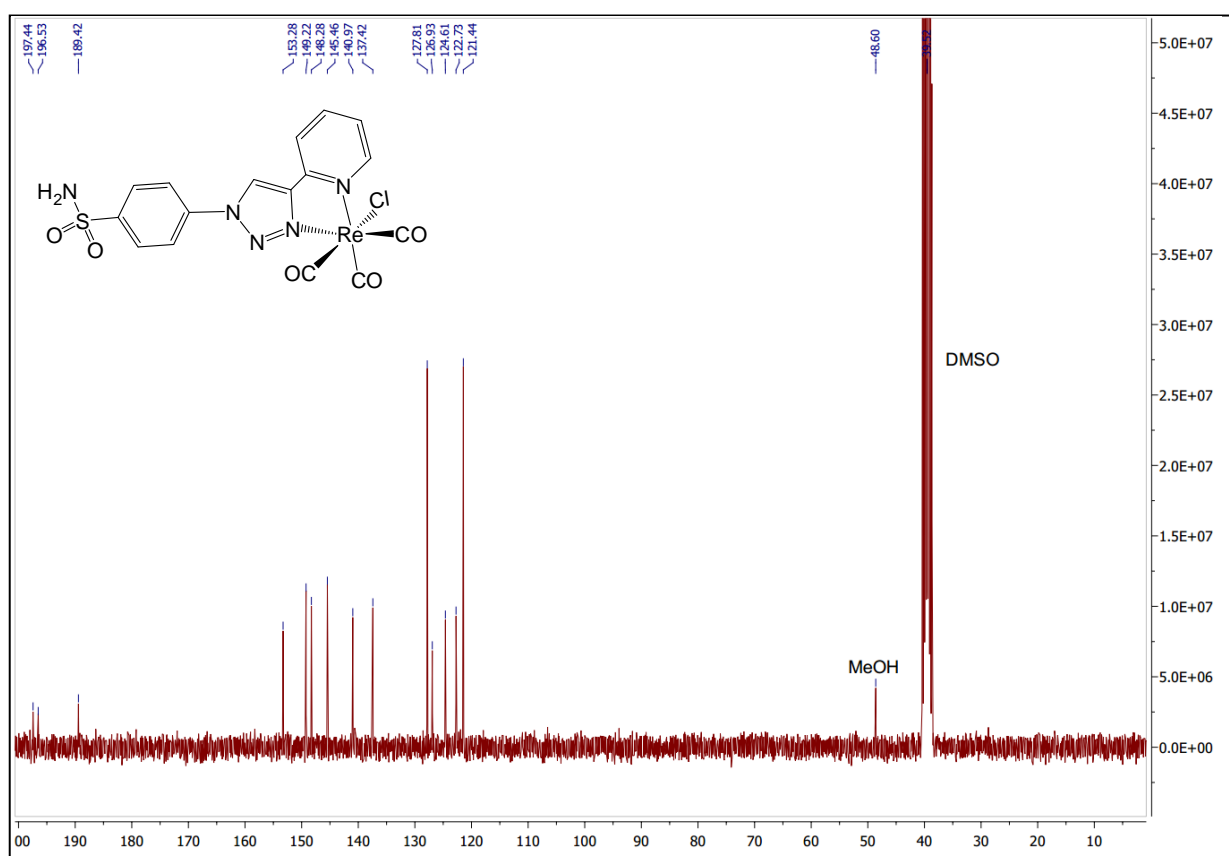
Spectre RMN ^1H d'un azoture **2a** (300 MHz, DMSO- d_6 , 298K)Spectre RMN ^{13}C d'un azoture **2a** (75 MHz, DMSO- d_6 , 298K)

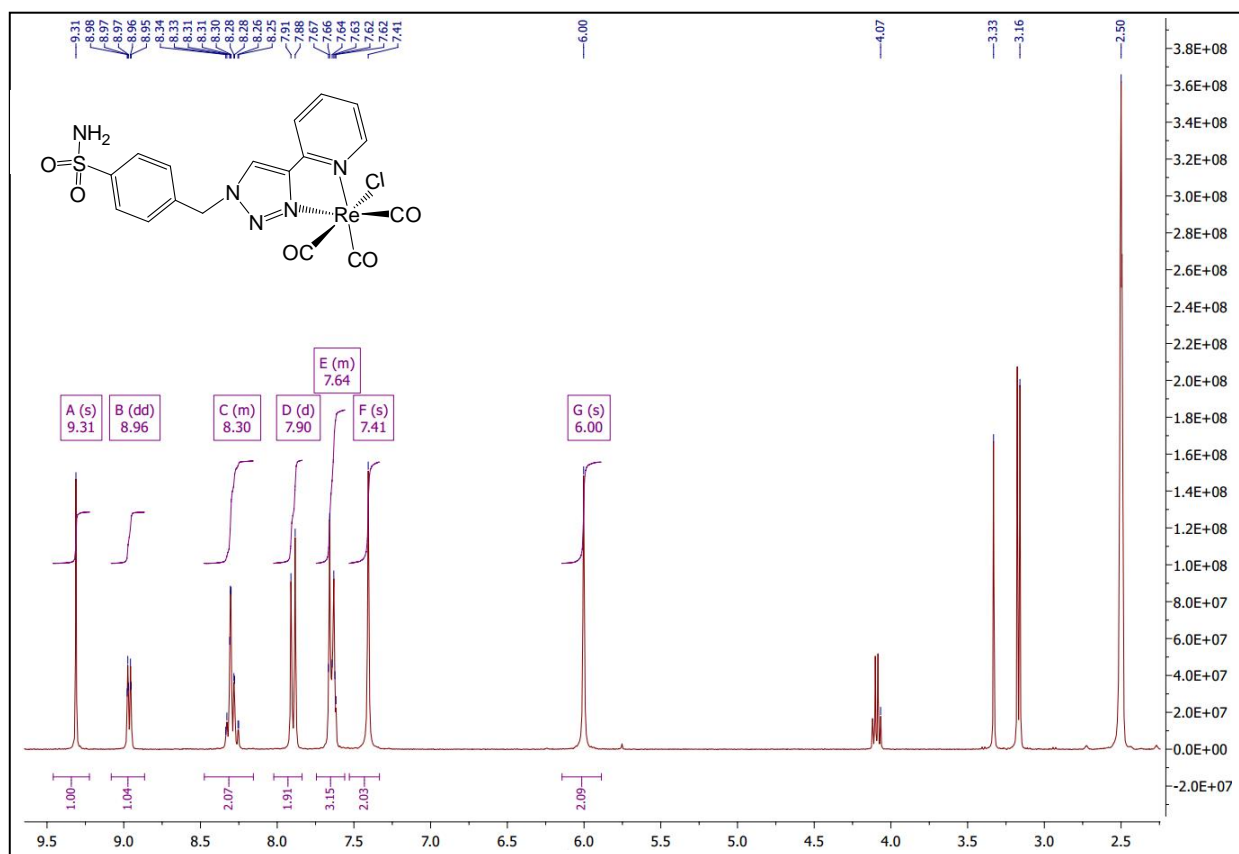
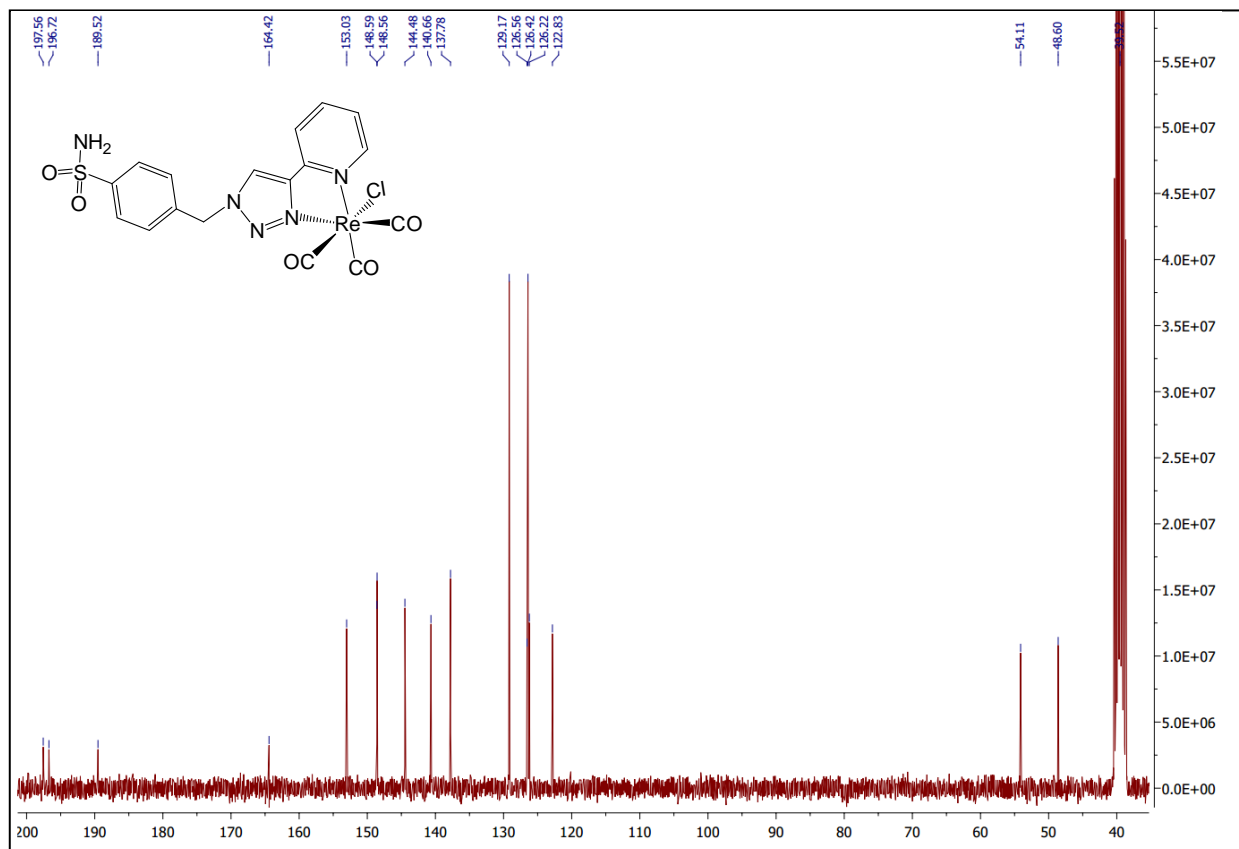
Spectre RMN ^1H d'un azoture **2b** (300 MHz, DMSO- d_6 , 298K)Spectre RMN ^{13}C d'un azoture **2b** (75 MHz, DMSO- d_6 , 298K)

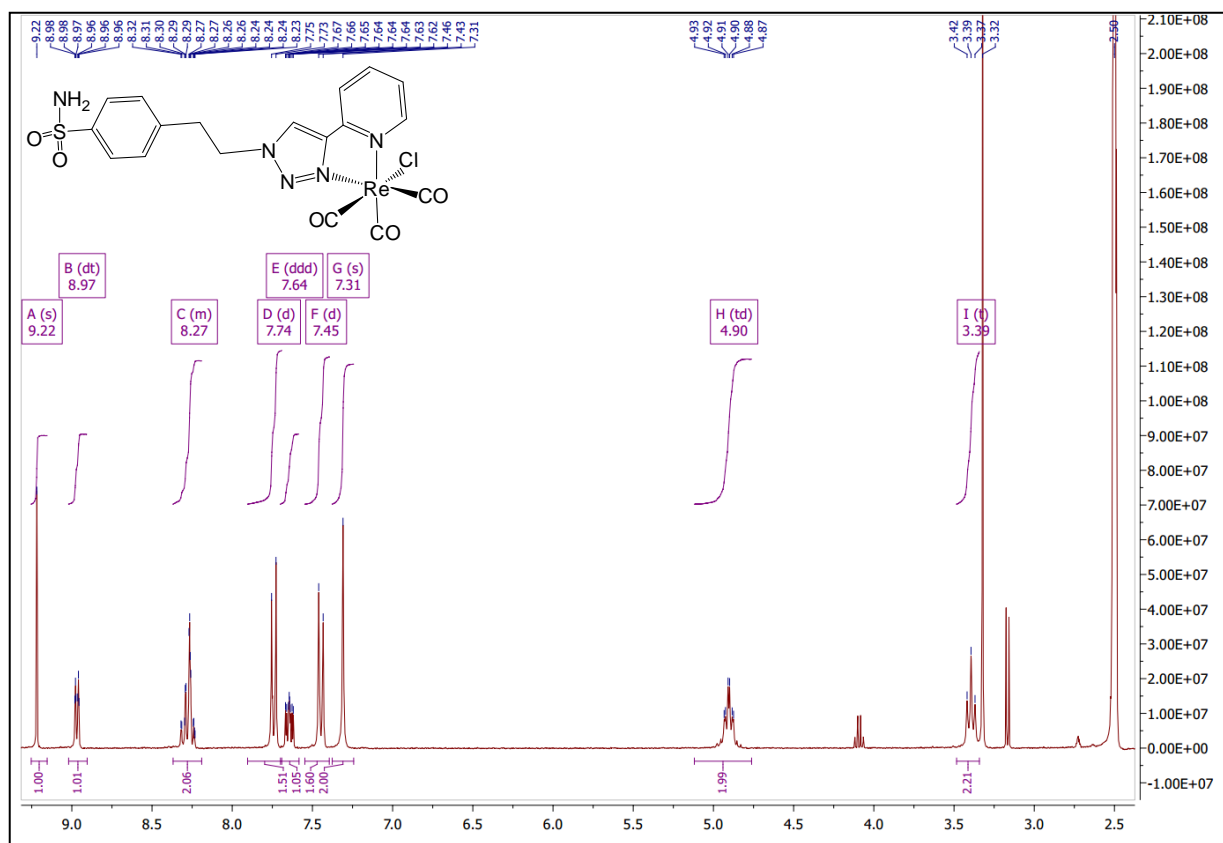
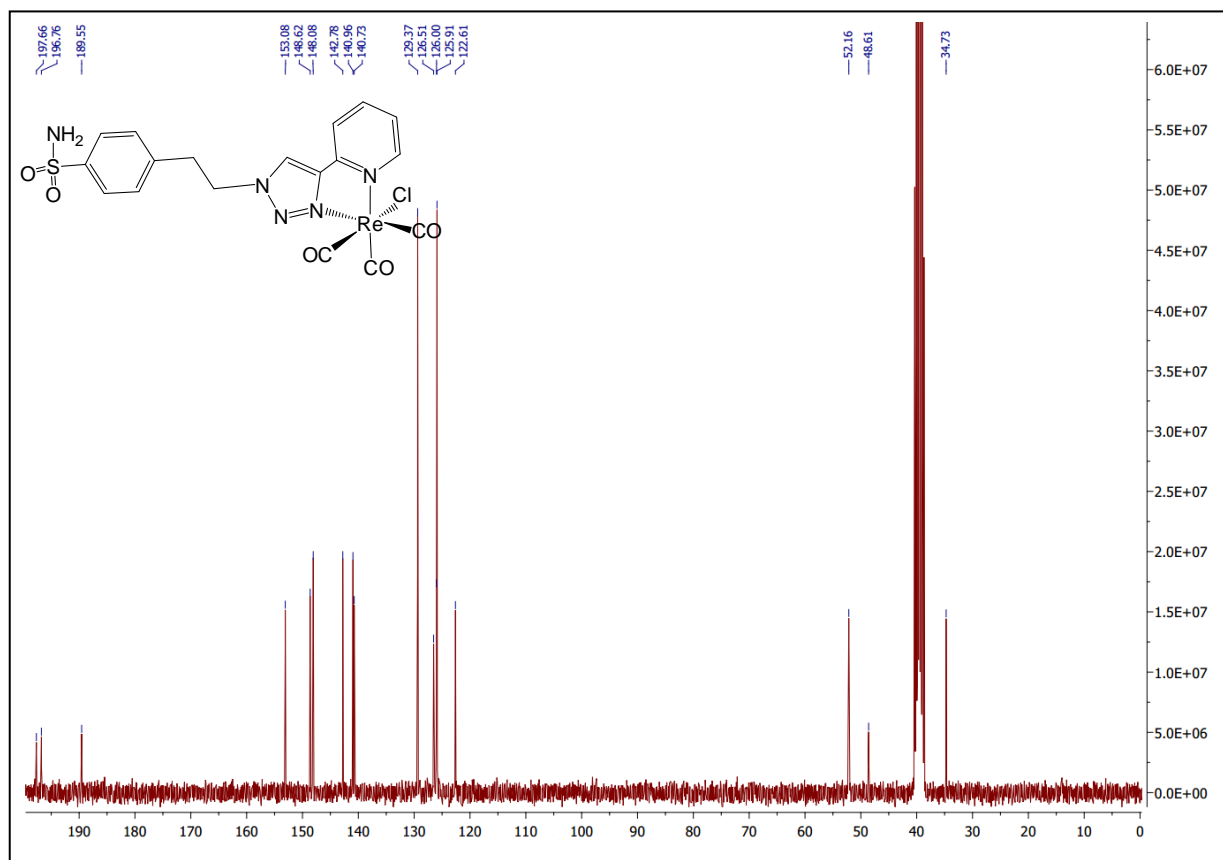
Spectre RMN ^1H d'un azoture **2c** (300 MHz, DMSO- d_6 , 298K)Spectre RMN ^{13}C d'un azoture **2c** (75 MHz, DMSO- d_6 , 298K)

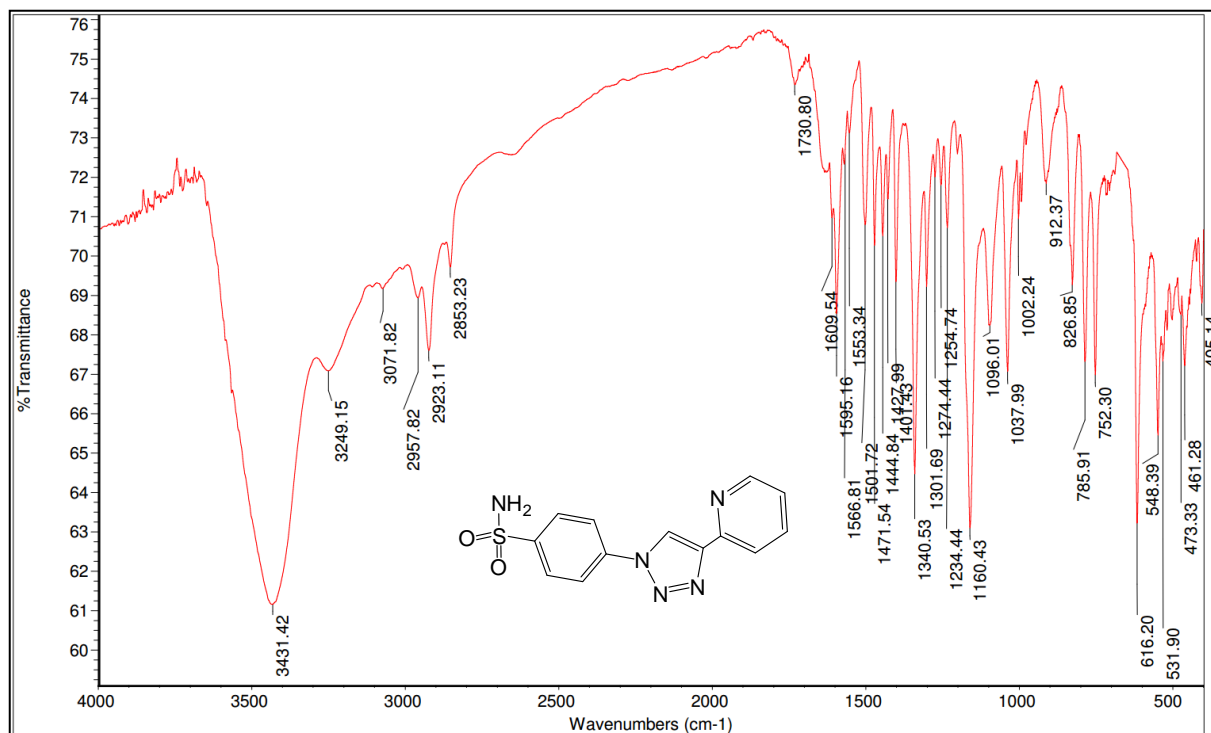
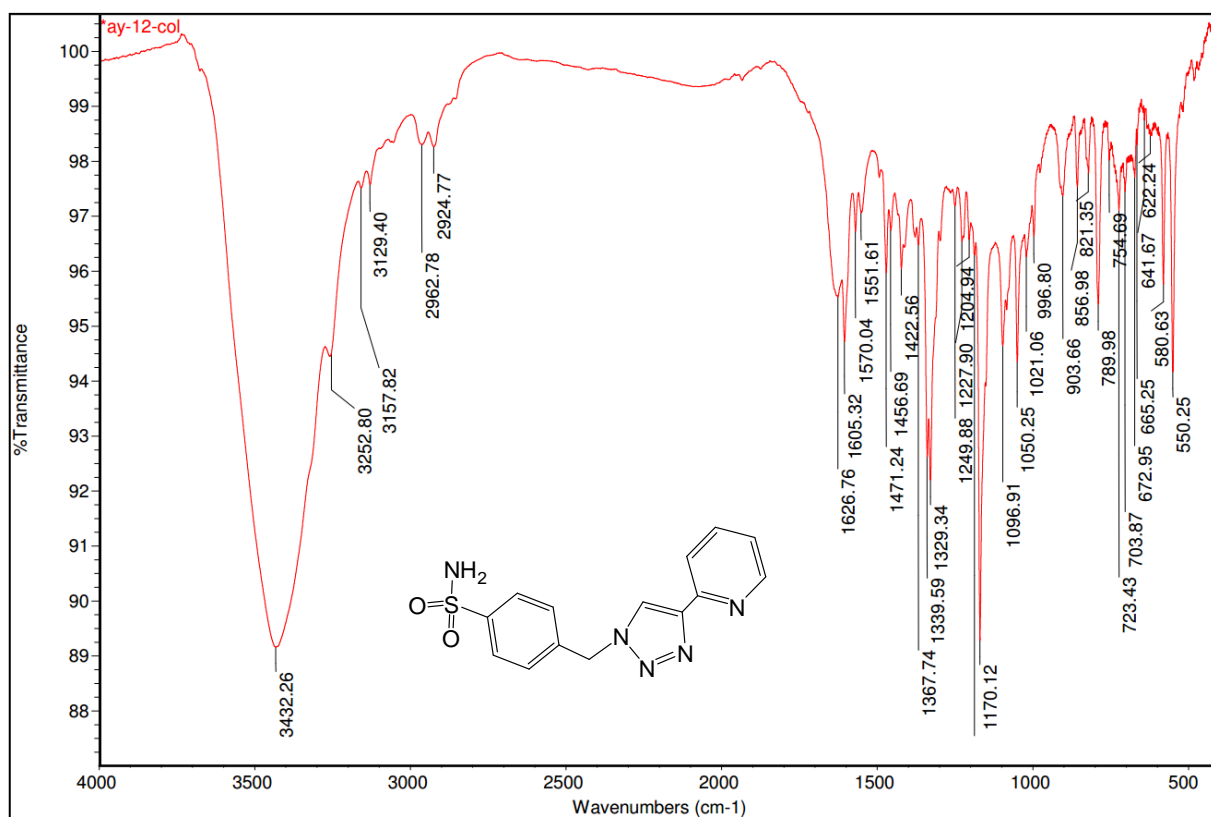
Spectre RMN ^1H du ligand **3a** (300 MHz, DMSO- d_6 , 298K)Spectre RMN ^{13}C du ligand **3a** (75 MHz, DMSO- d_6 , 298K)

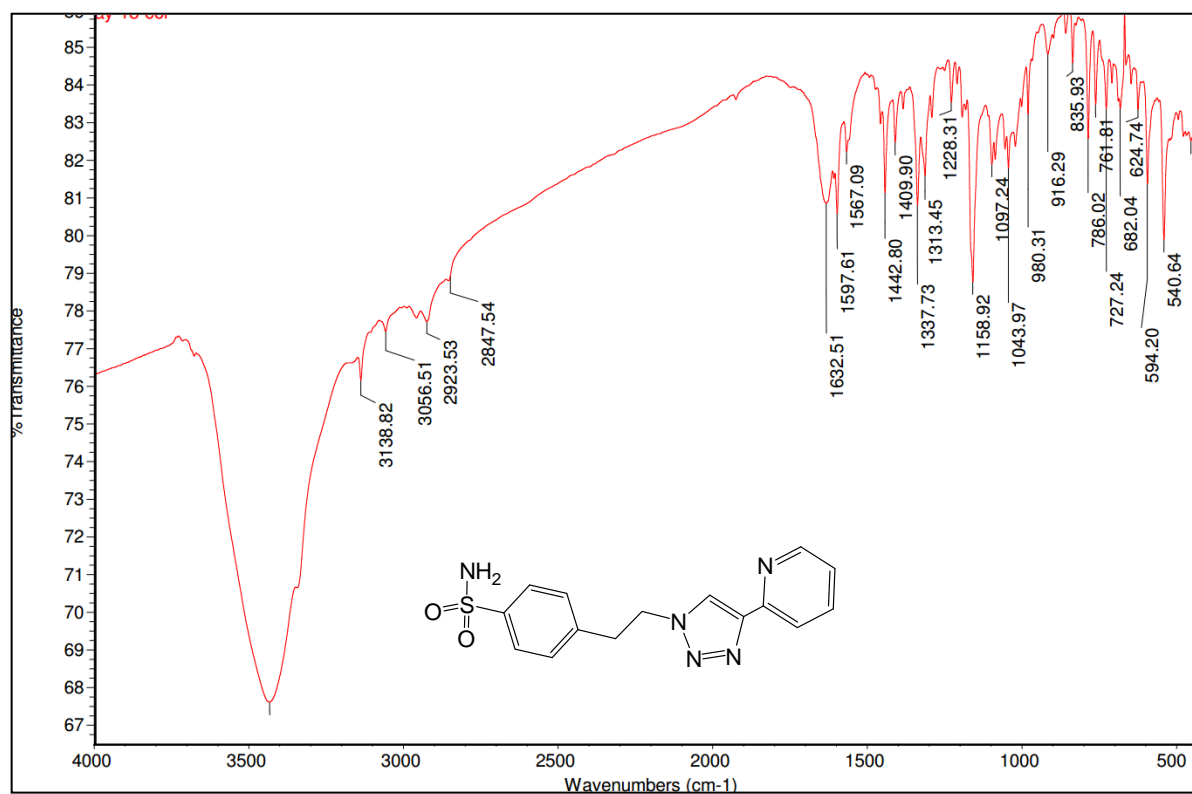
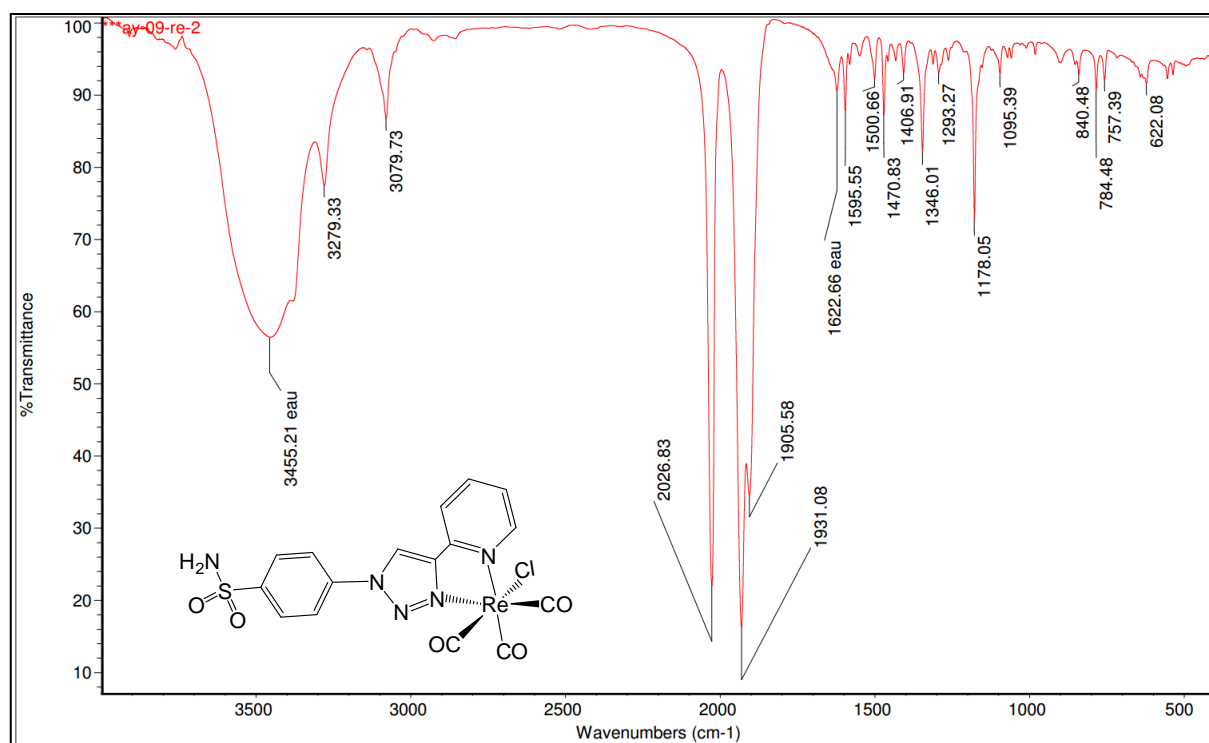
Spectre RMN ^1H du ligand **3c** (300 MHz, DMSO- d_6 , 298K)Spectre RMN ^{13}C du ligand **3c** (75 MHz, DMSO- d_6 , 298K)

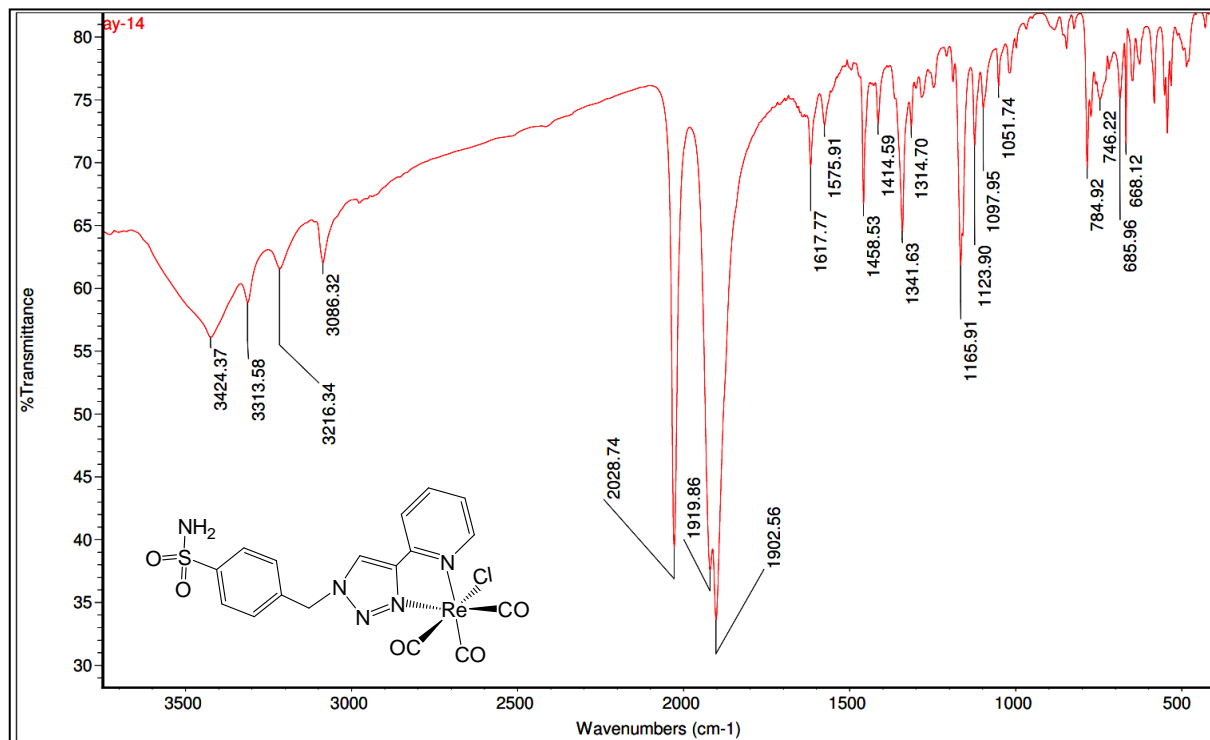
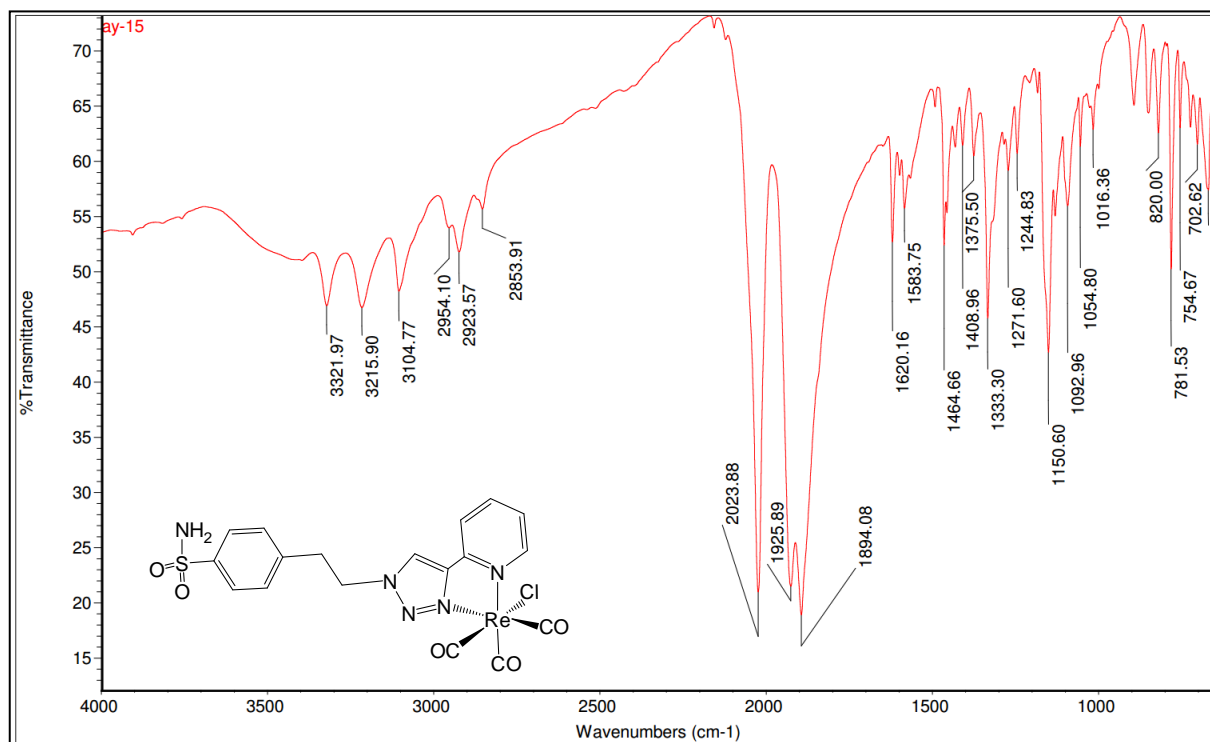
Spectre RMN ^1H du complexe **4a** (300 MHz, DMSO- d_6 , 298K)Spectre RMN ^{13}C du complexe **4a** (75 MHz, DMSO- d_6 , 298K)

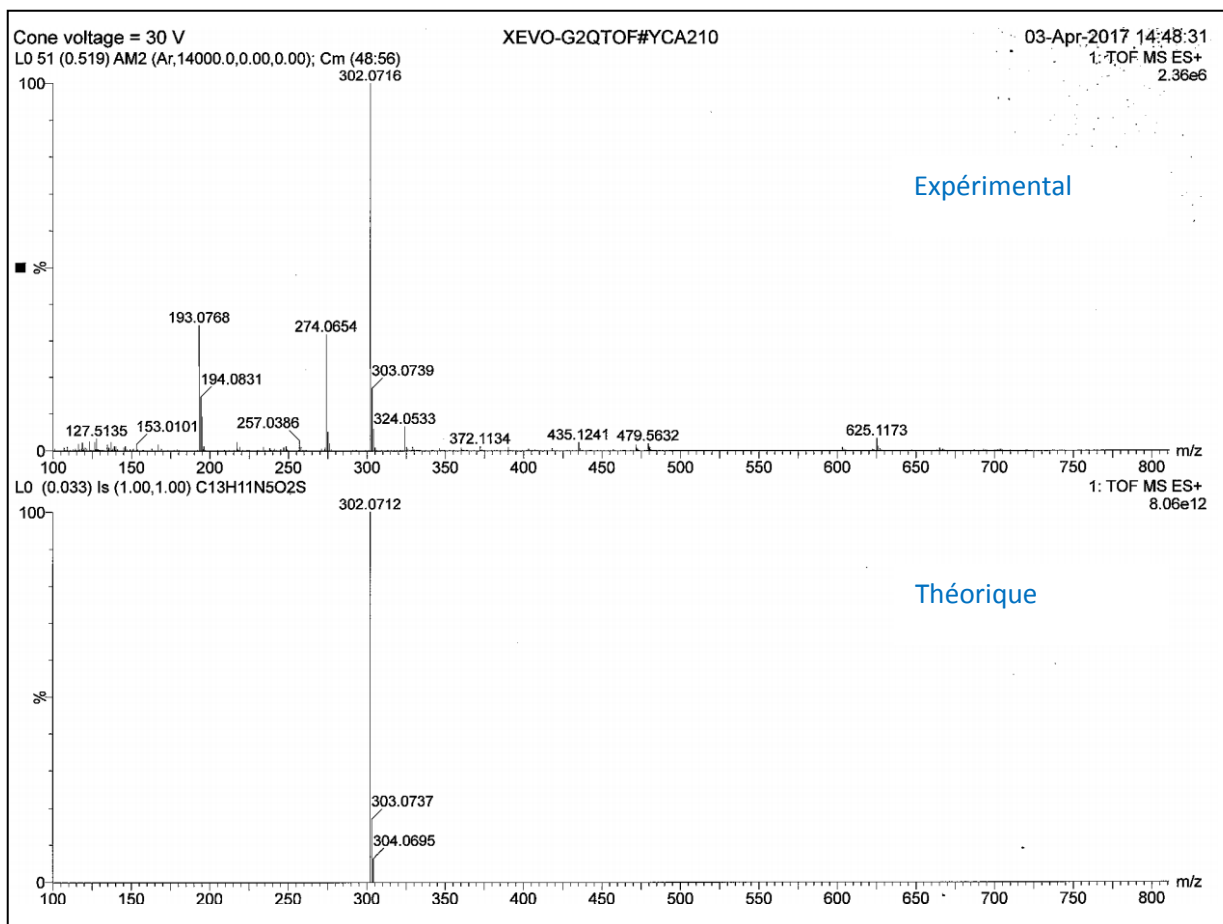
Spectre RMN ¹H du complexe **4b** (300 MHz, DMSO-d₆, 298K)Spectre RMN ¹³C du complexe **4b** (75 MHz, DMSO-d₆, 298K)

Spectre RMN ^1H du complexe **4c** (300 MHz, DMSO- d_6 , 298K)Spectre RMN ^{13}C du complexe **4c** (75 MHz, DMSO- d_6 , 298K)

Spectre IR du ligand **3a**Spectre IR du ligand **3b**

Spectre IR du ligand **3c**Spectre IR du complexe **4a**

Spectre IR du complexe **4b**Spectre IR du complexe **4c**

Spectre de masse du ligand **3a** (mode ESI⁺)

Elemental Composition Report Page 1

Single Mass Analysis
 Tolerance = 3.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 80.0
 Element prediction: Off
 Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions
 978 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 20 closest results for each mass)
 Elements Used:
 C: 0-80 H: 0-100 N: 0-10 O: 0-10 S: 0-2

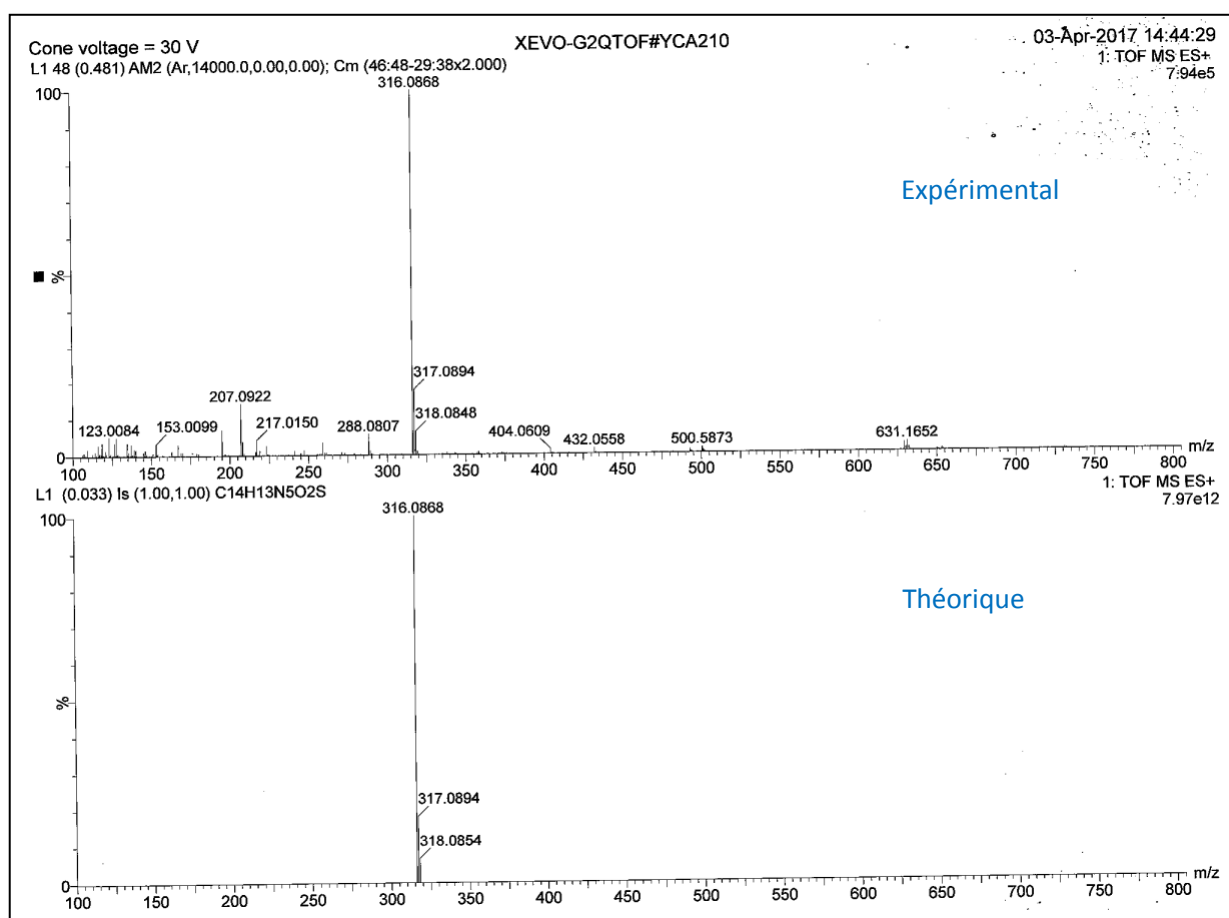
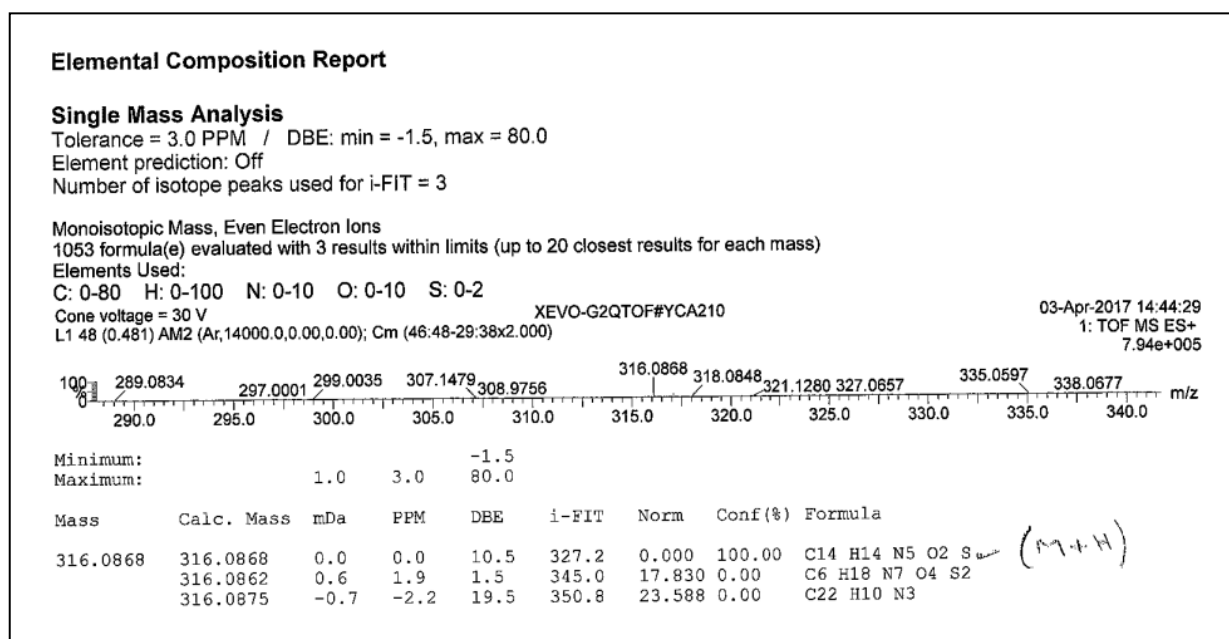
Cone voltage = 30 V
 L0 51 (0.519) AM2 (Ar,14000.0,0.00,0.00); Cm (48:56)

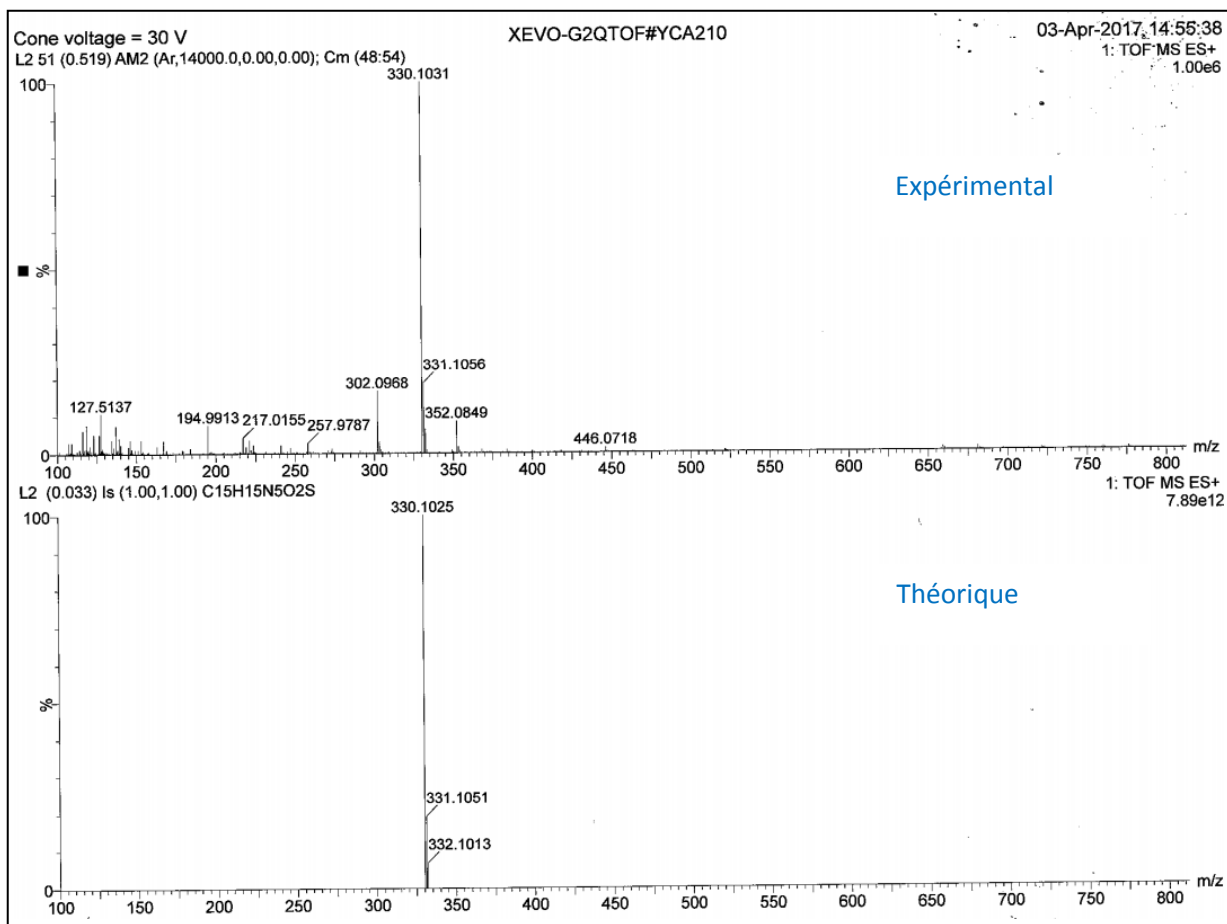
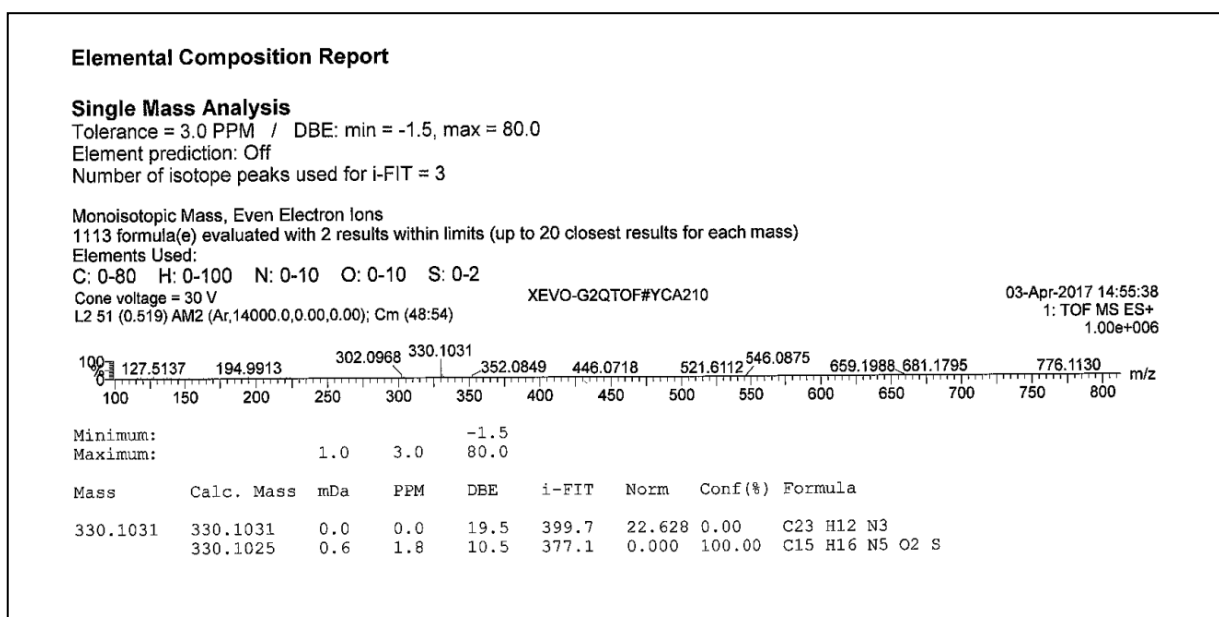
XEVO-G2QTOF#YCA210

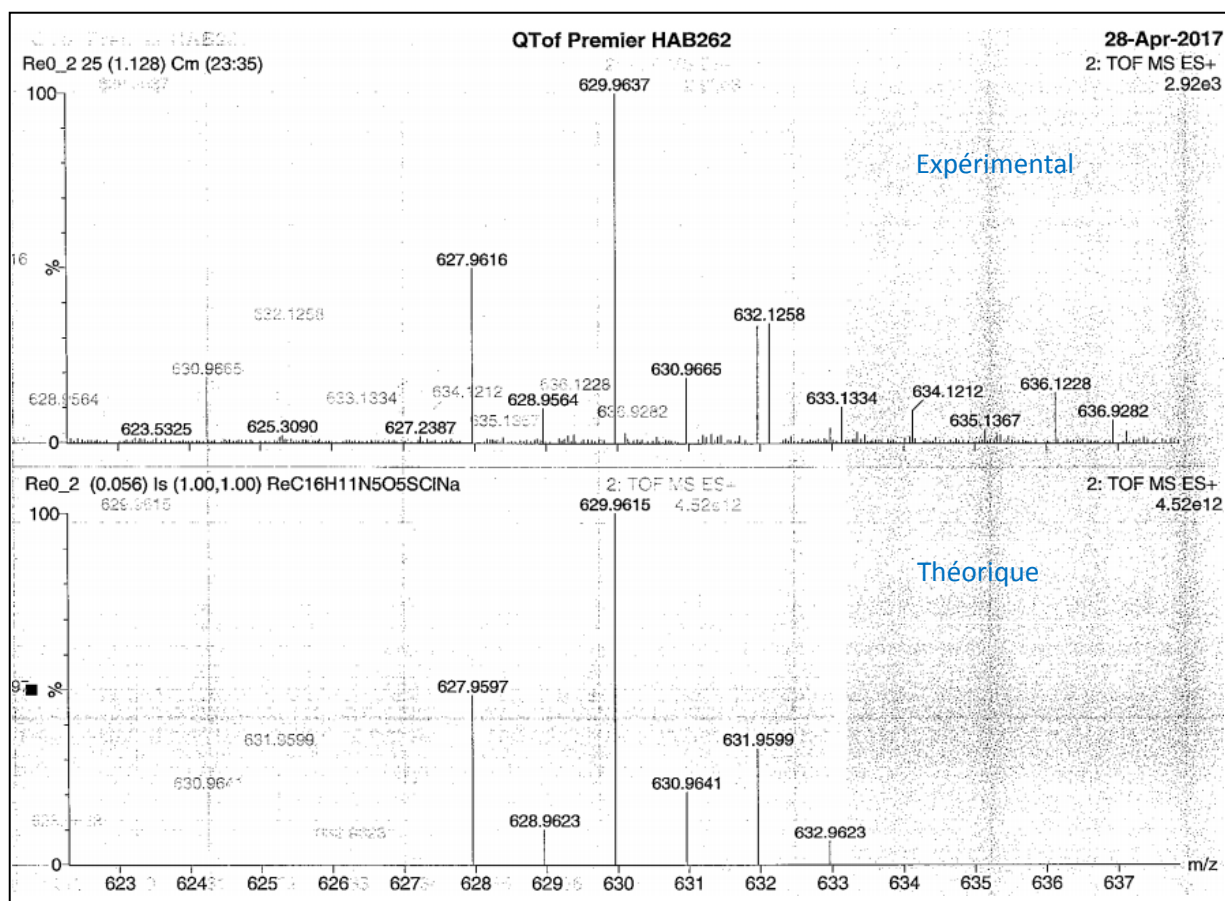
03-Apr-2017 14:48:31
 1: TOF MS ES+
 2.36e+006

Mass	Calc. Mass	Mass mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
302.0716	302.0718	-0.2	-0.7	19.5	531.1	22.195	0.00	C21 H8 N3
	302.0712	0.4	1.3	10.5	508.9	0.000	100.00	C13 H12 N5 O2 S

Spectre de masse haute résolution (HRMS) du ligand **3a** (mode ESI⁺)

Spectre de masse du ligand **3b** (mode ESI⁺)Spectre de masse haute résolution (HRMS) du ligand **3b** (mode ESI⁺)

Spectre de masse du ligand **3c** (mode ESI⁺)Spectre de masse haute résolution (HRMS) du ligand **3c** (mode ESI⁺)

Spectre de masse du complexe **4a** (mode ESI⁺)

Elemental Composition Report

Single Mass Analysis
Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 20.0
Element prediction: Off
Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

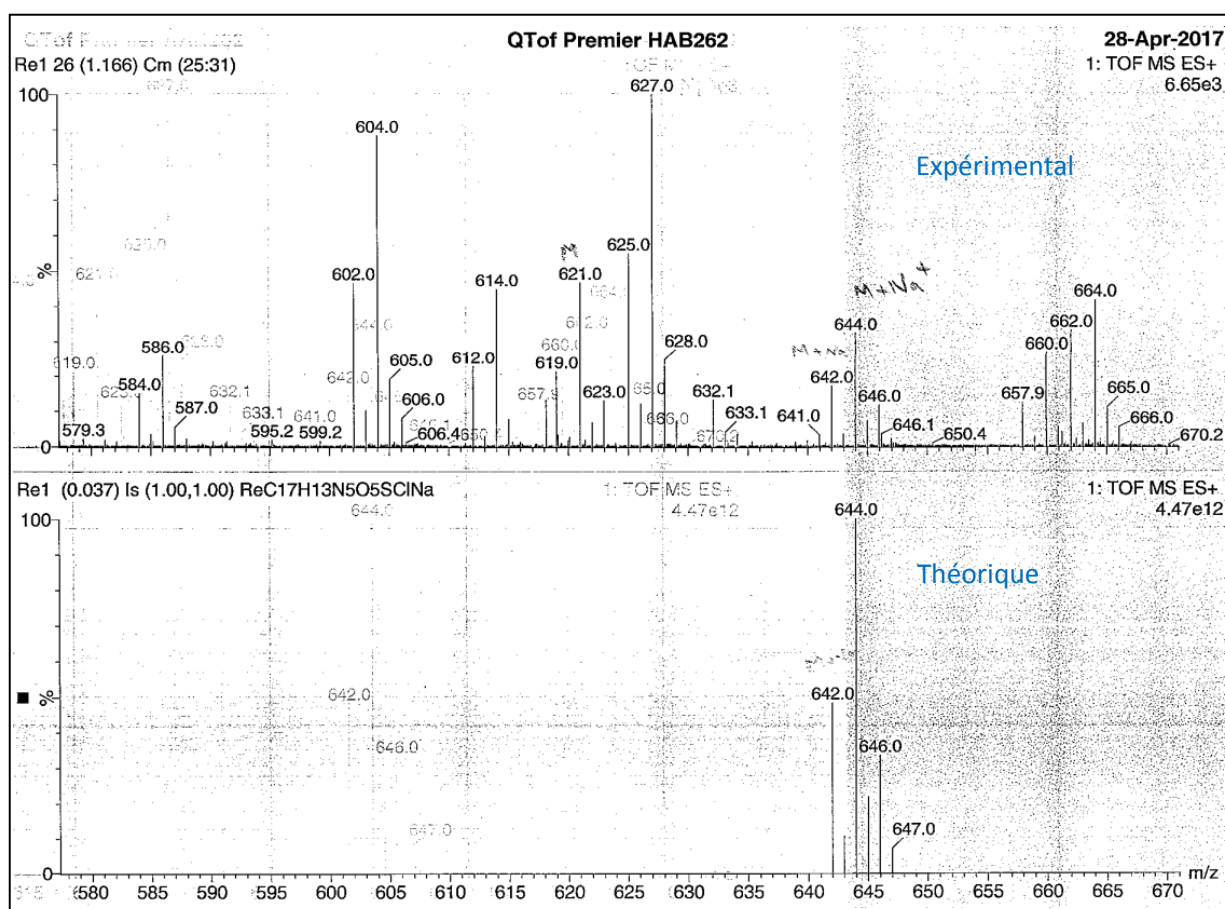
Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions
3714 formula(e) evaluated with 7 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)
Elements Used:
C: 0-50 H: 0-50 N: 0-5 O: 0-5 23Na: 0-1 S: 0-2 Cl: 0-1 185Re: 0-1

QToF Premier HAB262 28-Apr-2017 Re0_2 25 (1.128) Cm (23:35)
2: TOF MS ES+ 2.92e+003

Mass spectrum showing relative intensity (%) versus m/z. The experimental spectrum shows a base peak at m/z 629.9637. Key peaks are labeled with their m/z values.

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
627.9616	627.9631	-1.5	-2.4	8.0	826.0	C13 H15 N5 O5 23Na S2 Cl 185Re
	627.9585	3.1	4.9	16.5	878.9	C22 H13 N2 O 23Na S2 Cl 185Re
	627.9596	2.0	3.2	20.0	888.7	C22 H10 N5 S2 Cl 185Re
	627.9597	1.9	3.0	13.0	892.4	C16 H11 N5 O5 23Na S Cl 185Re
	627.9609	0.7	1.1	19.5	895.3	C24 H12 N2 O S2 Cl 185Re
	627.9621	-0.5	-0.8	16.0	900.5	C18 H10 N5 O5 S Cl 185Re
	627.9637	-2.1	-3.3	17.0	919.3	C21 H11 N3 O3 23Na S Cl 185Re

Spectre de masse haute résolution (HRMS) du complexe **4a** (mode ESI⁺)

Spectre de masse du complexe **4b** (mode ESI⁺)

Elemental Composition Report

Single Mass Analysis
Tolerance = 3.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 20.0
Element prediction: Off
Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions
3720 formula(e) evaluated with 6 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)
Elements Used:
C: 0-50 H: 0-50 N: 0-5 O: 0-5 23Na: 0-1 S: 0-2 Cl: 0-1 185Re: 0-1

QToF Premier HAB262 28-Apr-2017 Re1 26 (1.166) Cm (25:31)
1: TOF MS ES+ 2.15e+003

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
641.9750	641.9739	1.1	1.7	15.0	606.5	C22 H16 N O4 S2 Cl 185Re
	641.9742	0.8	1.2	16.5	618.5	C23 H15 N2 O 23Na S2 Cl 185Re
	641.9752	-0.2	-0.3	20.0	625.3	C23 H12 N5 S2 Cl 185Re
	641.9766	-1.6	-2.5	19.5	629.7	C25 H14 N2 O S2 Cl 185Re
	641.9753	-0.3	-0.5	13.0	632.6	Cl7 H13 N5 O5 23Na S Cl 185Re
	641.9734	1.6	2.5	19.5	941.6	C25 H13 O5 S2 185Re

M + Na

Spectre de masse haute résolution (HRMS) du complexe **4b** (mode ESI⁺)

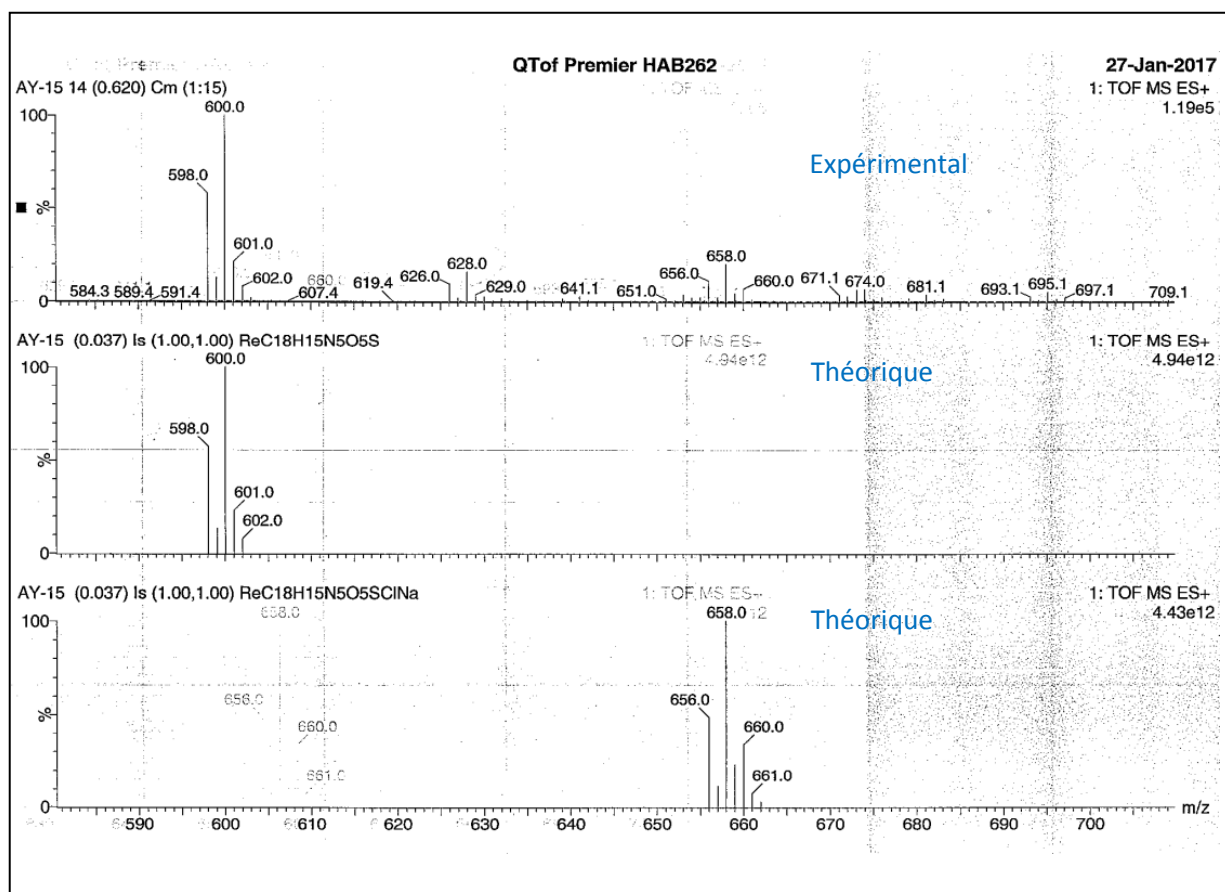
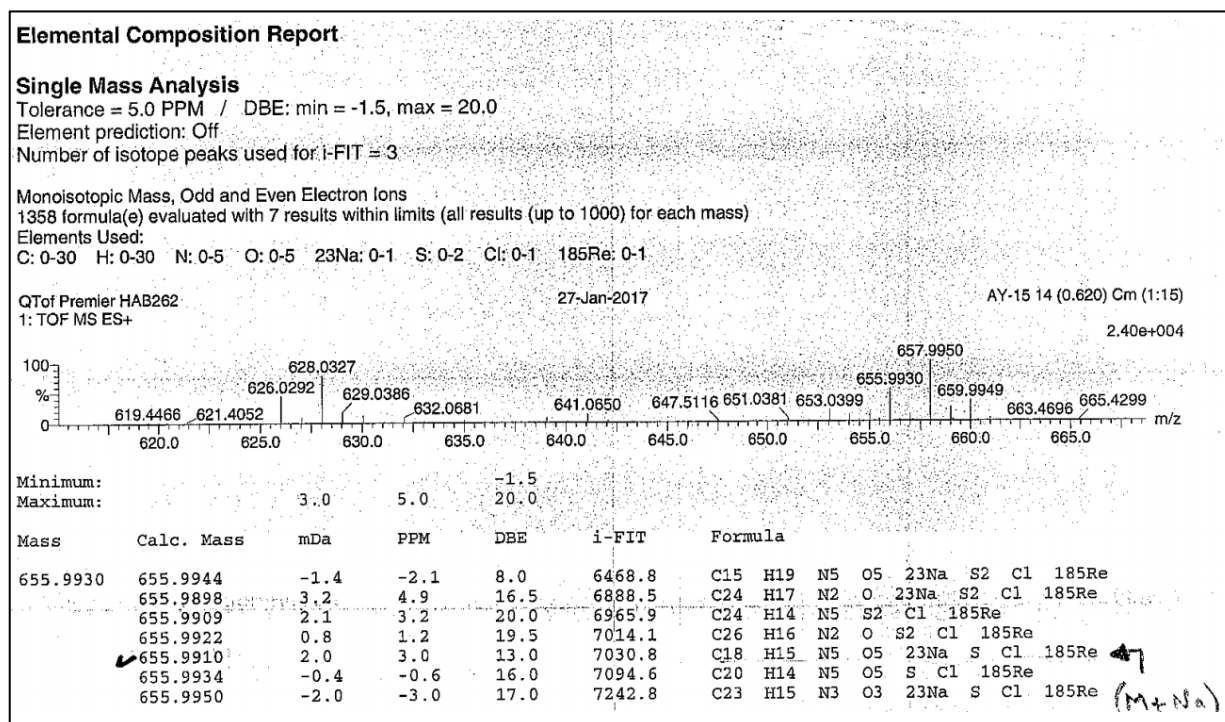
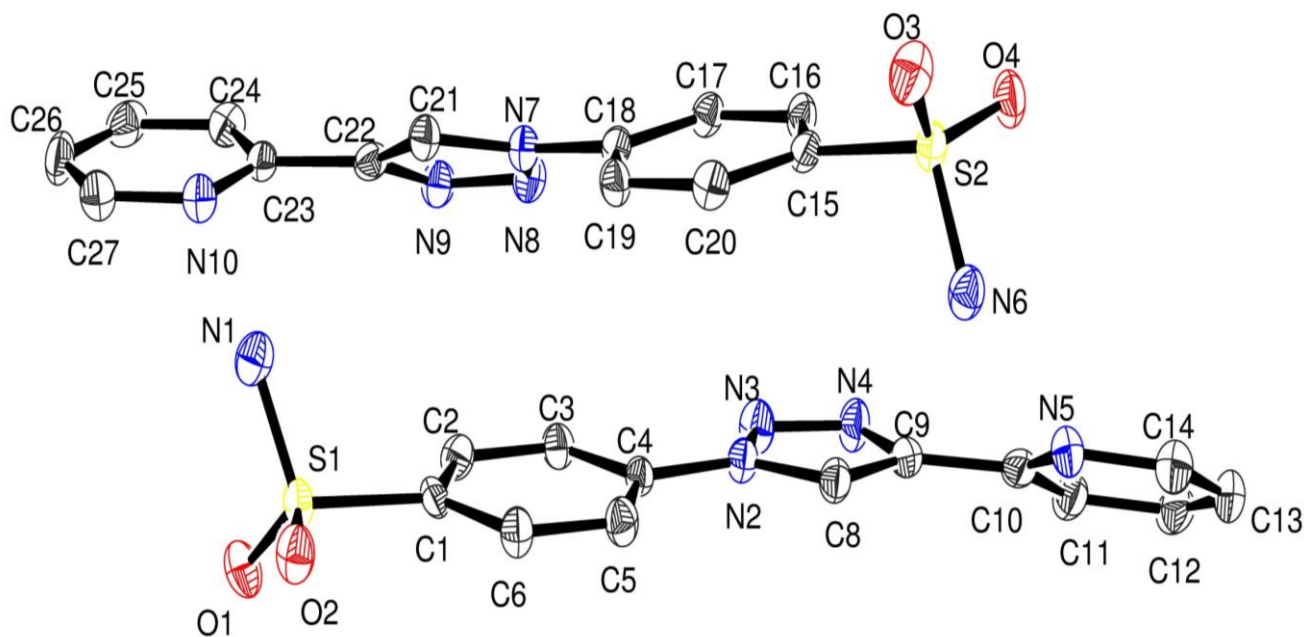
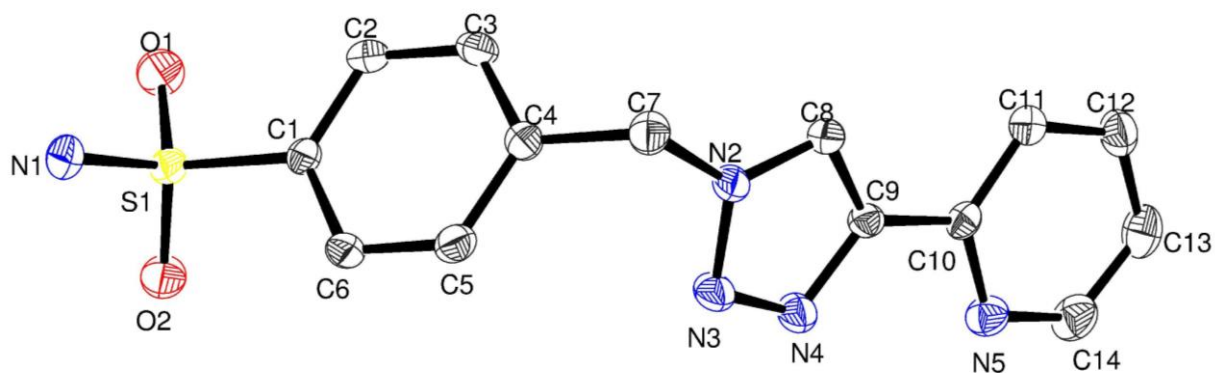
Spectre de masse du complexe **4c** (mode ESI⁺)Spectre de masse haute résolution (HRMS) du complexe **4c** (mode ESI⁺)

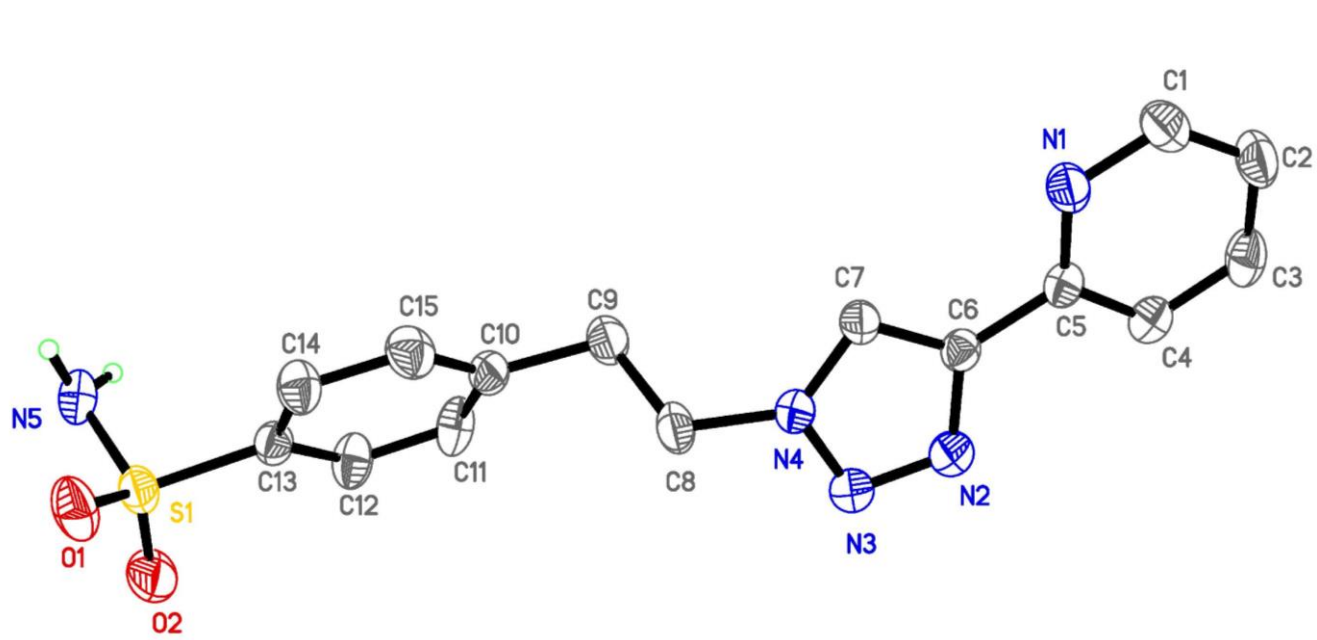
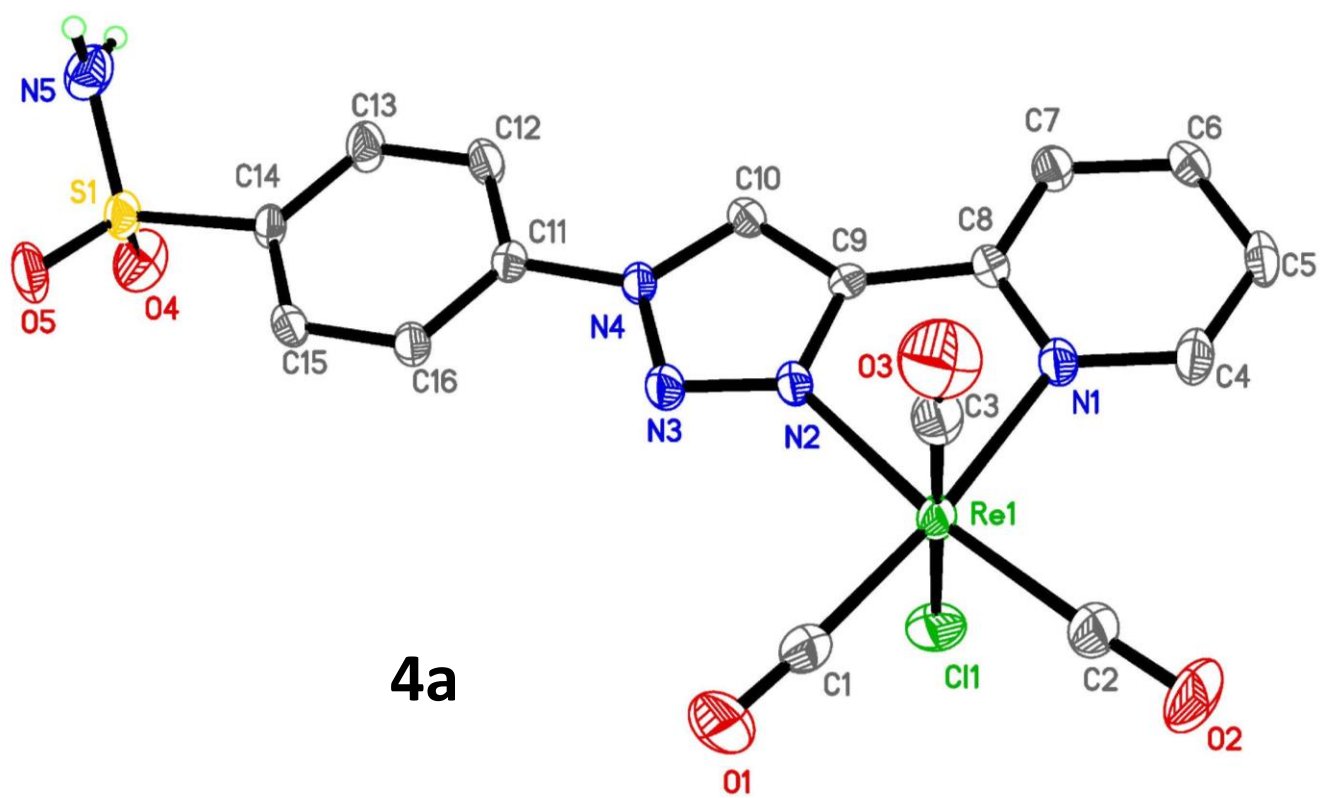
Tableau S1 : Données cristallographiques des ligands organiques (pyta) **3a-c**

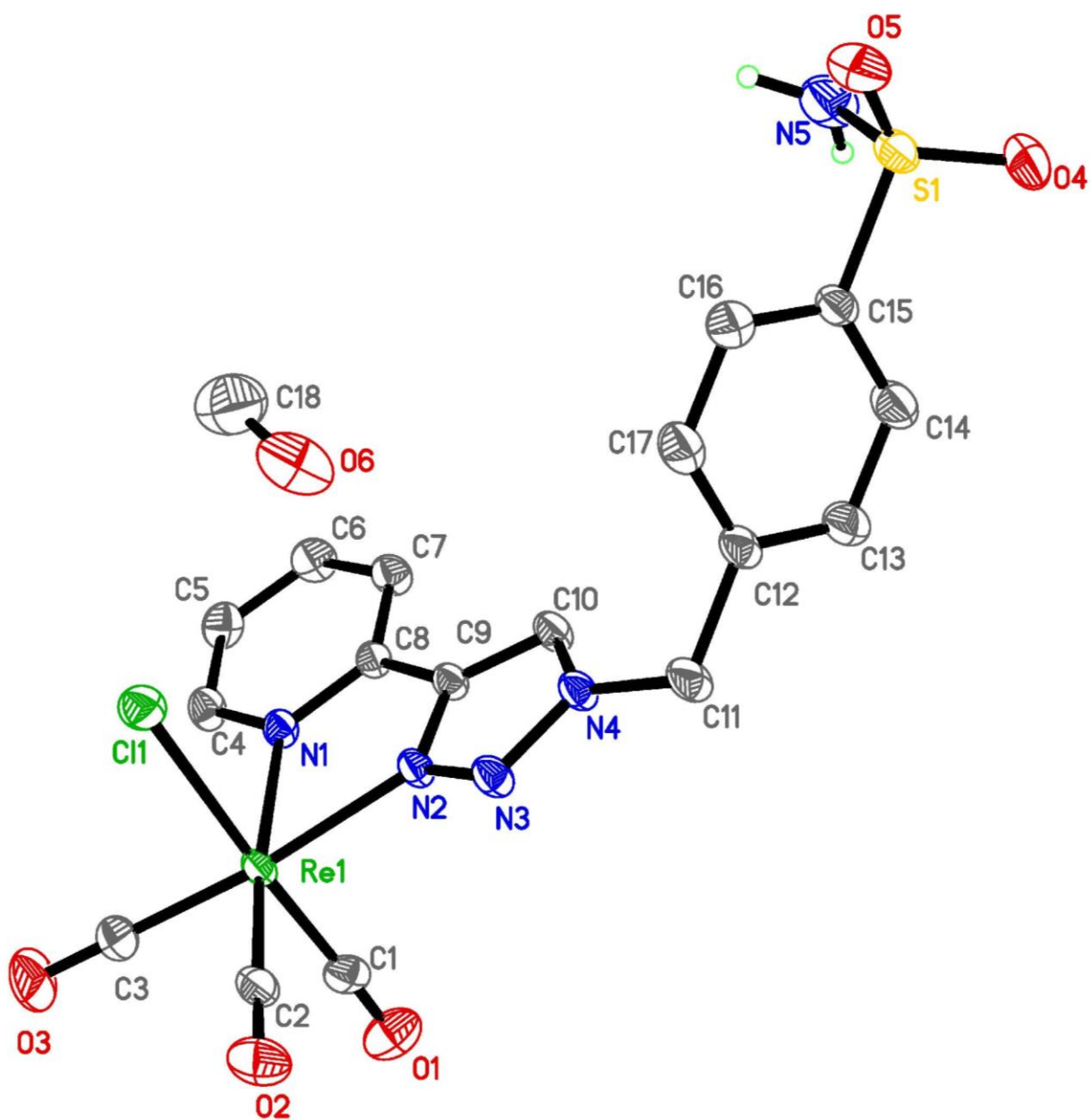
	3a	3b	3c
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₂ S	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₂ S
Formula weight	301.33	315.35	329.38
Temperature [K]	193(2)	193(2)	193(2)
Wavelength [Å]	1.54178	0.71073	1.54178
Crystal system	Triclinic	Monoclinic	Orthorhombic
Space group	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>Pbca</i>
Unit cell dimensions [Å, °]	a = 6.3545(2) b = 7.0441(2) c = 29.2801(7) α = 95.856(2) β = 90.497(2) γ = 96.930(2)	a = 15.8111(9) b = 10.6289(5) c = 8.4974(4) α = 90 β = 104.485(2) γ = 90	a = 18.2308(4) b = 9.3614(2) c = 35.5572(7) α = 90 β = 90 γ = 90
Volume [Å ³]	1293.97(6)	1382.64(12)	6068.4(2)
Z	4	4	16
Density : ρ_{calcd} [Mg/m ³]	1.547	1.515	1.442
Absorption coefficient : μ [mm ⁻¹]	2.355	0.250	2.057
Max. and min. transmission	0.7523 and 0.6483	0.7461 and 0.7194	0.7526 and 0.6330
F(000)	624	656	2752
Crystal size [mm ³]	0.28 x 0.04 x 0.02	0.22 x 0.12 x 0.08	0.200 x 0.160 x 0.100
θ range for data collection [°]	3.035 to 63.142	3.131 to 30.590	2.485 to 65.059
Limiting indices	-7 \leq h \leq 7 -8 \leq k \leq 8 -33 \leq l \leq 33	-21 \leq h \leq 22 15 \leq k \leq 15 12 \leq l \leq 12	-21 \leq h \leq 13 -11 \leq k \leq 10 -41 \leq l \leq 40
Reflections collected	12039	21683	39890
Unique reflections (R _{int})	4055 [0.0508]	4237 [0.0442]	5129 [0.0691]
Completeness to $2\theta = 63.142^\circ$ for 3a = 25.242° for 3b = 65.059° for 3c	96.3 %	99.8 %	99.4 %
Data / restraints / parameters	4055 / 6 / 395	4237 / 0 / 207	5129 / 0 / 431
Goodness-of-fit (GOF) on F ²	1.048	0.859	1.044
Final R indices [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	R ₁ = 0.0478 wR ₂ = 0.0932	R ₁ = 0.0443 wR ₂ = 0.1223	R ₁ = 0.0465 wR ₂ = 0.0859
R indices (all data)	R ₁ = 0.0782 wR ₂ = 0.1049	R ₁ = 0.0697 wR ₂ = 0.1417	R ₁ = 0.0790 wR ₂ = 0.0957
Largest difference in peak and hole [e.Å ⁻³]	0.315 and -0.411	0.416 and -0.417	0.234 and -0.357

Tableau S2 : Données cristallographiques des complexes $[Re(CO)_3(L)Cl](3a-c)(4a-c)$

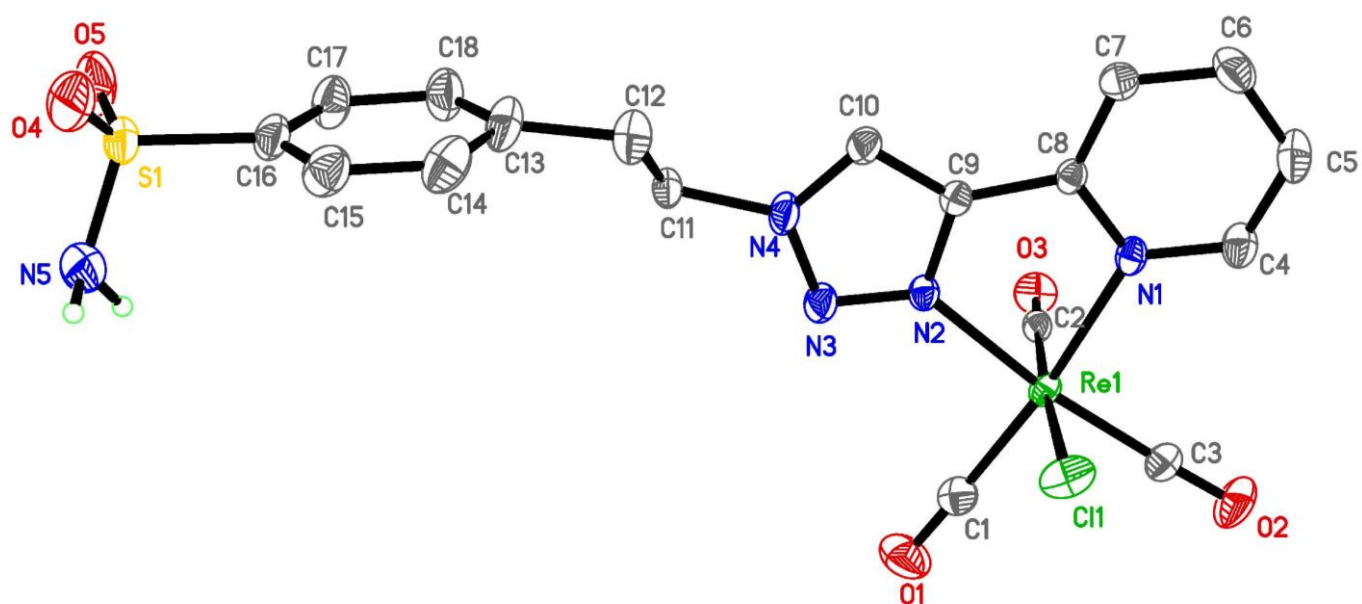
	4a	4b+MeOH	4c
Empirical formula	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₅ O ₅ ReS	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₅ O ₆ ReS	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₅ O ₅ ReS
Formula weight	607.01	653.08	635.06
Temperature [K]	193(2)	193(2)	193(2)
Wavelength [Å]	0.71073	0.71073	0.71073
Crystal system	Orthorhombic	Triclinic	Monoclinic
Space group	<i>Pbcn</i>	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P2</i> ₁ / <i>c</i>
Unit cell dimensions [Å, °]	a = 19.1728(15) b = 15.1735(11) c = 13.1204(11) α = 90 β = 90 γ = 90	a = 7.7195(5) b = 12.1870(7) c = 13.1222(8) α = 108.398(2) β = 98.897(2) γ = 103.123(2)	a = 8.0178(3) b = 33.4017(15) c = 7.9521(3) α = 90 β = 90.9698(14) γ = 90
Volume [Å ³]	3817.0(5)	1106.07(12)	2129.33(15)
Z	8	2	4
Density : ρ_{calcd} [Mg/m ³]	2.113	1.961	1.981
Absorption coefficient : μ [mm ⁻¹]	6.657	5.754	5.971
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.5932	0.7461 and 0.4955	0.7457 and 0.5868
F(000)	2320	632	1224
Crystal size [mm ³]	0.20 x 0.06 x 0.02	0.30 x 0.28 x 0.06	0.200 x 0.060 x 0.020
θ range for data collection [°]	3.102 to 30.581	3.314 to 30.535	2.837 to 28.410
Limiting indices	-27 ≤ h ≤ 27 -20 ≤ k ≤ 21 -18 ≤ l ≤ 18	-11 ≤ h ≤ 11 -16 ≤ k ≤ 17 -18 ≤ l ≤ 17	-10 ≤ h ≤ 10 -44 ≤ k ≤ 44 -10 ≤ l ≤ 9
Reflections collected	116299	36946	67707
Unique reflections (R_{int})	5852 [0.1036]	6724 [0.0198]	5322 [0.0418]
Completeness to $2\theta = 25.242^\circ$ for 4a = 25.242° for 4b = 25.242° for 4c	99.8 %	99.3 %	99.8 %
Data / restraints / parameters	5852 / 0 / 270	6724 / 0 / 299	5322 / 43 / 305
Goodness-of-fit (GOF) on F ²	1.005	1.137	1.245
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0.0365 wR ₂ = 0.0531	R ₁ = 0.0196 wR ₂ = 0.0464	R ₁ = 0.0317 wR ₂ = 0.0524
R indices (all data)	R ₁ = 0.0704 wR ₂ = 0.0614	R ₁ = 0.0218 wR ₂ = 0.0474	R ₁ = 0.0404 wR ₂ = 0.0542
Largest difference in peak and hole [e.Å ⁻³]	1.279 and -1.402	2.564 and -1.526	0.762 and -1.968

**3a****3b**

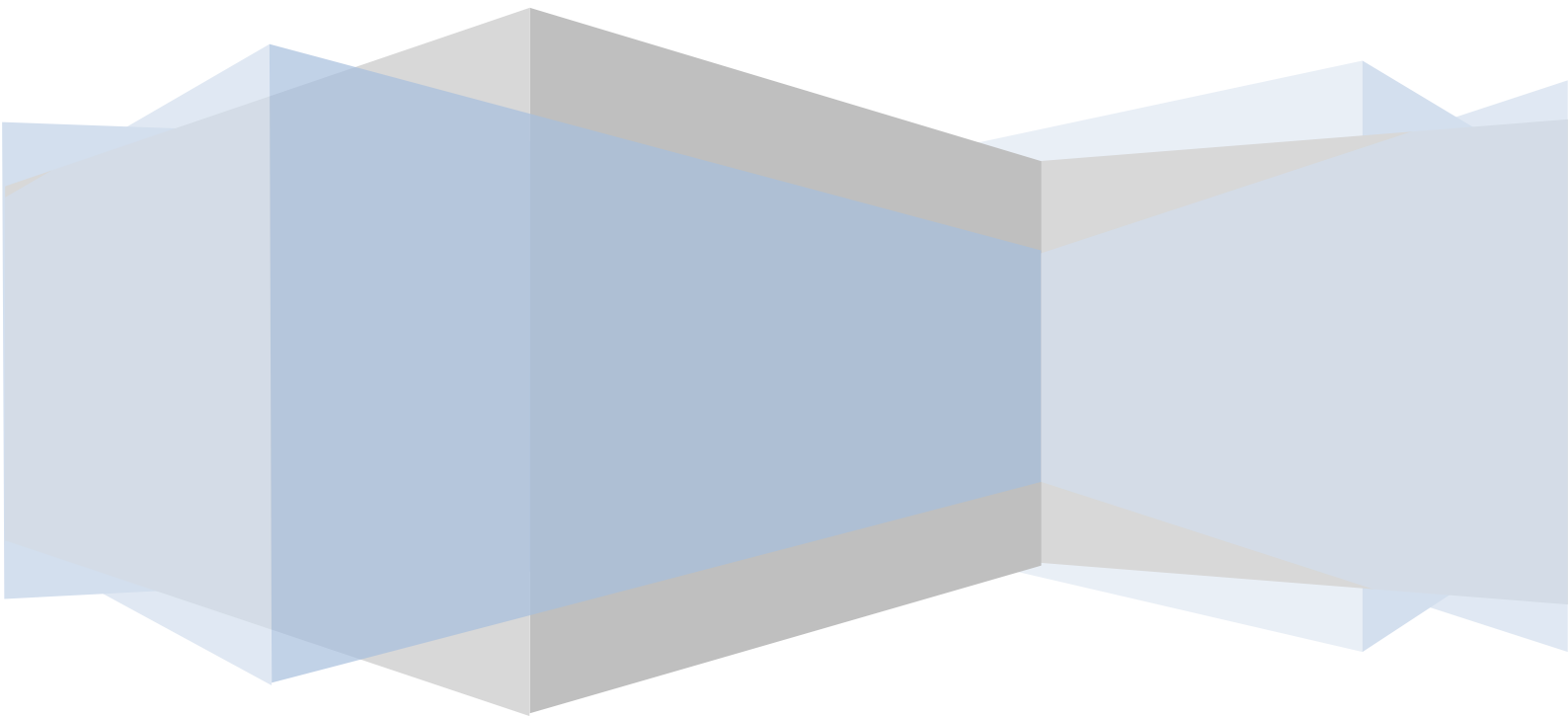
**3c****4a**



4b

**4c**

Article





Novel Re(I) tricarbonyl coordination compounds based on 2-pyridyl-1,2,3-triazole derivatives bearing a 4-amino-substituted benzenesulfonamide arm: synthesis, crystal structure, computational studies and inhibitory activity against carbonic anhydrase I, II, and IX isoforms†

Yassine Aimene, Romain Eychenne, Sonia Mallet-Ladeira, Nathalie Saffon, Jean-Yves Winum, Alessio Nocentini, Claudiu T. Supuran, Eric Benoist & Achour Seridi

To cite this article: Yassine Aimene, Romain Eychenne, Sonia Mallet-Ladeira, Nathalie Saffon, Jean-Yves Winum, Alessio Nocentini, Claudiu T. Supuran, Eric Benoist & Achour Seridi (2019) Novel Re(I) tricarbonyl coordination compounds based on 2-pyridyl-1,2,3-triazole derivatives bearing a 4-amino-substituted benzenesulfonamide arm: synthesis, crystal structure, computational studies and inhibitory activity against carbonic anhydrase I, II, and IX isoforms†, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34:1, 773-782

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1585835>



© 2019 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.



View supplementary material [↗](#)



Published online: 07 Mar 2019.



Submit your article to this journal [↗](#)




View Crossmark data [↗](#)

RESEARCH PAPER



Novel Re(I) tricarbonyl coordination compounds based on 2-pyridyl-1,2,3-triazole derivatives bearing a 4-amino-substituted benzenesulfonamide arm: synthesis, crystal structure, computational studies and inhibitory activity against carbonic anhydrase I, II, and IX isoforms†

Yassine Aimene^{a,b,c} , Romain Eychenne^{b,c}, Sonia Mallet-Ladeira^d, Nathalie Saffon^d, Jean-Yves Winum^e , Alessio Nocentini^f, Claudiu T. Supuran^f , Eric Benoist^{b,c}  and Achour Seridi^a 

^aLaboratoire de Chimie, physique Université du 8 Mai 1945, Guelma, Algérie; ^bCNRS, Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique, SPCMIB, Toulouse, France; ^cUniversité de Toulouse, UPS, Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique, SPCMIB, Toulouse, France; ^dInstitut de Chimie de Toulouse (FR 2599), Toulouse, France; ^eInstitut des Biomolécules Max Mousseron, ENSCM, Université de Montpellier, Montpellier, France; ^fNeurofarba Department, Section of Pharmaceutical and Nutraceutical Sciences, Università degli Studi di Firenze, Florence, Italy

ABSTRACT

In this work, two bidentate 2-pyridyl-1,2,3-triazole ligands (**3a** and **3b**) containing a 4-substituted benzenesulfonamide pharmacophore prepared by classical click chemistry procedures, as well as their corresponding rhenium complexes, **4a** and **4b** of general formula $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{L})]$ ($\text{L} = \mathbf{3a}$ or $\mathbf{3b}$) were prepared and fully characterised by spectroscopic methods (IR, NMR, MS, UV-Vis), elemental analysis, X-ray diffraction, and theoretical studies using DFT and TD-DFT methods. In particular, we showed that, in the solid state, the pyridine and the triazole rings of **3b** adopted an uncommon *cis* configuration which stems from intermolecular hydrogen bonds. Preliminary assays demonstrated a promising nanomolar inhibitory activity against carbonic anhydrase isoform IX for both ligands and complexes with a strong affinity K_i of 2.8 nM for ligand **3a**. More interestingly, complex **4b** exhibited a pronounced selectivity against hCA IX over the off-targets hCA I and hCA II which makes this compound a promising potential anticancer drug candidate.

ARTICLE HISTORY

Received 22 January 2019
Revised 17 February 2019
Accepted 18 February 2019

KEYWORDS

Click chemistry; rhenium(I) complexes; crystal structures; DFT calculations; carbonic anhydrase inhibitors






1. Introduction

Over recent decades, rhenium(I) tricarbonyl complexes have been intensively studied by the inorganic chemist community, due to their significant photophysical and photochemical properties. These features make them interesting tools for numerous potential practical applications, such as photo sensitizers in solar cells¹, CO₂ reduction catalysts², organic light-emitting devices (OLEDs)³, luminescence sensors⁴, and CO-releasing moieties (CORMs)⁵. Additionally, radioactive *fac*-[¹⁸⁸Re(CO)₃]⁺ complexes have recently drawn the attention of several research groups for their use as therapeutic radiopharmaceuticals⁶.


In this context, the efficient design and synthesis of chelating ligands represent the pivotal key to the successful application of this type of complexes. Most of the reported ligands which coordinate efficiently to the rhenium(I) tricarbonyl core are based on bidentate and tridentate chelating systems including *N*-hetero-aromatic nitrogen, oxygen and to a lesser extent sulfur or phosphorus donor atoms⁷. While tridentate ligands lead to the most stable rhenium(I) tricarbonyl complexes, bidentate ligands based on α,α' -diimines are currently very popular. Indeed, their corresponding rhenium complexes exhibit interesting photo-physical

properties which can be tuned by small changes in the ligand scaffold or around the rhenium centre by substituting the chlorine bound to the metal by a ternary ligand (generally, cyanides or *N*-heterocycles)⁸. Among efficient bidentate α,α' -diimine chelators, 2,2'-bipyridine (bpy) has been originally used⁹. More recently, similar chelating systems based on pyridine-triazole (pyta and tapy systems¹) were developed as alternative ligands to 2,2'-bipyridines¹⁰. Obata et al. first reported that pyta moieties acted like a bipyridine mimic with strongly electron-donating substituents, the corresponding complexes of general formula *fac*-[Re(pyta)(CO)₃Cl] exhibiting luminescence properties¹¹.

The growing interest on pyta (and tapy) architectures is mainly due to their easier synthetic access and functionalization. Unlike bpy systems, it is possible by using a classical copper-catalysed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC reaction) not only to generate a large number of this important class of heterocyclic compounds but also to allow different functionalizations of the triazole ring¹². As an example, we previously reported the preparation of two $[\text{M}(\text{CO})_3]^+$ complexes ($\text{M} = \text{Re}$ and ^{99m}Tc) from a pyridyltriazole-based ligand bearing the bioactive (2-methoxyphenyl) piperazine pharmacophore, which is a central nervous system (CNS) receptors-targeted vector. Thus, we demonstrated that (i) both

CONTACT Eric Benoist  benoist@chimie.ups-tlse.fr  CNRS, Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique, SPCMIB, UMR 5068, 118, Route de Narbonne, Toulouse, Cedex 9, F-31062, France; Achour Seridi  seridi.achour@univ-guelma.dz,  seridi_a@yahoo.fr  Laboratoire de Chimie physique Université du 8 Mai 1945, B.P.401, Guelma, Algérie

†This article is dedicated to the memory of Professor Mohamed Abdaoui from the University of 8 Mai 1945, Guelma, Algeria

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2019 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

complexes were iso-structural, as expected, (ii) the rhenium complex exhibited fluorescence at room temperature and the radioactive ^{99m}Tc -complex presented a suitable lipophilic character for its use as CNS imaging agent^{12a}. Given these first results, we decided to explore similar systems as potential human carbonic anhydrase inhibitors (CAIs) by adding a heterocyclic sulfonamide moiety to a pyta scaffold.

While sulfonamides (and bioisosteres sulfamates and sulfamides) are known to possess very efficient carbonic anhydrase inhibitory properties¹³, only a few examples of benzenesulfonamide-based compounds incorporating a $[\text{M}(\text{CO})_3]^+$ complex ($\text{M} = \text{Re}$ and ^{99m}Tc) have been reported¹⁴. Among these examples, Alberto and coworkers showed that simple piano-stool-type rhenium complexes with a pendent arylsulfonamide arm inhibited hCA IX and hCA XII with nanomolar affinities^{14c}. Using a similar strategy, i.e. coupling a simple and compact rhenium complex to a 4-substituted benzenesulfonamide moiety, we report here the synthesis of two tricarbonyl rhenium(I) conjugates based on a pyta ligand as well as their full characterisation by spectroscopic methods, X-ray crystallography study and DFT calculations. Preliminary biological assays against cytosolic/membrane-associated carbonic anhydrase isoforms I, II and IX (hCAs I, II and IX) were performed with both ligands and complexes and first results are promising.

2. Experimental section

2.1. Materials and equipment

All purchased chemicals were of the highest purity commercially available and used without further purification. Analytical grade solvents were used and were not further purified unless specified. Starting materials **1a** and **1b** were purchased from Aldrich Chem. Co. $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}]$ was purchased from Acros Organics.

^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded with a Bruker Avance 300 (75.5) MHz; chemical shifts are reported in parts per million (ppm) relative to a residual solvent peak and coupling constants (J) are given in Hertz (Hz). Multiplicities were recorded as s (singlet), br s (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet) ... and m (multiplet). Infra-red (IR) spectra were recorded with Perkin–Elmer FTIR 1725 spectrophotometer in the range $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$. Electrospray (ESI) mass spectra were obtained on a Q TRAP Applied Biosystems spectrometer and High-Resolution Mass Spectra (HRMS) on an LCT Premier Waters spectrometer. Microanalysis was performed by the micro-analytical department of the Laboratoire de Chimie de Coordination de Toulouse (LCC, Toulouse, France). Electronic spectrum was measured on a Hewlett Packard 8453 temperature-controlled spectrometer in the range $1000\text{--}200\text{ nm}$ in methanol solution. Melting points were measured in capillaries using Mettler Toledo and are reported as uncorrected.

Literature methods were used to prepare intermediates **2a** and **2b**¹⁵ (if azido compounds are potentially explosive intermediates, in our hands, we never observed hazardous reactions for both azido intermediates).

2.2. Syntheses

2.2.1. 4-Azidobenzenesulfonamide (2a).

Yield: 267 mg (93%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta/\text{ppm} = 7.29$ (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.36 (s, 2H, NH_2), 7.82 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}). Spectroscopic analysis is in agreement with reported data¹⁵.

2.2.2. 4-(Azidomethyl)-benzenesulfonamide (2b).

Yield: 391 mg (85%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta/\text{ppm} = 4.56$ (s, 2H, NCH_2), 7.37 (s, 2H, NH_2), 7.55 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.83 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}). Spectroscopic analysis is in agreement with reported data¹⁵.

General procedure for CuAAC reaction: Azide compound (**2a** or **2b**, 1.1 equiv.) and 2-ethynylpyridine (1 equiv.) were suspended in acetonitrile (10 ml). Copper(II) acetate monohydrate (0.2 equiv) and sodium ascorbate (0.4 equiv) were added and the mixture is stirred in the dark at 45°C overnight (16–18 h). The solvent was then removed under reduced pressure and remaining residues purified by column chromatography on silica gel using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5) as eluent.

2.2.3. 4-(4-(2-pyridyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-benzenesulfonamide (3a)

Two fifty milligrams (1.26 mmol) of **2a** and $116\ \mu\text{L}$ (1.15 mmol) of 2-ethynylpyridine with 46 mg (0.23 mmol) of $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and 91.4 mg (0.46 mmol) of sodium ascorbate yielded the desired compound **3a** as a yellow solid. Suitable crystals of **3a** for X-ray crystal structure determination were grown by slow evaporation of methanol solution.

Yield: 236 mg (69%). mp $244\text{--}248^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta/\text{ppm} = 7.43$ (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2\text{ Hz}$, 1H, H_{pyr}), 7.54 (s, 2H, NH_2), 7.97 (td, $J = 7.7, 1.8\text{ Hz}$, 1H, H_{pyr}), 8.04 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 8.14 (dt, $J = 7.9, 1.1\text{ Hz}$, 1H, H_{pyr}), 8.26 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 8.63–8.71 (m, 1H, H_{pyr}), 9.46 (s, 1H, H_{ta}). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta/\text{ppm} = 119.9, 123.5, 137.4, 149.2$ (CH_{pyr}), 120.5, 127.5 (CH_{Ar}), 121.6 (CH_{ta}) 138.6, 144.0 (C_{Ar}), 148.5 (C_{pyr}), 149.8 (C_{ta}). ESI⁺-MS: $m/z = 302.1$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺, 324.1 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺. HRMS calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ ([$\text{M} + \text{H}$]⁺) 302.0712; found 302.0716. Elemental analysis for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: calculated (found) C, 51.82 (51.64); H, 3.68 (3.63); N, 23.24 (22.26).

2.2.4. 4-(4-(2-pyridyl)-1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-benzenesulfonamide (3b)

Two twenty milligrams (1.04 mmol) of **2b** and $95\ \mu\text{L}$ (0.94 mmol) of 2-ethynylpyridine with 38 mg (0.19 mmol) of $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and 75.5 mg (0.38 mmol) of sodium ascorbate yielded the desired compound **3b** as a yellow solid. Suitable crystals of **3b** for X-ray crystal structure determination were grown by slow evaporation of methanol solution.

Yield: 180 mg (61%). mp $192\text{--}195^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta/\text{ppm} = 5.78$ (br s, 2H, NCH_2), 7.29–7.41 (m, 3H, H_{pyr} , NH_2), 7.53 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.83 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.90 (ddd, $J = 7.9, 7.5, 1.8\text{ Hz}$, 1H, H_{pyr}), 8.04 (dt, $J = 7.9, 1.1\text{ Hz}$, 1H, H_{pyr}), 8.60 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 1.0\text{ Hz}$, 1H, H_{pyr}), 8.73 (s, 1H, H_{ta}). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta/\text{ppm} = 52.4$ (CH_2), 119.4, 123.7, 137.2, 149.6 (CH_{pyr}), 123.1 (CH_{ta}), 126.2, 128.4 (CH_{Ar}), 139.7, 143.9 (C_{Ar}), 147.6 (C_{pyr}), 149.8 (C_{ta}). ESI⁺-MS: $m/z = 316.1$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺. HRMS calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ ([$\text{M} + \text{H}$]⁺) 316.0868, found 316.0868. Elemental analysis for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: calculated (found) C, 53.32 (53.19); H, 4.16 (3.94); N, 22.21 (21.49).

General procedure for complexation reaction: A solution of **3a/3b** (1 equiv) and commercial $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}]$ (1.1 equiv.) in methanol (8 ml) was stirred 12 h at 65°C . After cooling to room temperature, the solution was concentrated until 3 ml and then a precipitate was obtained. Five millilitres of methanol was added to the precipitate. The mixture was heated, then cooled and stored at 4°C for 3 h and then a supernatant was carefully removed. This process was repeated three times before the precipitate was dried under vacuum.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **3a**, **3b**, **4a**, and **4b**.

	Pyta ligands		Rhenium complexes	
	3a	3b	4a	4b
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₂ S	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₅ O ₅ ReS	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₅ O ₅ ReS, CH ₄ O
Formula weight	301.33	315.35	607.01	653.08
T [K]	193(2)	193(2)	193(2)	193(2)
Wavelength [Å]	1.54178	0.71073	0.71073	0.71073
Crystal system	Triclinic	Monoclinic	Orthorhombic	Triclinic
Space group	P1	P2 ₁ /c	Pbca	P1
Unit cell dimensions [Å, °]	a = 6.3545(2) b = 7.0441(2) c = 29.2801(7) α = 95.856(2) β = 90.497(2) γ = 96.930(2)	a = 15.8111(9) b = 10.6289(5) c = 8.4974(4) α = 90 β = 104.485(2) γ = 90	a = 19.1728(15) b = 15.1735(11) c = 13.1204(11) α = 90 β = 90 γ = 90	a = 7.7195(5) b = 12.1870(7) c = 13.1222(8) α = 108.398(2) β = 98.897(2) γ = 103.123(2)
V [Å ³]	1293.97(6)	1382.64(12)	3817.0(5)	1106.07(12)
Z	4	4	8	2
ρ _{calcd} [Mg/m ³]	1.547	1.515	2.113	1.961
μ [mm ⁻¹]	2.355	0.250	6.657	5.754
Max. and min. transm.	0.7523 and 0.6483	0.7461 and 0.7194	0.7461 and 0.5932	0.7461 and 0.4955
F(000)	624	656	2320	632
Crystal size [mm]	0.28 × 0.04 × 0.02	0.22 × 0.12 × 0.08	0.20 × 0.06 × 0.02	0.30 × 0.28 × 0.06
θ range [°]	3.035–63.142	3.131–30.590	3.102–30.581	3.314–30.535
Limiting indices	−7 ≤ h ≤ 7 −8 ≤ k ≤ 8 −33 ≤ l ≤ 33	−21 ≤ h ≤ 22 −15 ≤ k ≤ 15 −12 ≤ l ≤ 12	−27 ≤ h ≤ 27 −20 ≤ k ≤ 21 −18 ≤ l ≤ 18	−11 ≤ h ≤ 11 −16 ≤ k ≤ 17 −18 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	12039	21683	116299	36946
Unique reflections (R _{int})	4055 [0.0508]	4237 [0.0442]	5852 [0.1036]	6724 [0.0198]
Completeness to 2θ = 63.142°	96.3 %	99.8 %	99.8 %	99.3 %
for 3a				
=25.242° for 3b				
=25.242° for 4a				
=25.242° for 4b				
Data / restraints / parameters	4055 / 6 / 395	4237 / 0 / 207	5852 / 0 / 270	6724 / 0 / 299
Goodness-of-fit (GOF) on F ²	1.048	0.859	1.005	1.138
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ =0.0478 wR ₂ =0.0932	R ₁ =0.0443 wR ₂ =0.1223	R ₁ =0.0365 wR ₂ =0.0531	R ₁ =0.0196 wR ₂ =0.0464
R indices (all data)	R ₁ =0.0782 wR ₂ =0.1049	R ₁ =0.0697 wR ₂ =0.1417	R ₁ =0.0704 wR ₂ =0.0614	R ₁ =0.0218 wR ₂ =0.0474
Largest difference in peak and hole [e Å ⁻³]	0.315 and −0.411	0.416 and −0.417	1.279 and −1.402	2.564 and −1.526

2.2.5. [(3a)Re(CO)₃Cl], (4a)

3a (70 mg, 0.23 mmol) and [Re(CO)₅Cl] (92.5 mg, 0.25 mmol) yielded the desired complex **4a** as a white solid. Suitable crystals of **4a** for X-ray crystal structure determination were grown by slow evaporation of methanol solution.

Yield: 95 mg (67%). mp >300 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm = 7.64 (s, 2H, NH₂), 7.71 (ddd, J = 7.3, 5.5, 1.6, 1H, H_{pyr}), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.31 (ddd, J = 7.9, 1.6, 0.8 Hz, 1H, H_{pyr}), 8.38 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H_{pyr}), 9.04 (dd, J = 5.6, 1.2 Hz, 1H, H_{pyr}), 10.08 (s, 1H, H_{ta}). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm = 121.4, 127.8 (CH_{Ar}), 122.7, 126.9, 137.4, 149.2 (CH_{pyr}), 124.6 (CH_{ta}), 141.1, 145.5 (C_{Ar}), 148.3 (C_{pyr}), 153.3 (C_{ta}), 189.4, 196.5, 197.4 (CO). IR: ν_{CO}=2027, 1931, 1905 cm⁻¹, ESI⁺-MS: m/z = 570.0 [M-Cl]⁺, 627.9 [M+Na]⁺. HRMS calculated for C₁₆H₁₁N₅O₅SClRe ([M+Na]⁺) 627.9597, found 627.9616. Elemental analysis for C₁₆H₁₁N₅O₅SClRe: calculated (found) C, 31.66 (31.37); H, 1.83 (1.44); N, 11.54 (11.10).

2.2.6. [(3b)Re(CO)₃Cl], (4b)

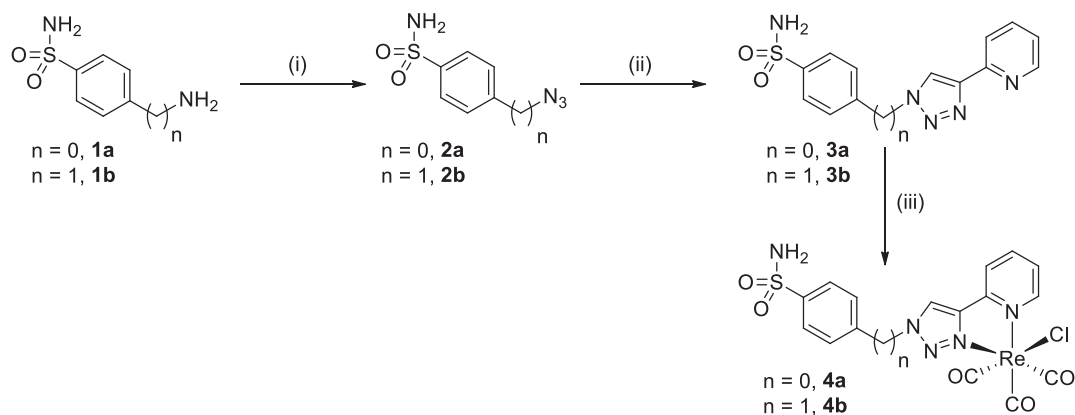
3b (75 mg, 0.238 mmol) and [Re(CO)₅Cl] (95 mg, 0.26 mmol) yielded the desired complex **4b** as a white solid. Suitable crystals of **4b** for X-ray crystal structure determination were grown by slow evaporation of methanol solution.

Yield: 98 mg (66%). mp 268–271 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm = 6.00 (s, 2H, NCH₂), 7.41 (s, 2H, NH₂), 7.60–7.68 (m, 3H, 1H_{pyr}, 2H_{Ar}), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.19–8.37 (m, 2H,

2H_{pyr}), 8.96 (dd J = 5.4, 1.3 Hz, 1H, H_{pyr}), 9.31 (s, 1H, H_{ta}). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm = 54.1 (CH₂), 122.8, 126.6, 137.8, 148.6 (CH_{pyr}), 126.2 (CH_{ta}), 126.4, 129.2 (CH_{Ar}), 140.7, 144.5 (C_{Ar}), 148.6 (C_{pyr}), 153.0 (C_{ta}), 189.5, 196.7, 197.5 (CO). IR (KBr): ν_{CO}=2029, 1920, 1902 cm⁻¹. ESI⁺-MS: m/z = 584.0 [M-Cl]⁺, 642 [M+Na]⁺. HRMS calculated for C₁₇H₁₃N₅O₅NaSClRe ([M+Na]⁺) 641.9753, found 641.9750. Elemental analysis for C₁₇H₁₃N₅O₅SClRe: calculated (found) C, 32.88 (32.79); H, 2.11 (1.84); N, 11.28 (10.97).

2.3. Crystal structure determination

X-ray intensity data of ligands **3a**, **3b** and corresponding rhenium complexes **4a**, **4b** were collected on a Bruker D8 VENTURE diffractometer (MA, USA) and using graphite monochromated Mo Kα radiation (λ = 0.71073 Å) for **3b**, **4a** and **4b** and Cu Kα radiation (λ = 1.54178 Å) for **3a** at 193 K. The semi-empirical absorption corrections were employed [SADABS, Programme for data correction, Bruker-AXS]. Crystallographic data and refinement details are given in Table 1. The structures were solved using an intrinsic phasing method¹⁶, and refined by full matrix least squares procedures on F². All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement coefficients. The hydrogen atoms bound to carbon atoms were placed in calculated positions and treated as riding on their parent atoms with d(C–H)=0.93 Å, U_{iso}(H)=1.2 U_{eq}(C) (aromatic); and d(C–H)=0.96 Å, U_{iso}(H)=1.5 U_{eq}(C) (methyl). The methyl groups were



Scheme 1. Synthesis of ligands **3a/3b** and their corresponding benzenesulfonamide rhenium tricarbonyl complexes **4a/4b**. Conditions and reagents: (i) **1a**, NaNO_2 , NaN_3 , $\text{HCl}/\text{THF}/\text{DMF}$ (v/v/v: 1:1:1), $0-25^\circ\text{C}$, 1 night (93%) or **1b**, NaN_3 , TiF_4 , $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , $0-25^\circ\text{C}$, 1 night (85%); (ii) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, sodium ascorbate, CH_3CN , 45°C , 1 night, (**3a**: 69%, **3b**: 61%); (iii) $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}]$, 65°C , MeOH , 12h, (**4a**: 67%, **4b**: 66%).

allowed to rotate about their local threefold axis. The ShelX software package¹⁶ was used for the calculations.

CCDC 1871452 (**3a**), CCDC 1871453 (**3b**), CCDC 1871454 (**4a**) and CCDC 1871455 (**4b**) contain the supplementary crystallographic data. These data can be obtained free of charge from <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html>, or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; tel: +44 (0)1223 336408; fax: +44 (0)1223 336033; or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

2.4. Computational details

The reported calculations for the studied tricarbonyl rhenium(I) complexes **4a** and **4b** were carried out using the GAUSSIAN 09 programme package¹⁷ with the aid of the GaussView visualisation program¹⁸. Full geometries optimizations were performed in gas-phase and methanol solvent without any symmetry restrictions with the DFT method using the hybrid B3LYP (Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr) functional¹⁹. The pseudo-potential (ECP) LANL2DZ²⁰ was employed to describe the electrons of Re atom while the other atoms (H, C, O, N and S) were assigned by the standard 6-31G (d) basis set. The optimised geometries were evaluated using vibrational frequencies calculations to ensure that the true local minimum was attained and all eigenvalues are positive. Natural bond orbital analysis was carried out using NBO code included in GAUSSIAN 09²¹. At the optimised structures, time-dependent density functional theory (TD-DFT) method²² using B3LYP functional was applied to calculate the vertical excitation energies and corresponding oscillator strengths. In addition, the solvent effect (methanol) was modelled using the polarisable continuum model with the integral equation formalism (IEF-PCM)²³. The initial geometries were taken from X-ray structures, and all calculations were based on the optimised geometries.

2.5. Carbonic anhydrase inhibition assays

An Applied Photophysics stopped-flow instrument was used for assaying the CA catalysed CO_2 hydration activity. Phenol red (at a concentration of 0.2 mM) was used as indicator, working at the absorbance maximum of 557 nm, with 20 mM HEPES (pH 7.5) as buffer, and 20 mM Na_2SO_4 (for maintaining the constant ionic strength), following the initial rates of the CA-catalysed CO_2 hydration reaction for a period of 10–100 s. The CO_2 concentrations ranged from 1.7–17 mM for the determination of the kinetic parameters and inhibition constants. In particular, CO_2 was

bubbled in distilled deionised water for 30 min so that the water was saturated (the concentration at a specific temperature is known from literature). In addition, a CO_2 assay kit (from Sigma) was used to measure the concentration in variously diluted solutions obtained from the saturated one (which was kept at the same temperature and a constant bubbling during the experiments). For each inhibitor at least six traces of the initial 5–10% of the reaction was used for determining the initial velocity²⁴. The uncatalysed rates were determined in the same manner and subtracted from the total observed rates. Stock solutions of inhibitor (0.1 mM) were prepared in distilled-deionised water and dilutions up to 0.01 nM were done thereafter with distilled-deionised water. Inhibitor and enzyme solutions were pre-incubated together for 15 min–2 h (or longer, i.e. 4–6 h) at room temperature (at 4°C for the incubation periods longer than 15 min) prior to assay, in order to allow for the formation of the E-I complex. The inhibition constants were obtained by non-linear least-squares methods using PRISM 3 and the Cheng-Prusoff equation^{25,26}, as reported earlier, and represent the mean from at least three different determinations. hCA I was purchased by Sigma-Aldrich and used without further purification, whereas all the other hCA isoforms were recombinant ones obtained in-house as reported earlier^{27,28}.

3. Results and discussion

3.1. Synthesis and structural characterisation

The synthesis of rhenium tricarbonyl complexes **4a** and **4b** were readily synthesised following a three-step procedure as depicted in Scheme 1. The ligands **3a** and **3b** were prepared by classical copper-catalysed Huisgen cycloaddition (CuAAC reaction) using the corresponding azido intermediates and commercial 2-ethynylpyridine derivatives. Both azido compounds **2a** and **2b** were obtained in good yields (>80%) by following a procedure reported earlier¹⁵. By applying classical CuAAC conditions we previously reported for pyta ligands preparation^{10b} (i.e. catalytic system: $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /sodium ascorbate in *tert*-butanol/water mixture or in acetonitrile at room temperature), **3a** and **3b** were obtained in low yield or at trace level. In turn, the yield of the cycloaddition was noticeably improved by performing the reaction at 45°C in acetonitrile (average yield of 65%). Pyta-based rhenium complexes **4a** and **4b** were finally obtained in modest yields (c.a. 66%) by the reaction of commercial rhenium pentacarbonyl chloride with chelating ligands in refluxing methanol during 12 h. All our compounds are stable in the solid state as well as in organic solvents

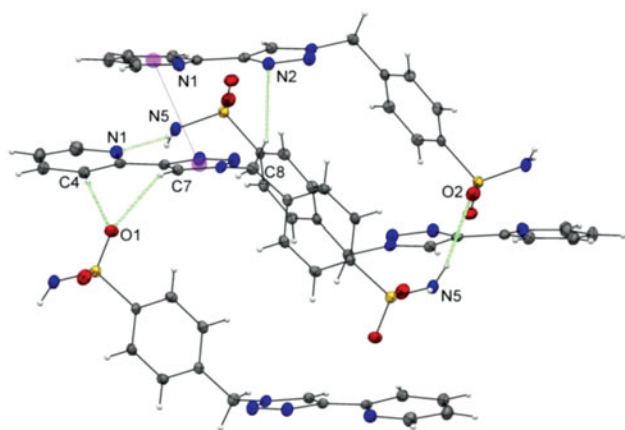


Figure 1. Unprecedented *cis*-configuration of the 2-pyridyl-1,2,3-triazole unit of ligand **3b**; a partial view of the crystal packing of **3b** with N–H...N and C–H...O hydrogen bonds and π – π contacts shown as dashed lines. The purple spheres represent the centroids of the rings involved in π – π interactions.

and their stability is not affected by the presence of air or moisture. They were fully characterised by NMR, IR, MS and elemental analysis and exhibited classical spectroscopic features for pyta-based compounds (see experimental section and ESI part, Tables S1–2 for NMR data). Briefly, upon complexation with the tricarbonyl rhenium core, a significant down-field shift (~ 0.6 ppm) of the singlet due to the triazole proton and very minor shifts of the hydrogens of the phenyl ring compared to those of the free ligand were observed in proton NMR for each complex, confirming the coordination of the rhenium by the triazolyl unit and the pendent nature of the 4-substituted arylsulfonamide moiety. The pattern of the CO stretching frequencies in the IR spectra (three intense bands in the 2030 – 1900 cm^{-1} region) confirms the facial arrangement of the CO ligands in the complexes. More interestingly, as reported recently by Sarkar et al., the average value of the CO stretching frequencies gave information on the overall donor strength of the chelating pyta pincer²⁹. In our case, both complexes exhibited an average value of 1950 cm^{-1} , this value being consistent with those reported for other pyta ligands²⁹ and indicating an overall donor strength similar to bpy ligands. Fortunately, we obtained crystals of ligands **3a/3b** and complexes **4a/4b** suitable for single crystal X-ray diffraction from the slow evaporation of a concentrated sample in methanol solution. Selected crystallographic parameters are listed in Table 1 and selected bond lengths and angles values are gathered in the ESI part (Tables S3–S5).

Both ligands (**3a** and **3b**) were crystallized in triclinic and monoclinic system and their crystals were solved in space groups $P\bar{1}$ and $P2_1/c$, respectively (see ORTEP diagrams in ESI part, Figure S1). As expected, the structural characteristics of **3a/3b** are similar to those reported for related pyta ligands^{10a,b,11,12,30}. The azo character of the triazolyl ring is confirmed by the N(2)–N(3) distance of the 1,2,3-triazole unit which is shorter than the N(3)–N(4) and N(2)–C(6) bonds ($1.314(3)$ Å vs. $1.357(3)$ Å and $1.366(4)$ Å for **3a** with similar bond length values for both molecules of the asymmetric unit, and $1.313(2)$ Å vs. $1.343(2)$ Å and $1.363(2)$ Å for **3b**).

While **3b** is essentially planar with an angle between the least-square planes of the 2-pyridyl and triazole rings of $8.1(1)^\circ$, **3a** displays an exceptional deviation between the pyridyl part and the triazolyl entity. The values of the dihedral angle ($33.3(1)^\circ$ and $27.9(1)^\circ$ for both molecules of the asymmetric unit) are the largest observed for the pyta scaffold compared to the previously

reported values (range from 1.56° – 15°)^{10a,11,30}. In turn, one of the two molecules of **3a** exhibits a singular planar geometry with respect to the triazolyl moiety and the phenyl group of the benzenesulfonamide unit (dihedral angle value of $3.2(1)^\circ$ vs. $30.3(2)^\circ$ for the second molecule of the asymmetric unit). Generally, in pyta scaffold bearing a phenyl group directly connected to the triazole ring, the dihedral angle between the pyridyl and triazole rings is shorter than that between the triazole and phenyl rings (dihedral angle value: c.a. 20 – 30°)^{11,30a}. A network of inter-molecular hydrogen interactions (see ESI part, Table S6) and π – π interactions could explain these unexpected structural features for **3a** (see ESI part, Table S7).

More interestingly, while the nitrogen atoms N(1)/N(2) and N(6)/N(7) of **3a** exhibits a classical anti configuration^{11,12,30} with minimal electronic repulsions between both nitrogens, an unprecedented *cis* arrangement is clearly adopted by the nitrogen atoms of the pyridine and triazole rings of ligand **3b**, as illustrated in Figure 1. Stabilisation through a network of non-covalent interactions has been invoked to explain thus unexpected arrangement. The single-crystal X-ray structure of **3b** shows two types of hydrogen-bonding interactions (see ESI part, Table S6): stronger intermolecular hydrogen-bonding interactions of the type N–H...N [$2.939(2)$ Å] between the N(5)–H(5b) proton of the sulfonamide moiety and the N(1) atom of the pyridine ring, as well as C–H...O [$3.260(2)$ Å] between the C(7)–H(7) proton of the 1,2,3-triazolyl group and O(1) atom of the sulfonamide moiety. π – π interactions have also been detected in the crystallographic structure for **3b** (see ESI part, Table S7).

Rhenium complexes **4a** and **4b** shown in Figure 2 (molecular views), crystallise as neutral molecular complexes in the orthorhombic space groups $Pbcn$ and triclinic space groups $P\bar{1}$, respectively. As suggested by the spectroscopic data, each rhenium centre adopts a distorted octahedral coordination geometry. The rhenium atoms are coordinated to two nitrogens of the pyta pincer, three carbonyl donors in a *fac*-orientation and one chlorine atom. The bond lengths and angles for both complexes **4a** and **4b** are unexceptional and similar to those previously reported for other rhenium tricarbonyl complexes based on bidentate ligands^{10–12,30}. As an example, the average Re–carbonyl bond length is 1.92 Å, and the OC–Re–CO angles range from $87.4(2)^\circ$ to $90.3(2)^\circ$ and $88.8(1)^\circ$ to $90.3(1)^\circ$ for **4a** and **4b**, respectively. The *trans* bond angles exhibit a moderate distortion from an idealised octahedral geometry (range of 170.3 – 179.0°), as expected. The Re–Cl bond lengths [$2.490(1)$ Å for **4a**, $2.485(1)$ Å for **4b**] lie in the upper side of the range (2.454 – 2.505 Å) found for other rhenium tricarbonyl complexes based on pyta derivatives^{10g,11,12a}. For both complexes **4a** and **4b**, the chelate part is essentially planar with a very slight deviation of $2.5(1)^\circ$ and $8.2(2)^\circ$ between the mean planes through the triazolyl and pyridyl rings, respectively. As observed previously, the co-planarity was extended to the benzenesulfonamide pendent arm in **4a**. The 4-substituted aromatic arm shows a dihedral angle of $2.1(1)^\circ$ with the mean plane of the triazolyl ring, as a result of conjugation^{10b,31}. In both complexes, a network of π – π interactions and inter-molecular hydrogen bonds between two adjacent complex molecules for **4a** and between two adjacent complex molecules plus the lattice methanol molecule for **4b** are involved in the crystal cohesion (see ESI part, Table S6, and Figure S2).

3.2. Computational study

The density functional theory (DFT) and time-dependent density functional theory (TDDFT) calculations were performed in order to

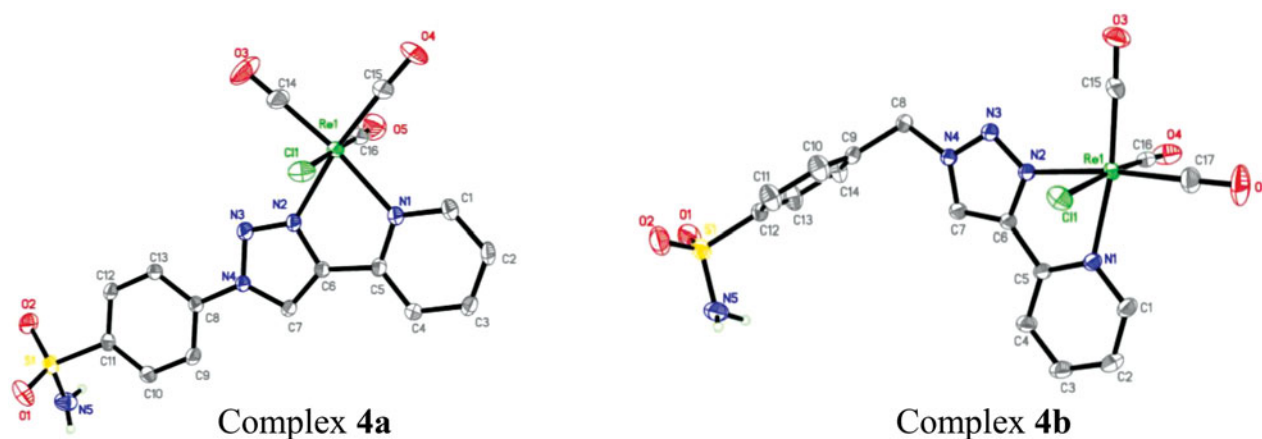


Figure 2. The molecular structures of rhenium complexes **4a** and **4b**. Displacement ellipsoids are drawn at 50% probability, solvent molecule (**4b**) and hydrogen atoms (except H atoms on nitrogen) have been omitted for clarity.

assess the impact of the methylene linker ($-\text{CH}_2-$) between the benzenesulfonamide moiety and the chelate unit of **3b** on the electronic structures of its rhenium complexes (See Tables S8–S10 and Figure S3 in ESI part for more details). While HOMOs energy levels exhibit small changes, the introduction of the methylene spacer in the complex **4b** has an effect on LUMOs energy, as illustrated in Figure 3. Compared to **4a**, the introduction of this methylene linker increased the energy level of LUMO (-2.29 eV) causing wider energy gap (3.22 eV for **4b** vs. 3.09 eV for **4a**) and a slight blue-shift of the lowest energy absorption band (331 nm for **4b** vs. 333 nm for **4a**). The lowest virtual orbitals of complexes are mainly concentrated on the π -anti-bonding orbitals of the chelate and CO ligands. The lowest virtual molecular orbital (LUMO) is centred on π -anti-bonding orbitals of the 2-pyridyl-1,2,3-triazole part and CO ligands. The LUMO + 1 and LUMO + 4 are mainly localised on the full pyta ligand for both complexes. The LUMO + 2 is located on the 2-pyridyl-1,2,3-triazole unit in **4a**, and with a slight contribution from the phenyl ring in the case of **4b**. The LUMO + 3 is wholly centred on phenyl ring for the complex **4a**, whereas for **4b**, it is localised on the full connected ligand.

For **4a** and **4b**, the low-energy absorption bands at 333 and 331 nm have mixed metal-to-ligand [MLCT] and ligand-to-ligand [LLCT] charge transfer character. Accordingly, these electronic transitions originate mainly from the mixed orbitals of the rhenium centre and chlorine to the π -antibonding orbitals of the chelating ligand and carbonyl group, which can be described as $\{d/\pi(\text{Cl}) \rightarrow \pi^*(\text{L})/\pi^*(\text{CO}) \text{ or } \pi^*(\text{L})\}$. The band assignments were presented like those previously reported by other researchers, for related $\text{Re}(\text{CO})_3$ -complexes with similar bidentate ligands³².

3.3. Carbonic anhydrase inhibitory activity

As mentioned in the introduction, the group of Alberto demonstrated that compact tricarbonyl rhenium complexes acted as excellent carbonic anhydrase IX and XII inhibitors, with nanomolar affinities^{14c}. More recently, Tim Storr et al., reported that tricarbonyl rhenium complexes based on a dipyridylamine (DPA) or an iminodiacetate (IDA) ligands with a pendent benzenesulfonamide pharmacophore exhibited interesting CA-IX inhibition (K_i of 37 nM for the best candidate)^{14d}.

In our case, both ligands **3a** and **3b** and their corresponding complexes **4a** and **4b** were tested for their efficacy to inhibit physiologically relevant hCA I, II and the tumour-associated hCA

Table 2. Inhibition data of human CA I, II and IX isoforms with compounds **3a**, **3b**, **4a**, and **4b** in comparison with the standard sulfonamide inhibitor acetazolamide (AAZ) by a stopped-flow CO_2 hydrase assay.

Compound	K_i (nM) ^a			Selectivity ratio	
	hCA I	hCA II	hCA IX	I/IX	II/IX
3a	181.3	4.1	2.8	64.75	1.46
3b	305.2	56.1	22.5	13.56	2.49
4a	3220.5	194.9	18.7	172.2	10.4
4b	7146.0	836.5	27.3	261.75	30.64
AAZ	250	12	25	10	0.48

^amean from 3 different assays, by a stopped-flow technique (errors in the range of ± 5 – 10% of the reported value).

Italic values are the references values of AAZ (acetazolamide). These are used to compare with our results.

IX isoforms, as a preliminary study. The synthesised compounds were screened for their inhibition potential by means of stopped-flow carbon dioxide hydration assay and compared with the clinically used reference drug acetazolamide (AAZ) (Table 2).

Both complexes **4a** and **4b** and the reference drug acetazolamide (AAZ) exhibited similar nanomolar affinities (*ca.* 25 nM) against hCA IX isozyme. Compared to reported affinity values with different tricarbonyl rhenium systems bearing an arylsulfonamide moiety, our values are better than those recently reported by the group of Storr (37 – 220 nM), in the lower range than those obtained by Babich et al. (3 – 116 nM) but higher than those obtained by Alberto et al. (3 – 7 nM)^{14b–d}. The introduction of a methylene group between the metallic part and the sulfonamide unit has a slight negative effect on the inhibition values (18.7 nM for **4a** vs. 27.3 nM for **4b**), as previously reported^{14c}. Additionally, a better inhibition is observed with ligands **3a** and **3b** compared to their corresponding metallic analogs. In particular, a very strong inhibition is found for ligand **3a**, which displayed 7-fold higher affinity than its rhenium complex **4a** ($K_i(\mathbf{3a})=2.8$ nM vs. $K_i(\mathbf{4a})=18.7$ nM). This unexpected result should be confirmed on other hCA isoforms, the non-metaleed free ligands exhibiting generally weaker affinity than that of the corresponding rhenium complexes^{14b}. In turn, this first study showed that both rhenium complexes were highly inactive against hCA I and exhibited a low affinity against hCA II but a nanomolar affinity against hCA IX. In terms of selectivity, complex **4b** was our best candidate with promising hCA I/hCA IX and hCA II/hCA IX ratios of 261.75 and 30.64 , respectively.

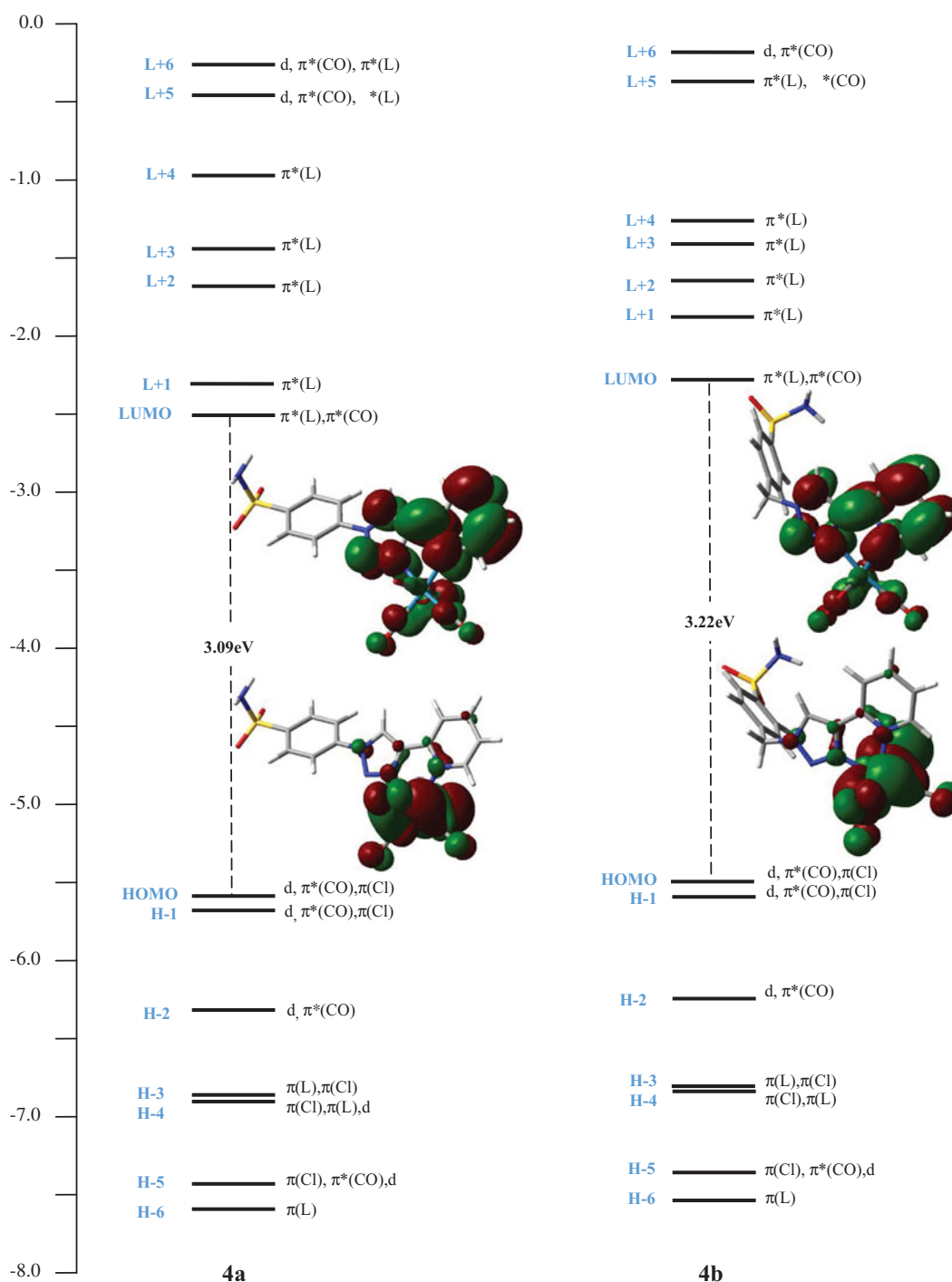


Figure 3. Molecular orbital diagrams of **4a** (Left) and **4b** (Right).

4. Conclusion

In short, two new bidentate 2-pyridyl-1,2,3-triazole ligands with a pendent 4-substituted benzenesulfonamide arm and their corresponding $\text{Re}(\text{CO})_3$ -complexes were successfully synthesised. All the prepared compounds were fully characterised by classical spectroscopic methods and X-ray, as well as theoretical studies for both complexes. While in the solid state, rhenium complexes showed classical distorted octahedral geometry, ligand **3b** adopted an uncommon *cis*-configuration arising from a network of intermolecular hydrogen-bonding interactions. DFT calculations revealed that the presence of methylene ($-\text{CH}_2-$) linker between the benzenesulfonamide moiety and the chelate

unit has a slight effect on the absorption bands position of **4b** as well as the HOMO-LUMO gap which is slightly blue-shifted compared to **4a**.

Preliminary investigation on the inhibitory activity of these compounds against the cytosolic human carbonic anhydrase I, II and the membrane-associated isoforms IX (hCAs I, II and IX) revealed an activity in the nanomolar range for hCA IX isozyme. Surprisingly, better inhibition was found with ligands compared to rhenium complexes. In particular, this preliminary study showed that ligand **3a** exhibited a strong affinity K_i of 2.8 nM for hCA IX. Additionally, complex **4b** exhibited a pronounced selectivity against hCA IX over the off-targets isoforms hCA I and hCA II

which makes this compound a promising potential anticancer drug candidate. Further *in vitro* studies against other hCA isoforms with both ligands and rhenium complexes and other derivatives based on the same scaffold are under progress in order to rationalise these first biological results.

Note

1. Pyta and tapy mean 4-(2-pyridyl)-1,2,3-triazole and 1-(2-pyridyl)-1,2,3-triazole, respectively.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding

This research was supported in part by the Algerian Minister of High Education and Scientific Research through the National Programme Exceptional (PNE, Ph.D. fellowship A.Y.) and CNEPRUE project B00L01UN2401201400148.

ORCID

Yassine Aimene  <http://orcid.org/0000-0001-7067-2644>
 Jean-Yves Winum  <http://orcid.org/0000-0003-3197-3414>
 Claudiu T. Supuran  <http://orcid.org/0000-0003-4262-0323>
 Eric Benoist  <http://orcid.org/0000-0003-0764-9024>
 Achour Seridi  <http://orcid.org/0000-0002-2288-544X>

References

1. Chen Y, Liu W, Jin JS. Rhenium(I) tricarbonyl complexes with bispyridine ligands attached to sulfur-rich core: syntheses, structures and properties. *J Organomet Chem* 2009;694:763–70.
2. Chabolla SA, Machan CW, Yin J, et al. Bio-inspired CO₂ reduction by a rhenium tricarbonyl bipyridine-based catalyst appended to amino acids and peptidic platforms: incorporating proton relays and hydrogen-bonding functional groups. *Faraday Discuss* 2017;198:279–300.
3. (a) Chu WK, Ko CC, Chan KC, et al. A Simple design for strongly emissive sky-blue phosphorescent neutral rhenium complexes: synthesis, photophysics, and electroluminescent devices. *Chem Mater* 2014;26:2544–50. (b) Velmurugan G, Ramamoorthi BK, Venuvanalingam P. Are Re(I) phenanthroline complexes suitable candidates for OLEDs? Answers from DFT and TD-DFT investigations. *Phys Chem Chem Phys* 2014;16:21157–71. (c) Li X, Zhang D, Lu G, et al. Synthesis and characterization of novel rhenium (I) complexes with large Stokes shift for applications in organic electroluminescent devices. *J Photochem Photobiol A Chem* 2012;241:1–7.
4. (a) Patrocínio AOT, Iha NYM. Photoswitches and luminescent rigidity sensors based on *fac*-[Re(CO)₃(Me₄phen)(L)]⁺. *Inorg Chem* 2008;47:10851–7. (b) Sun SS, Lees AJ. Transition metal based supramolecular systems: synthesis, photophysics, photochemistry and their potential applications as luminescent anion chemosensors. *Coord Chem Rev* 2002;230:171–92. (c) Bullock S, Hallett AJ, Harding LP, et al. Luminescent rhenium *fac*-tricarbonyl-containing complexes of androgenic oxo-steroids. *Dalton Trans* 2012;41:14690–6.
5. (a) Pierri AE, Pallaoro A, Wu G, et al. A luminescent and biocompatible photoCORM. *J Am Chem Soc* 2012;134:18197–200. (b) Carrington SJ, Chakraborty I, Bernard JML, et al. A theranostic two-tone luminescent photocorm derived from Re(I) and (2-pyridyl)-benzothiazole: trackable CO delivery to malignant cells. *Inorg Chem* 2016;55:7852–8. (c) Prieto L, Rossier J, Derszniak K, et al. Modified biovectors for the tuneable activation of anti-platelet carbon monoxide release. *Chem Commun* 2017;53:6840–3. (d) Kianfar E, Schafer C, Lornejad-Schafer MR, et al. New photo-CORMs: deeply-coloured biocompatible rhenium complexes for the controlled release of carbon monoxide. *Inorg Chim Acta* 2015;435:174–7.
6. (a) Müller C, Schubiger PA, Schibli R. Isostructural folate conjugates radiolabeled with the matched pair ^{99m}Tc/¹⁸⁸Re: a potential strategy for diagnosis and therapy of folate receptor-positive tumors. *Nucl Med Biol* 2007;34:595–601. (b) Kluba CA, Mindt TL. Click-to-Chelate: development of technetium and rhenium-tricarbonyl labeled radiopharmaceuticals. *Molecules* 2013;18:3206–26. (c) Brink A, Helliwell JR. New leads for fragment-based design of rhenium/technetium radiopharmaceutical agents. *IUCrJ* 2017;4:283–90. (d) Eychenne R, Guizani S, Wang J-H, et al. Rhenium complexes based on an N₂O tridentate click scaffold: from synthesis, structural and theoretical characterization to a radiolabelling study. *Eur J Inorg Chem* 2017; 2017:69–81.
7. Schibli R, Schubiger PA. Current use and future potential of organometallic radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 2002; 29:1529–42.
8. (a) Wright PJ, Muzzioli S, Werrett MV, et al. Synthesis, photo-physical and electrochemical investigation of dinuclear tetrazolato-bridged rhenium complexes. *Organometallics* 2012; 31:7566–78. (b) Werrett MV, Huff GS, Muzzioli S, et al. Methylated Re(I) tetrazolato complexes: photophysical properties and light emitting devices. *Dalton Trans* 2015;44: 8379–93.
9. (a) Coleman A, Brennan C, Vos JG, et al. Photophysical properties and applications of Re(I) and Re(I)–Ru(II) carbonyl polypyridyl complexes. *Coord Chem Rev* 2008;252:2585–95. (b) Lo KKW, Louie MW, Zhang KY. Design of luminescent iridium(III) and rhenium(I) polypyridine complexes as *in vitro* and *in vivo* ion, molecular and biological probes. *Coord Chem Rev* 2010;254:2603–22.
10. (a) Boulay A, Seridi A, Zedde C, et al. Tricarbonyl Re(I) complexes from functionalised pyridine–triazole derivatives: from mononuclear to unexpected dimeric complexes. *Eur J Inorg Chem* 2010;2010:5058–62. (b) Wolff M, Munoz L, François A, et al. Tricarbonylrhenium complexes from 2-pyridyl-1,2,3-triazole ligands bearing a 4-substituted phenyl arm: a combined experimental and theoretical study. *Dalton Trans* 2013;42:7019–31. (c) François A, Auzanneau C, Le Morvan V, et al. A functionalized heterobimetallic ^{99m}Tc/Re complex as a potential dual-modality imaging probe: synthesis, photophysical properties, cytotoxicity and cellular imaging investigations. *Dalton Trans* 2014;43:439–50. (d) Clède S, Lambert F, Sandt C, et al. A rhenium tris-carbonyl derivative as a single core multimodal probe for imaging (SComPI) combining infrared and luminescent properties. *Chem Commun* 2012; 48:7729–31. (e) Bertrand HC, Clède S, Guillot R, et al. Luminescence modulations of rhenium tricarbonyl complexes induced by structural variations. *Inorg Chem* 2014;53:

- 6204–23. (f) Ching HYV, Wang X, He M, et al. Rhenium complexes based on 2-pyridyl-1,2,3-triazole ligands: a new class of CO₂ reduction catalysts. *Inorg Chem* 2017;56:2966–76. (g) Kim TY, Elliott ABS, Shaffer KJ, et al. Rhenium(I) complexes of readily functionalized bidentate pyridyl-1,2,3-triazole “click” ligands: a systematic synthetic, spectroscopic and computational study. *Polyhedron* 2013;52:1391–8. (h) Lo WKC, Huff GS, Cubanski JR, et al. Comparison of inverse and regular 2-pyridyl-1,2,3-triazole “click” complexes: structures, stability, electrochemical, and photophysical properties. *Inorg Chem* 2015;54:1572–87.
11. Obata M, Kitamura A, Mori A, et al. Syntheses, structural characterization and photophysical properties of 4-(2-pyridyl)-1,2,3-triazole rhenium(I) complexes. *Dalton Trans* 2008; 3292–300.
 12. (a) Seridi A, Wolff M, Boulay A, et al. Rhenium(I) and technetium(I) complexes of a novel pyridyltriazole-based ligand containing an arylpiperazine pharmacophore: synthesis, crystal structures, computational studies and radiochemistry. *Inorg Chem Commun* 2011;14:238–42. (b) Kilpin KJ, Gavey EL, McAdam CJ, et al. Palladium(II) Complexes of readily functionalized bidentate 2-pyridyl-1,2,3-triazole “click” ligands: a synthetic, structural, spectroscopic, and computational study. *Inorg Chem* 2011;50:6334–46.
 13. (a) Güzel-Akdemir Ö, Akdemir A, Karal N, et al. Discovery of novel isatin-based sulfonamides with potent and selective inhibition of the tumor-associated carbonic anhydrase isoforms IX and XII. *Org Biomol Chem* 2015;13:6493–9. (b) Carta F, Ferraroni M, Scozzafava A, et al. Fluorescent sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors incorporating 1,2,3-triazole moieties: kinetic and X-ray crystallographic studies. *Bioorg Med Chem* 2016;24:104–12. (c) Pala N, Micheletto L, Sechi M, et al. Carbonic anhydrase inhibition with benzene-sulfonamides and tetrafluorobenzenesulfonamides obtained via click chemistry. *ACS Med Chem Lett* 2014;5:927–30. (d) Alterio V, Di Fiore A, D'Ambrosio K, et al. Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases: how to design specific drugs targeting 15 different isoforms? *Chem Rev* 2012;112:4421–68. (e) Winum JY, Supuran CT. Recent advances in the discovery of zinc-binding motifs for the development of carbonic anhydrase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2015;30:321–4.
 14. (a) Akurathi V, Dubois L, Lieuwes NG, et al. Synthesis and biological evaluation of a ^{99m}Tc-labelled sulfonamide conjugate for in vivo visualization of carbonic anhydrase IX expression in tumor hypoxia. *Nucl Med Biol* 2010;37:557–64. (b) Lu G, Hillier SM, Maresca KP, et al. Synthesis and SAR of novel Re/^{99m}Tc-labeled benzenesulfonamide carbonic anhydrase IX inhibitors for molecular imaging of tumor hypoxia. *J Med Chem* 2013;56:510–20. (c) Can D, Spingler B, Schmutz P, et al. (Cp-R)M(CO)₃ (M = Re or ^{99m}Tc) Arylsulfonamide, arylsulfamide, and arylsulfamate conjugates for selective targeting of human carbonic anhydrase IX. *Angew Chem Int Ed* 2012;51:3354–7. (d) Nakai M, Pan J, Lin KS, et al. Evaluation of ^{99m}Tc-sulfonamide and sulfocoumarin derivatives for imaging carbonic anhydrase IX expression. *Inorg Biochem* 2018;185:63–70. (e) Huentupil Y, Peña L, Novoa N, et al. New sulfonamides containing organometallicacylhydrazones: synthesis, characterisation and biological evaluation as inhibitors of human carbonic anhydrases. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2019;34:451–8.
 15. Chambers JM, Hill PA, Aaron JA, et al. Cryptophane Xenon-129 nuclear magnetic resonance biosensors targeting human carbonic anhydrase. *J Am Chem Soc* 2009;131:563–9.
 16. Sheldrick GM. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr C Struct Chem* 2015;71:3–8.
 17. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, et al. Gaussian 09, revision A.1. Wallingford CT: Gaussian, Inc.; 2009.
 18. Dennington IIR, Keith T, Milliam J, GaussView version 4.1.2. Shawnee Mission, KS: Semichem Inc.; 2007.
 19. (a) Lee C, Yang W, Parr RG. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B* 1988;37:785–9. (b) Becke AD. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J Chem Phys* 1993;98:5648–52.
 20. Hay PJ, Wadt WR. *Ab initio* effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. *J Chem Phys* 1985;82:299–310.
 21. Glendening ED, Badenhoop JK, Reed AE, et al. NBO 6.0. Theoretical chemistry institute. Madison: University of Wisconsin; 2013.
 22. (a) Casida ME, Jamorski C, Casida KC, et al. Molecular excitation energies to high-lying bound states from time-dependent density-functional response theory: characterization and correction of the time-dependent local density approximation ionization threshold. *J Chem Phys* 1998;108:4439. (b) Stratmann RE, Scuseria GE, Frisch MJ. An efficient implementation of time-dependent density-functional theory for the calculation of excitation energies of large molecules. *J Chem Phys* 1998;109:8218. (c) Bauernschmitt R, Ahlrichs R. Treatment of electronic excitations within the adiabatic approximation of time dependent density functional theory. *Chem Phys Lett* 1996;256:454–64.
 23. (a) Cancès E, Mennucci B, Tomasi J. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *J Chem Phys* 1997;107:3032. (b) Cossi M, Barone V, Mennucci B, et al. *Ab initio* study of ionic solutions by a polarizable continuum dielectric model. *Chem Phys Lett* 1998;286:253–60. (c) Mennucci B, Tomasi J. Continuum solvation models: a new approach to the problem of solute's charge distribution and cavity boundaries. *J Chem Phys* 1997;106:5151. (d) Cossi M, Scalmani G, Rega N, et al. New developments in the polarizable continuum model for quantum mechanical and classical calculations on molecules in solution. *J Chem Phys* 2002;117:43.
 24. Khalifah RG. The carbon dioxide hydration activity of carbonic anhydrase. I. Stop-flow kinetic studies on the native human isoenzymes B and C. *J Biol Chem* 1971;246:2561–73.
 25. Sharma A, Tiwari M, Supuran CT. Novel coumarins and benzocoumarins acting as isoform-selective inhibitors against the tumor-associated carbonic anhydrase IX. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2014;29:292–6.
 26. Durdagi S, Scozzafava G, Vullo D, et al. Inhibition of mammalian carbonic anhydrases I–XIV with grayanotoxin III: solution and in silico studies. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2014; 29:469–75.
 27. Alterio V, Hilvo M, Di Fiore A, et al. Crystal structure of the catalytic domain of the tumor-associated human carbonic anhydrase IX. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:16233–8.
 28. La Regina G, Coluccia A, Famigliini V, et al. Discovery of 1,1'-biphenyl-4-sulfonamides as a new class of potent and selective carbonic anhydrase XIV inhibitors. *J Med Chem* 2015;58:8564–72.

29. Suntrup L, Klenk S, Klein J, et al. Gauging donor/acceptor properties and redox stability of chelating click-derived triazoles and triazolylidenes: a case study with rhenium(I) complexes. *Inorg Chem* 2017;56:5771–83.
30. (a) Schweinfurth D, Pattacini R, Strobel S, et al. New 1,2,3-triazole ligands through click reactions and their palladium and platinum complexes. *Dalton Trans* 2009;9291–7. (b) Crowley JD, Bandeen PH, Hanton LR. A one pot multi-component CuAAC “click” approach to bidentate and tridentate pyridyl-1,2,3-triazole ligands: synthesis, X-ray structures and copper(II) and silver(I) complexes. *Polyhedron* 2010;29:70–83. (c) Crowley JD, Bandeen PH. A multicomponent CuAAC “click” approach to a library of hybrid polydentate 2-pyridyl-1,2,3-triazole ligands: new building blocks for the generation of metallosupramolecular architectures. *Dalton Trans* 2010;39:612–23.
31. Kilpin KJ, Crowley JD. Palladium(II) and platinum(II) complexes of bidentate 2-pyridyl-1,2,3-triazole “click” ligands: synthesis, properties and X-ray structures. *Polyhedron* 2010; 29:3111–17.
32. Scattergood PA, Sinopoli A, Elliott PIP. Photophysics and photochemistry of 1,2,3-triazole-based complexes. *Coord Chem Rev* 2017;350:136–54.