

ÉCOLE DOCTORALE
SANTÉ, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

Centre de Biophysique Moléculaire

THÈSE présentée par :
Alexandra VUILLAMY

soutenue le : **25 Novembre 2016**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline/ Spécialité : Chimie

**Développement de complexes polynucléaires
de lanthanides pour des applications
biologiques**

THÈSE dirigée par :

M. Josef HAMACEK

Professeur, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

Mme. Pascale DELANGLE

Ingénieur chercheur, CEA Grenoble

M. Yves LE MEST

Directeur de recherche, UMR 6521- CNRS

JURY :

M. Vincent AUCAGNE

Chargé de recherche, CBM - CNRS

Mme. Pascale DELANGLE

Ingénieur chercheur, CEA Grenoble

M. Josef HAMACEK

Professeur, Université d'Orléans

M. Yves LE MEST

Directeur de recherche, UMR 6521- CNRS

M. Stéphane PETOUD

Directeur de recherche, CBM - CNRS

M. Alan WILLIAMS

Professeur Emérite, Université de Genève

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier les membres du jury, Dr Pascale Delangle, Dr Yves Le Mest ainsi que Dr Vincent Aucagne, Pr. Stéphane Petoud et Pr. Alan Williams de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail de thèse.

Je remercie également Dr Eva Jakab-Toth de m'avoir permise d'effectuer cette thèse au sein du Centre de Biophysique Moléculaire.

Je remercie bien entendu mon directeur de thèse, Pr. Josef Hamacek. Merci Jo, pour ton aide, ta patience, ta gentillesse. Merci de m'avoir encadrée, recadrée et considérée pendant ces trois années. J'ai beaucoup appris à tes côtés et merci pour la confiance que tu m'as accordée. On se réorganise un congrès quand tu veux ! Je prévois l'absinthe. Merci pour ta bonne humeur et surtout pour les corridors meeting en fin de journée. « Il était une fois.... »

Merci à toute l'équipe pour ces 3 merveilleuses années :

- Dr Ulysse Asseline, merci pour vos conseils au laboratoire et pour le temps passé à corriger ce manuscrit. Merci pour votre bienveillance, les boîtes de biscuits et les chocolats. Promis, je mettrai des lunettes au labo !
- Dr Sandrine Villette, merci pour ton aide, tes explications en imagerie et en spectro. J'ai compris pleins de choses maintenant😊. Merci pour ton amitié, les bbq, les messages sur viber...
- Pr. Stéphane Petoud, merci de m'avoir accueillie au CBM, merci pour les chocolats suisses et les discussions scientifiques.
- Dr Svetlana Eliseeva, Dr Ivana Martinic, Dr Iuliia Nazarenko, merci pour les moments de rigolades. J'ai beaucoup ri pendant ces trois ans. Bienvenue dans l'équipe Dr Priscilla Aveline.

Merci Dr Virginie Placide, ma collègue et amie. Ces trois années n'ont pas dû être de tout repos pour toi mais je tiens à te remercier pour ton côté austère, et tout le temps que tu as passé à me soutenir même dans les pires moments.

Merci à tes multiples personnalités pour les conseils en chimie, bons ou mauvais. J'ai appris à réfléchir scientifiquement à tes côtés. Merci pour tous les moments en dehors du labo, sport, soirées, et délires en tout genre. Tic et tac la tactique c'est l'attaque !!

Je remercie également les personnes qui ont pu transiter dans l'équipe : Alex, Joan, Romana, Dorota, Peter, Suncica, Valentina, Sami, Aïnes, Thadée et j'en oublie !! Ce fut un plaisir de vous rencontrer. Mention spéciale pour Manon, qui en plus d'être une super technicienne, est aussi une amie géniale !

Je tiens à remercier les anciens padawans du labo, Mahdi, Wissem, Mathieu, Safia, Victor et Axelle. Grâce à vous, Orléans est une ville inoubliable !! Que la force soit avec vous...

Bon courage aux nouveaux padawans, Dounia, Maamar, Alba, Patrick et les autres, vous allez voir la rédaction c'est le pied !! Et écrire les remerciements, la dernière ligne droite.

Un petit mot pour les CBMiens et CBMiennes qui ont fait de ces trois années de thèse, une magnifique aventure humaine.

Merci à mes amis non Orléanais. Chimiste ou non, Docteur ou pas, mais qui ont cru en moi et m'ont soutenue jusqu'à la dernière minute. Merci à Laure et sa famille d'avoir veillé sur moi pendant ces trois années.

Mes dernières lignes reviendront à ma mère et mon frère. Merci maman de m'avoir soutenue à chaque instant. Merci de me connaître et d'avoir su gérer mes crises existentielles. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir poussée quand j'ai voulu abandonner. Grâce à moi, tu as un nouveau livre de chevet.

Parce que la thèse nous apprend beaucoup sur nous-même... Parce qu'elle nous pousse dans nos derniers retranchements... Parce que la frustration peut être plus grande que la satisfaction... Parce qu'on ne sera jamais totalement satisfait et qu'on en veut toujours plus... Voilà pourquoi on fait tout ça...

Et cette merveilleuse aventure prend fin.

TABLE DES MATIERES :

Résumé en français

Abstract

Liste des abréviations

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : INTRODUCTION.....	5
I. Sondes luminescentes pour des applications en imagerie	12
II. Généralités sur les lanthanides	16
III. Sensibilisation des Ln(III)	22
IV. Conception des complexes	25
V. Systèmes polynucléaires	30
VI. Systèmes polynucléaires pour applications biologiques	45
VII. Sondes pour la thérapie photo dynamique (PDT)	49
VIII. Références	57
OBJECTIFS.....	62
CHAPITRE II :.....	68
COMPLEXES DE LANTHANIDES AVEC DES LIGANDS TRIPODAUX DERIVES DU TRIPTYCENE.....	68
I. Synthèse de l'ancre	74
II. Synthèse du ligand L1	76
III. Complexation du ligand L1 avec Ln(III)	79
IV. Synthèse du ligand L2	101
V. Complexations du ligand L2 avec Ln(III)	105
VI. Etudes des complexes par la technique DOSY	118
VII. Caractérisations spectroscopiques	119
VIII. Hydrolyse contrôlée du ligand L2 et de ses complexes	123
IX. Conclusions du Chapitre II	125
X. Références	126
CHAPITRE III :.....	128
SYNTHESE DE NOUVEAUX SYSTEMES MOLECULAIRES POUR LA PDT	128
I. Ligand porphyrine-dendrimère	132
II. Ligand porphyrine-triptycène	136
III. Conclusions et perspectives	147
IV. Références	149
CHAPITRE IV :.....	150
NOUVELLES PLATEFORMES TRIPODALES POUR LES ASSEMBLAGES POLYNUCLEAIRES	150

I. Ligands tripodaux avec la plateforme TACN	154
II. Plateforme basé sur le TREN	161
III. Conclusions et perspectives	165
IV. Références	166
CONCLUSIONS	168
EXPERIMENTAL PART	174
I. Materials	176
II. Synthesis	180

Résumé de thèse

Les systèmes moléculaires à base de cations lanthanides luminescents possèdent des propriétés photo-physiques très intéressantes pour les applications en bioimagerie optique (résistance au photoblanchiment, bandes d'émission fines, temps de vie de luminescence longs). La lumière émise peut couvrir une large gamme spectrale, selon le cation lanthanide choisi. Cependant, les lanthanides ont des coefficients d'extinction faibles. Il est donc nécessaire d'utiliser une voie de sensibilisation indirecte - l'effet d'antenne, avec un chromophore placé à proximité du lanthanide. De plus, afin d'amplifier le signal émis, plusieurs cations métalliques peuvent être introduits dans la molécule.

Dans cette thèse, nous avons cherché à développer de nouveaux agents potentiels d'imagerie à base de systèmes polynucléaires de lanthanides. Notre objectif a été de programmer l'assemblage de complexes supramoléculaires tridimensionnels et d'améliorer les propriétés optiques pour les applications biologiques. Pour ce faire, nous avons choisi d'employer des ligands tripodaux composés d'une ancre centrale triaminotriptycène et de trois bras possédant les sites coordinants. Ces ligands ont ensuite été modifiés de façon à optimiser les propriétés physico-chimiques. Par ailleurs, la synthèse de nouvelles plateformes centrales a été également effectuée afin de poursuivre leur développement dans le futur.

La synthèse et la caractérisation de ligands tripodaux **L1** et **L2** et de leurs complexes avec des lanthanides ont été réalisées. Des études détaillées de spéciations avec les ligands **L1** et **L2** ont permis de démontrer la stabilité thermodynamique des systèmes tétranucléaires formés en préférence avec les lanthanides légers. Des études spectroscopiques ont caractérisé leur luminescence dans le visible et dans le proche infrarouge.

D'autre part, nous avons préparé et caractérisé des nouveaux composés en combinant un chromophore porphyrinique et des récepteurs complexant les lanthanides. Ces sondes bimodales peuvent trouver une application dans l'imagerie et la thérapie photodynamique.

Mots clés : complexe polynucléaire, lanthanides, auto-assemblage, luminescence, imagerie optique

Abstract

Molecular systems based on luminescent lanthanide cations have very valuable photo-physical properties for applications in optical bioimaging (resistance to photobleaching, sharp emission bands, and long luminescence lifetimes). The emitted light can cover a wide spectral range, according to the chosen lanthanide cation. However, the lanthanides have low extinction coefficients and must be sensitized indirectly via the antenna effect by using a chromophore located in proximity. The luminescence intensity per molecule can be also increased by accommodating several lanthanides within a single compound.

In this thesis, we report on the development of new potential imaging agents based on polynuclear systems with lanthanides. The main goal was to program supramolecular well-defined tridimensional complexes in order to enhance their optical properties for biological applications. To do this, we have chosen to employ tripodal ligands composed of a central triaminotriptycene anchor and three arms with coordinating sites. Moreover, these ligands have been functionalized to improve their physicochemical properties. In view of future developments, the synthesis of new central platforms was also performed.

The synthesis and characterization of tripodal ligands L1 and L2 and their complexes with lanthanides were carried out. Detailed speciation studies with L1 and L2 show a high thermodynamic stability of tetranuclear systems formed preferably with lighter lanthanides. In addition, spectroscopic studies reveal that the sensitization of luminescence is achieved in the visible as well as in the near infrared.

Furthermore, we have prepared and characterized novel compounds by combining a porphyrin chromophore and a receptor for lanthanide complexation. These bimodal probes may find applications in imaging and in photodynamic therapy.

Key words : polynuclear complexes, lanthanides, self-assembly, luminescence, optical imaging

Liste des abréviations

Calc : calculé/calculated

CIS : conversion inter-système

Conc. : concentré/concentrated

COSY : COrrélation SpectroscopY

DIPEA : *N, N*-diisopropyléthylamine

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

DOSY : Diffusion Ordered SpectroscopY

DOTA : acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique

Dpa : acide 2,6-pyridinecarboxylique

DTPA : acide diéthylène triamine pentaacétique

HATU : Hexafluorophosphate de (diméthylamino)-*N,N*-diméthyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)méthaniminium

HSQC : Heteronuclear Single Quantum Correlation

IR : Infrarouge

Ln : lanthanide

MWCO : Molecular Weight Cut Off

NC : Nombre de coordination

NOESY : Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY

nr : non radiatif

Obs : Observé

PAMAM : Poly(amidoamine)

PDT : Photo Dynamique Therapy

PS : photosensibilisateur

QD : Quantum Dot

RMN : résonance magnétique nucléaire

ROS : espèce réactive de l'oxygène/Reactive Oxygen Species

rt : room temperature

SM : Spectrométrie de Masse

ta : température ambiante

TACN : 1,4,7-triazacyclononane

TE : transfert d'énergie

Théo : théorique

TOCSY : Total Correlation Spectroscopy

TPPH : Tétraphénylporphyrine

TREN : 2,2',2''-triaminotriethylamine

UV : ultra-violet

INTRODUCTION GENERALE

Dans le domaine du diagnostic médical, le développement et l'utilisation de sondes pour la détection par imagerie de fluorescence est en croissante augmentation. Cette technique permet d'étudier en temps réel les différents systèmes biologiques, le plus souvent à l'échelle cellulaire. De plus, elle montre une détection sensible et quantitative, nécessaire pour le diagnostic médical ou bien la thérapie.

Les systèmes fluorescents et plus particulièrement les fluorophores organiques ont largement été développés et étudiés. En effet, leur propriétés spectroscopiques et leur capacité à émettre de la luminescence est un plus dans le domaine de l'imagerie. Malheureusement, ces fluorophores sont relativement peu résistants au photoblanchiment, ce qui limite souvent leur utilisation. Pour remédier à cela, des composés alternatifs comme les quantum dots (QD) ont été étudiés. Les QD sont effectivement plus résistants au photoblanchiment mais sont toxiques.

D'autre part, de nouveaux systèmes à base de lanthanides luminescents ont été développés comme sondes optiques. L'un des avantages des lanthanides est l'émission de bandes fines permettant une meilleure discrimination spectrale. De plus, ils possèdent des temps de luminescence longs et résistent au photoblanchiment. Certains lanthanides émettent dans le proche infrarouge, ce qui est un atout majeur pour l'imagerie optique biologique. Cela permet de s'affranchir de l'autofluorescence des tissus et milieux biologiques et d'augmenter la profondeur de pénétration de la lumière dans le tissu.

En revanche, les cations lanthanides possèdent de faibles coefficients d'absorption et nécessitent donc une sensibilisation indirecte, par effet d'antenne. Le chromophore qui sert d'antenne doit être placé à proximité du lanthanide afin de permettre la sensibilisation et donc l'émission de ce dernier.

De plus, les lanthanides possèdent des rendements quantiques de luminescence faibles, notamment ceux émettant dans le proche infrarouge. Pour pallier cet inconvénient, il est proposé de nouveaux systèmes polynucléaires. En effet, l'augmentation du nombre de chromophores et de lanthanides par molécule peut accroître le nombre de photons absorbés et émis par unité de volume.

Divers travaux décrits dans la littérature présentent une approche multimétallique telle que les dendrimères ou les hélicates polynucléaires à base de lanthanides, afin d'optimiser les propriétés des complexes et agents d'imagerie. Cependant, le développement de systèmes efficaces reste encore un challenge.

Mon projet de thèse a pour objectif de développer de nouveaux potentiels agents d'imagerie, à base de complexes multimétalliques de lanthanides.

Dans ce travail, nous explorons la formation de complexes supramoléculaires comme une solution pour assembler les lanthanides de manière non covalente et contrôlée au sein de systèmes polynucléaires.

Il sera présenté la synthèse et la caractérisation de nouveaux complexes polynucléaires à partir de ligands tripodaux.

Une première partie sera consacrée à la description des caractéristiques des lanthanides et de divers complexes déjà décrits dans la littérature. La thérapie photodynamique (PDT) sera rapidement décrite. Cette technique a été au cœur d'un projet collaboratif avec une autre doctorante (Iuliia Nazarenko).

Dans un second chapitre, la fonctionnalisation de deux ligands et la caractérisation des complexations avec des lanthanides seront décrits. Les ligands étudiés sont des ligands tripodaux comportant trois unités coordinantes et une plateforme rigide.

Dans le cadre du travail collaboratif sur le développement d'agents luminescents pour des applications en PDT, il sera proposé un second système utilisable en imagerie optique et en thérapie photodynamique à base de dendrimère et de porphyrines. De plus, il sera décrit la synthèse d'un ligand fonctionnalisé par une porphyrine, en vue de synthétiser un nouveau complexe tétraédrique.

Dans un dernier chapitre, l'exploration de la synthèse de deux nouvelles plateformes sera présentée. Ces dernières, comportant trois groupes amino, peuvent être utilisées ultérieurement pour la synthèse de nouveaux ligands tripodaux rigides.

CHAPITRE I : Introduction

SOMMAIRE DU CHAPITRE I :

CHAPITRE I : INTRODUCTION.....	5
I. Sondes luminescentes pour des applications en imagerie	12
1. Luminescence	12
2. Chromophores organiques.....	14
3. Quantum dots	16
4. Sondes à base de lanthanides	16
II. Généralités sur les lanthanides	16
1. Introduction.....	16
2. Propriétés électroniques.....	17
3. Géométrie et coordination.....	19
4. Propriétés magnétiques	19
5. Propriétés de luminescence des Ln(III)	20
III. Sensibilisation des Ln(III)	22
1. Effet d'antenne.....	22
2. Autres voies de sensibilisation	24
IV. Conception des complexes	25
1. Unités chélatantes.....	25
2. Chélates chromophoriques	28
V. Systèmes polynucléaires	30
1. Système à base de dendrimère	30
2. Macrocycles.....	32
3. Autoassemblage	34
a) Hélicates.....	34
b) Systèmes tétranucléaires	37
c) Systèmes pentanucléaires	41
d) Système hexanucléaires.....	42
e) Systèmes octanucléaires.....	44
VI. Systèmes polynucléaires pour applications biologiques	45
1. Hélicates	45
2. Système bimodal	46
3. Système multimétallique	47
VII. Sondes pour la thérapie photo dynamique (PDT)	49
1. Principe.....	49
2. Photosensibilisateurs	51
3. Exemple de sondes pour la PDT	55
VIII. Références	57

Figure I - 1 : Diagramme schématique de Jablonski.....	13
Figure I - 2 : Représentation de la brillance de certains fluorophores en fonction de la longueur d'onde d'absorption maximales	14
Figure I - 3 : Coefficients d'absorption de l'hémoglobine, de l'hémoglobine oxygénée et de l'eau montrant leur faible absorption dans la fenêtre thérapeutique	15
Figure I - 4 : Tableau périodique de Mendeleïev	17
Figure I - 5 : Fonctions radiales des électrons 4f, 5s, 5p, 5d, 6s, et 6p pour le cérium.....	18
Figure I - 6 : Spectres d'émission de différents fluorophores	18
Figure I - 7 : Polyèdres de coordination usuels des lanthanides.....	19
Figure I - 8 : Spectre d'émission des lanthanides	21
Figure I - 9 : Représentation graphique du principe d'étude en temps résolu.....	21
Figure I - 10 : Effet d'antenne	22
Figure I - 11 : Diagramme simplifié du transfert d'énergie	23
Figure I - 12 : Unités chélatantes linéaires DTPA et TTHA.....	26
Figure I - 13 : Complexe de platine et néodyme proposé par Pikramenou	26
Figure I - 14 : Différents dérivés macrocycliques	27
Figure I - 15 : H ₂ dpa et un de ses dérivé	28
Figure I - 16 : a) Cryptate composé de bipyridine, b) terpyridine, c) dérivé benzimidazole et d) dérivé terpyridine.....	29
Figure I - 17 : Schéma représentatif d'un dendrimère	31
Figure I - 18 : Exemples de dendrimères incluant des lanthanides	32
Figure I - 19 : Macrocycles formant des complexes bimétalliques	33
Figure I - 20 : Exemple de système polynucléaires à base de récepteurs macrocycliques	34
Figure I - 21 : a) Complexe de type [Eu ₂ L ₃] ⁶⁺ ; b) dérivé benzimidazole	35
Figure I - 22 : Ligand formant la première structure bimétallique d-f	35
Figure I - 23 : Hélicate tétranucléaire composée de lanthanides	36
Figure I - 24 : Ligand X	36
Figure I - 25 : Unité chélatante et première structure tétraédrique 3D	38
Figure I - 26 : Unité chélatante et complexe cage.....	38
Figure I - 27 : Cage tétraédrique pour la reconnaissance des sucres	40
Figure I - 28 : Ligand dérivé de l'hydrazone et schéma de complexation.....	40
Figure I - 29 : Complexe tétranucléaire en hélice circulaire	41

Figure I - 30 : Représentation schématique de l'extension de la structure, ligand X et structure du complexe pentanucléaire	42
Figure I - 31 : Ligand terpyridine carboxylate. Vue ORTEP du complexe $[\text{Lu} \subset (\text{EuL})_6]-(\text{OTf})_9$	43
Figure I - 32 : Modèle moléculaire du complexe octaédrique et SAXS.....	44
Figure I - 33 : a) Ligand tripodal. b) Complexe vue du dessus. c) Complexe vue de côté.....	45
Figure I - 34 : Ligand soluble dans l'eau. Images de cellules incubées avec des concentrations différentes de ligand	46
Figure I - 35 : Système bimodale	47
Figure I - 36 : Gadomer 17.....	47
Figure I - 37 : Microscopie d'épifluorescence de cellules HeLa. Haut : après incubation avec le complexe de samarium, Bas : cellules non traitées. A) transmission, B) émission centrée sur le dendrimère, C) émission du samarium dans le visible, D) émission du samarium dans le proche infrarouge.....	48
Figure I - 38 : Schéma représentatif des étapes de traitements.....	50
Figure I - 39 : Diagramme de Jablonski simplifié expliquant la PDT.....	50
Figure I - 40 : Hypéricine.....	51
Figure I - 41 : Photofrin®.....	52
Figure I - 42 : Foscan® et Visudyne®	53
Figure I - 43 : Téthaphyrine lutétium : Lutex®	54
Figure I - 44 : PS utilisé en clinique.....	55
Figure I - 45 : Cellules HeLa incubées avec Hyp-GdEuC12 (500 μM Ln, 4 μM Hyp). (g) transmission (f) fluorescence	55

Afin de remettre dans le contexte actuel mon projet de thèse, il est proposé dans ce chapitre une introduction sur quelques systèmes luminescents existants. Une alternative aux problèmes rencontrés (toxicité, stabilité des chromophores, etc.) est l'utilisation de complexes de lanthanides. Les propriétés des lanthanides seront donc décrites, ainsi que différents systèmes répondant à la problématique. Quelques exemples de systèmes polynucléaires seront proposés.

Une dernière partie sera consacrée à la description de la thérapie photodynamique, cette technique étant au cœur d'un projet collaboratif.

I. Sondes luminescentes pour des applications en imagerie

1. Luminescence

La luminescence est l'émission d'un photon due à la relaxation de l'état électronique excité vers son état fondamental. Les différents processus de retour à l'équilibre S_1 vers S_0 sont schématisés dans le diagramme de Jablonski (Figure I - 1).

Lors d'une irradiation, un chromophore organique, à l'état électronique fondamental S_0 , absorbe un photon et passe à un état énergétique supérieur, appelé état excité S_1 . Cet état étant instable, une désexcitation vers l'état fondamental S_0 a lieu. Deux voies de désexcitation sont possibles : par désexcitation radiative ou non radiative.

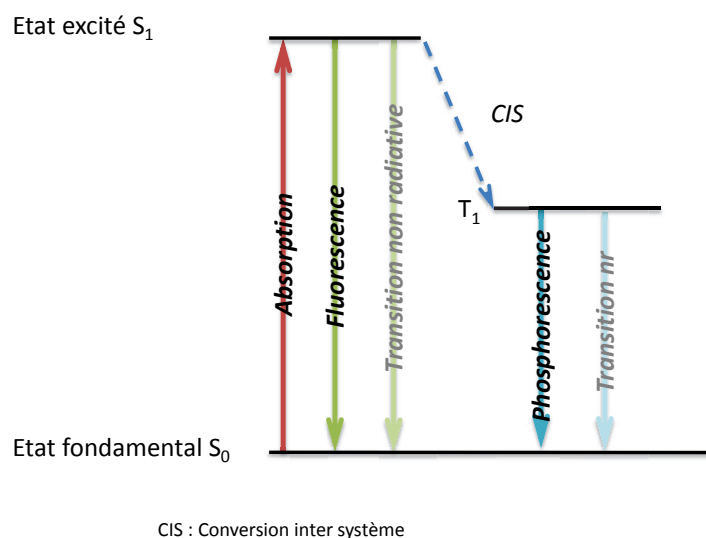


Figure I - 1 : Diagramme schématique de Jablonski

Les transitions non radiatives impliquent des échanges vibrationnels dus au solvant ou molécules environnantes. Concernant la luminescence, deux mécanismes ont lieu, la fluorescence ou la phosphorescence.

La fluorescence implique l'émission d'un photon de l'état excité S_1 à son état fondamental S_0 . La durée de vie de l'état excité est comprise entre 10^{-10} et 10^{-7} s [1].

La phosphorescence quant à elle, implique une inversion de spin, appelée conversion inter-système, conduisant la molécule dans un état triplet T_1 . L'émission du photon de phosphorescence se fait à partir de ce niveau T_1 . La durée de vie de l'état excité est plus longue et est comprise entre 10^{-6} à 1 s [1].

Différents composés, comme les molécules organiques, les quantum dots, ou les lanthanides peuvent être utilisés comme des marqueurs ou des sondes luminescentes.

2. Chromophores organiques

Différents fluorophores organiques possèdent des propriétés spectroscopiques intéressantes pour des applications en imagerie biologique. Certains d'entre eux possèdent des coefficients d'absorption molaire élevés et constituent des sondes très brillantes (Figure I - 2) [2]. De plus, la large gamme de fluorophores permet de travailler du visible au proche infrarouge.

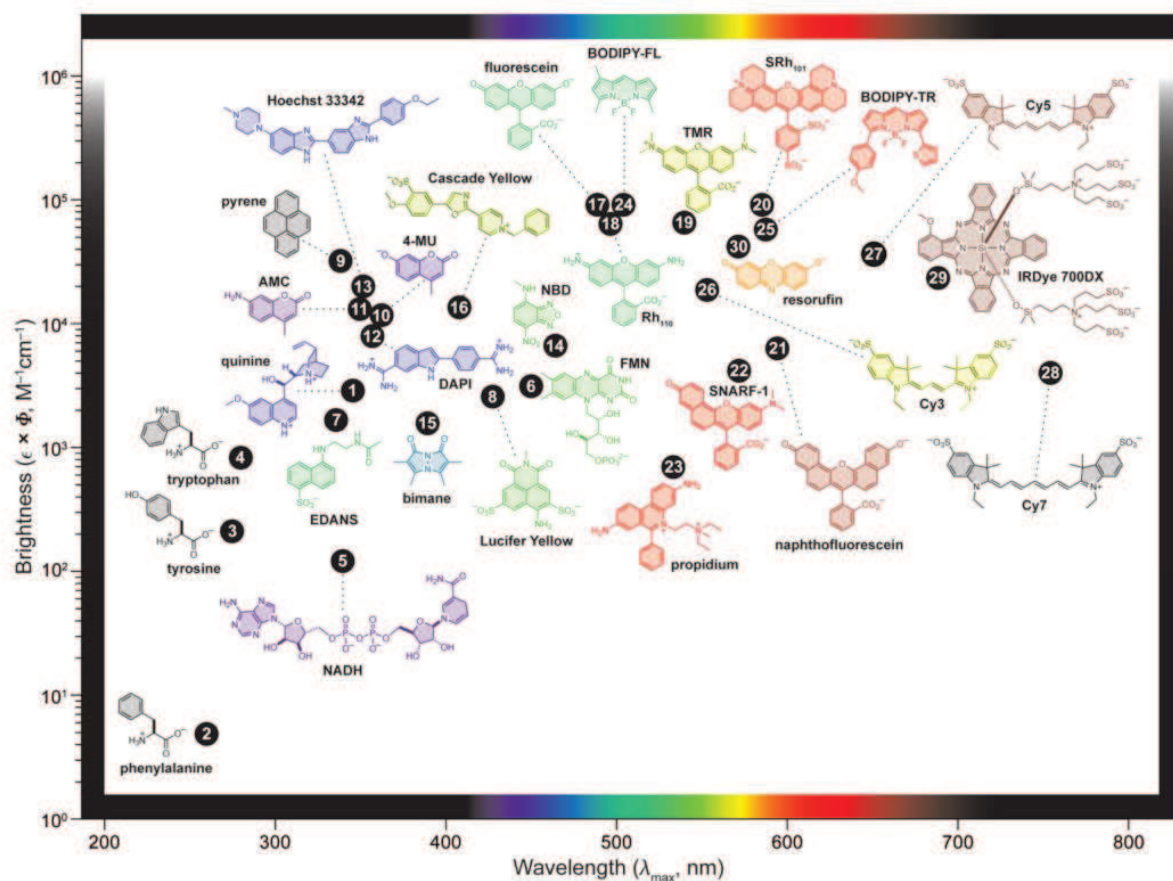


Figure I - 2 : Représentation de la brillance ($\epsilon \times \Phi$) de certains fluorophores en fonction de la longueur d'onde d'absorption maximales ($\lambda_{\max}$). Par souci de clarté, seuls les fragments luminescents sont représentés pour quelques molécules [2]

Malheureusement, l'usage de ces chromophores organiques pour de l'imagerie optique présente des inconvénients. Tout d'abord, les bandes d'absorption des fluorophores organiques classiques recouvrent celles des différentes substances biologiques (tyrosine, porphyrine...). L'autofluorescence des tissus biologiques est donc un frein à la détection, de par le bruit de fond qu'elle engendre. Le travail dans la fenêtre thérapeutique du proche infrarouge permet de s'affranchir de cette autofluorescence (Figure I - 3) [3]. En effet, les tissus et fluides biologiques absorbent peu dans cette zone et émettent donc beaucoup moins. Ainsi, une plus forte pénétration de la lumière dans le tissu est possible, pour atteindre des cibles jusqu'à quelques centimètres.

D'autre part, le photoblanchiment est un facteur limitant à l'utilisation de ces systèmes. Le photoblanchiment est la perte de fluorescence de la molécule suite à une excitation répétée. La cinétique du photoblanchiment est propre à chaque chromophore.

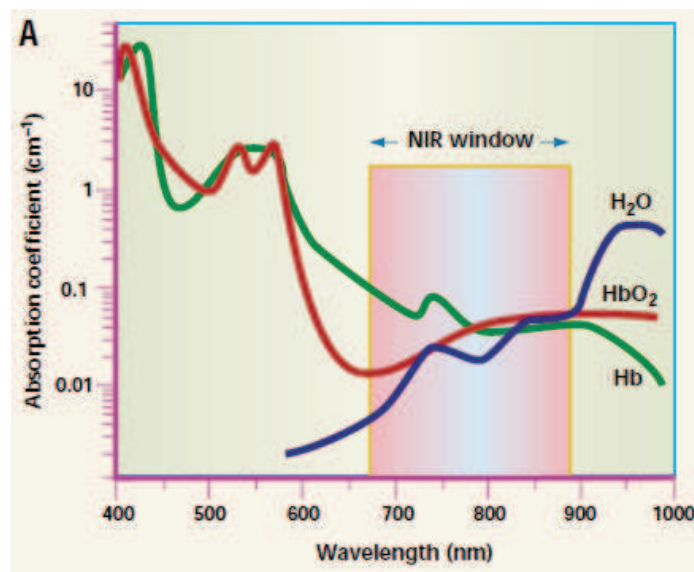


Figure I - 3 : Coefficients d'absorption de l'hémoglobine (Hb), de l'hémoglobine oxygénée (HbO₂) et de l'eau montrant leur faible absorption dans la fenêtre thérapeutique (NIR window) [3]

La Figure I - 3 montre la fenêtre thérapeutique dans laquelle l'absorption des composés présents est significativement réduite. Cela représente des longueurs d'onde de choix pour l'excitation mais également pour l'émission des composés destinés à l'imagerie optique en milieu biologique. Il est à noter qu'il existe différentes définitions de la fenêtre thérapeutique ou fenêtre optique pouvant varier de 650 nm à 1800 nm [4].

3. Quantum dots

Les quantum dots (QD) sont des nanostructures de semi-conducteurs, en général constitués de CdSe. Ils émettent à des longueurs d'onde allant du visible au proche infrarouge, et sont résistant au photoblanchiment. De plus, les QD ont des coefficients d'absorption molaire plus grand ($0.5-5 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) que les fluorophores organiques ($5-20 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Leurs rendements quantiques varient entre 20% et 60%, ce qui leur confère des propriétés de brillance importante [5]. Toutefois, les QD sont toxiques pour les milieux biologiques. Cette toxicité est due à la dégradation de la couche supérieure et donc la libération du sélénium et de métaux comme le cadmium.

4. Sondes à base de lanthanides

Une alternative aux problèmes liés à la détection en imagerie optique serait l'utilisation de complexes de lanthanides comme sondes biologiques luminescentes. Leurs propriétés et leur utilisation sont détaillées dans les parties suivantes.

II. Généralités sur les lanthanides

1. Introduction

Les lanthanides sont des éléments du bloc f du tableau périodique, appartenant au groupe des « terres rares » (Figure I - 4). Ce terme est d'ailleurs peu approprié puisque par exemple le cérium se trouve de façon non négligeable dans la nature ($\approx 66 \text{ ppm}$) et le thulium (0.5 ppm) est plus présent que le mercure ou l'iode [6].

Les Ln(III) regroupent 15 éléments, du lanthane (Z=57) au lutécium (Z=71).

Le prométhéum Pm (Z=61) est un lanthanide radioactif et ne possède pas d'isotope stable.

Group →	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
↓ Period																		
1	1 H																	2 He
2	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
3	11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
6	55 Cs	56 Ba		72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra		104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Fl	115 Uup	116 Lv	117 Uus	118 Uuo
Lanthanides			57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu	
Actinides			89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr	

Figure I - 4 : Tableau périodique de Mendeleïev

2. Propriétés électroniques

Les lanthanides appartiennent à la même période et au même groupe du tableau périodique et possèdent des caractéristiques électroniques similaires. Toutefois, l'augmentation de leur numéro atomique s'accompagne d'une diminution du rayon ionique qui est appelée contraction lanthanidique. Celle-ci s'explique par la force d'attraction entre le noyau et les électrons qui devient plus importante le long de la série, et augmente donc en fonction du numéro atomique du lanthanide et de la charge du noyau.

La configuration électronique des lanthanides se caractérise par :

$$[\text{Xe}] 6s^2 5d^1 4f^n \text{ avec } n = 0-14.$$

L'orbitale 4f est plus proche du noyau que les orbitales 5d et 6s (Figure I - 5). Les électrons 4f intervenant dans les propriétés de luminescence sont donc peu influencés par l'environnement.

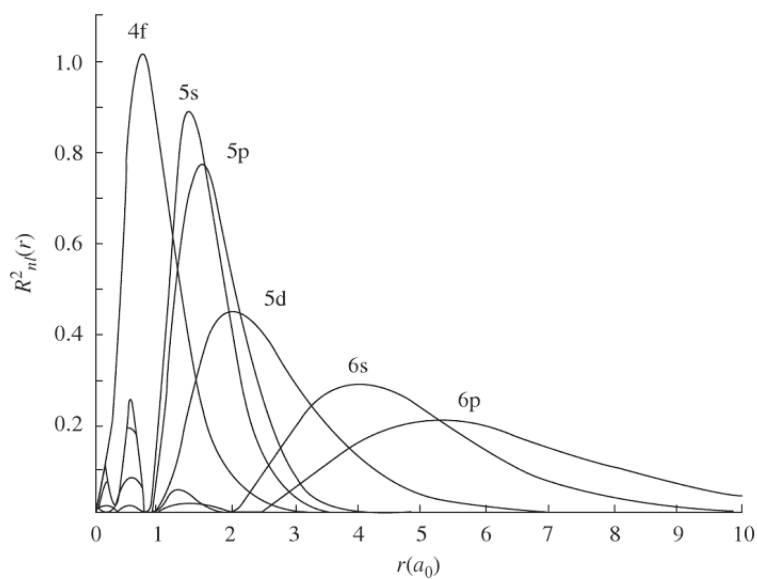


Figure I - 5 : Fonctions radiales des électrons 4f, 5s, 5p, 5d, 6s, et 6p pour le cérium [7]

Après une excitation, lors de leur retour à un état fondamental, les lanthanides émettent des raies fines en comparaison avec celles des fluorophores organiques et des QD (Figure I - 6).

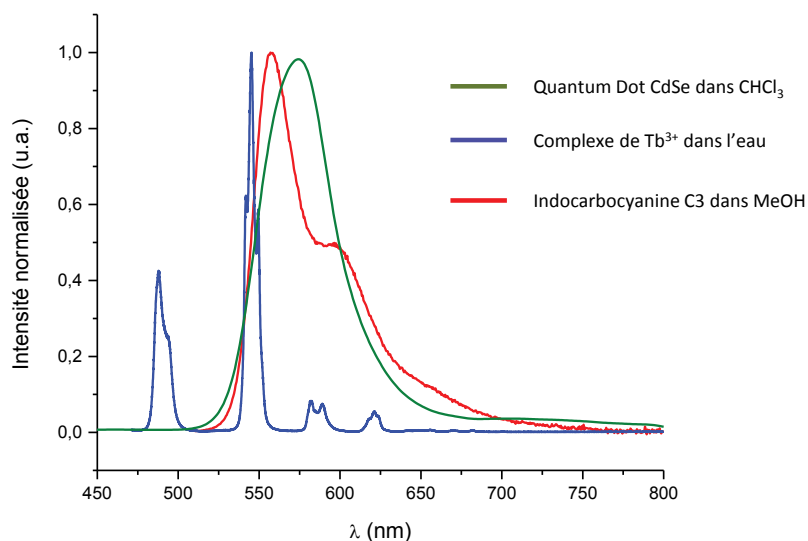


Figure I - 6 : Spectres d'émission de différents fluorophores

Les propriétés chimiques des différents cations restent similaires car ils sont majoritairement trivalents. Certains lanthanides présentent des états stables d'oxydation (II) tels que l'euporium ou le samarium, ou (IV) tels que le cérium et le terbium.

3. Géométrie et coordination

Le nombre de coordination des cations lanthanides est influencé par leur état d'oxydation. De par leur charge élevée, les lanthanides trivalents sont des acides de Lewis forts avec une affinité particulière pour les atomes durs donneurs électronégatifs : OH_2 , RCOO^- , halogènes... Ainsi, les liaisons de type ionique entre le métal et le ligand sont d'autant plus fortes que le ligand est électronégatif. Le nombre de coordination des lanthanides (NC) est donc généralement supérieur à 6, et plus fréquemment égal à 8-9 notamment en solution. Globalement, une décroissance du nombre de coordination est observée tout le long de la série (NC $\approx$ 10 pour La^{3+} , NC $\approx$ 8 pour Lu^{3+}). Pour une coordination de 9, les polyèdres les plus courants sont l'antiprisme carré monocoiffé et le prisme trigonal tricoiffé et pour une coordination de 10, l'antiprisme carré bicoiffé et le dodécaèdre bicoiffé (Figure I - 7).

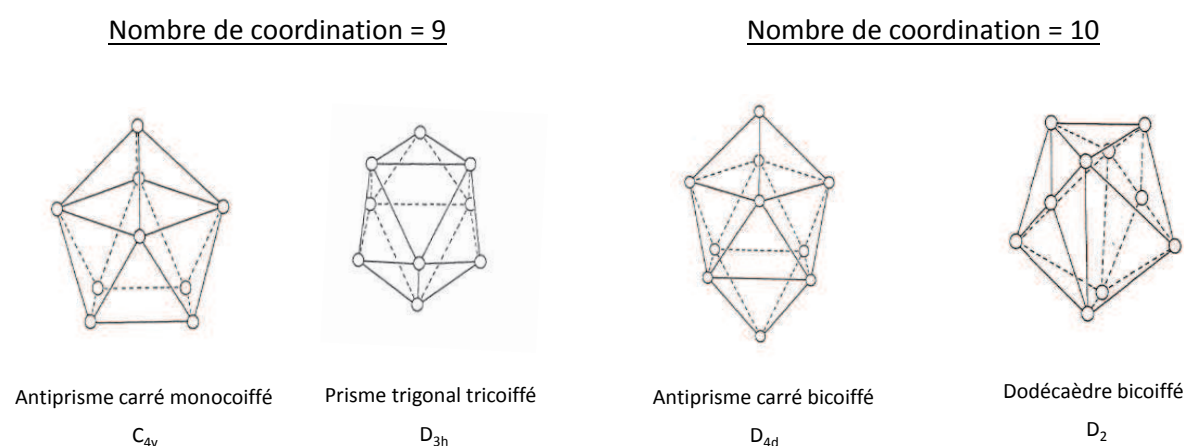


Figure I - 7 : Polyèdres de coordination usuels des lanthanides

4. Propriétés magnétiques

Le lanthane et le lutécium sont les deux seuls cations diamagnétiques. Les autres lanthanides de la série possèdent des électrons 4f célibataires ou fortement appariés et sont donc paramagnétiques. Les propriétés magnétiques sont, comme les propriétés de luminescence, indépendantes de l'environnement chimique. De par ces avantages, les lanthanides peuvent être utilisés comme matériaux pour la fabrication de supraconducteurs [8], d'aimants permanents, etc..., mais aussi au niveau moléculaire comme pour des agents de contraste ou sondes magnétiques pour des applications biologiques.

5. Propriétés de luminescence des Ln(III)

Les transitions électroniques f-f des Ln(III) leur confèrent des propriétés photophysiques particulières et spécifiques. Ces dernières sont également intéressantes pour diverses applications et analyses biologiques.

Les propriétés de luminescence des lanthanides sont dues aux transitions internes des électrons de la couche 4f.

Selon les règles de Laporte, les transitions f-f sont interdites. De ce fait, les lanthanides possèdent des coefficients d'extinction molaire faibles (inférieurs à $3 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) [9] ce qui complique l'utilisation du cation lanthanide comme chromophore.

De par leur configuration électronique, tous les Ln(III) sont luminescents à l'exception du lanthane ($4f^0$) et du lutécium ($4f^{14}$). Ces deux éléments possèdent des orbitales 4f respectivement vides et saturées. Les transitions électroniques n'ont donc pas lieu. Le gadolinium est une exception dans la série. En effet, son premier état excité ($^6P_{7/2}$) est très haut en énergie (supérieur à 30000 cm^{-1}) correspondant à une transition dans l'UV.

Il n'existe pas de description des propriétés de luminescence du prométhéum. Son caractère radioactif rend sa caractérisation spectroscopique difficile. Les autres Ln(III) peuvent émettre à différentes longueurs d'ondes distinctes soit dans le visible, soit dans le proche infrarouge.

Les bandes d'émission des lanthanides sont fines (Figure I - 8), ce qui permet une discrimination spectrale [10]. Elles ne varient pas avec l'environnement tel que la température, le solvant ou même le pH. Ceci permet de choisir le Ln(III) en fonction de l'application souhaitée.

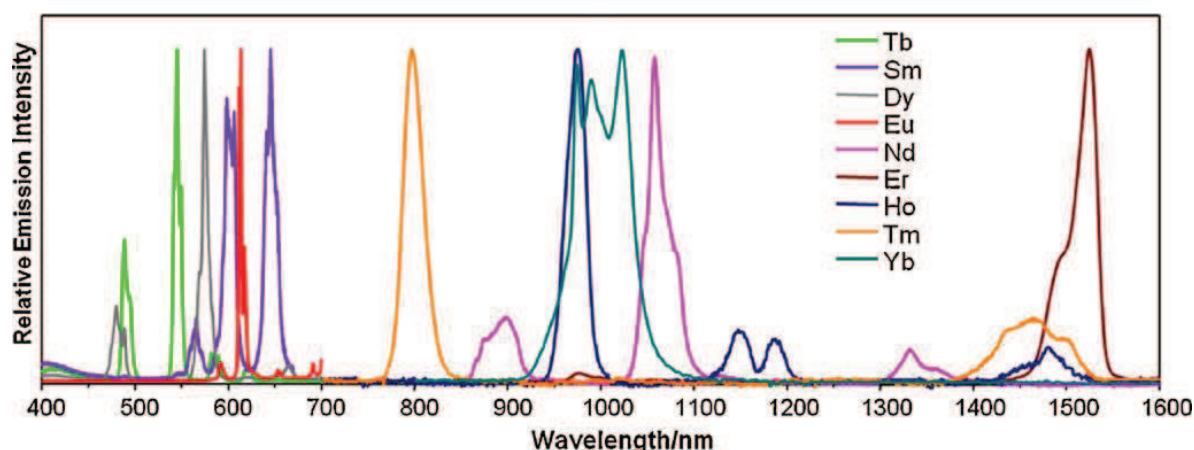


Figure I - 8 : Spectre d'émission des lanthanides [10]

L'avantage de certains lanthanides est l'émission dans le proche infrarouge. Ainsi, le néodyme (Nd^{3+}), ou l'ytterbium (Yb^{3+}) sont de bons candidats pour le développement de nouvelles sondes biologiques, car leur émission se trouve dans la fenêtre biologique.

De plus, les Ln(III) possèdent des temps de vies longs, de l'ordre des millisecondes pour l'euprium et le terbium, aux microsecondes pour le samarium, par rapport aux autres fluorochromes organiques (ordre de la nanoseconde). Cette caractéristique est un avantage mis en avant lors de la préparation de bio-sondes pour une application en imagerie cellulaire et biologique. En effet, des mesures résolues en temps (Figure I - 9) permettent de s'affranchir de l'autofluorescence des différents tissus et milieux biologiques, et ainsi récolter l'émission propre du Ln(III). Le principe est d'appliquer un temps de latence entre l'excitation de l'échantillon et la mesure de la luminescence.

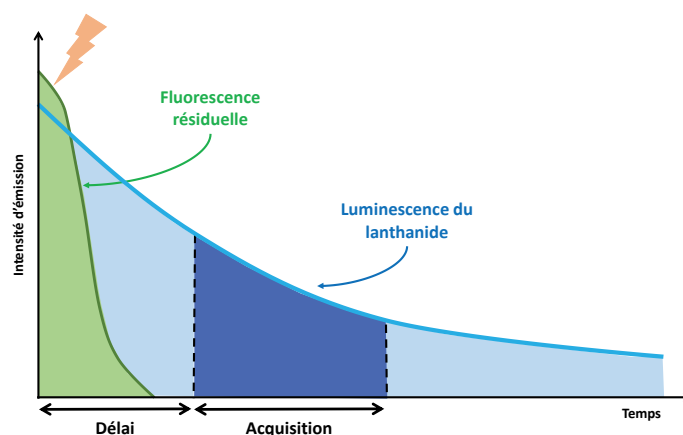


Figure I - 9 : Représentation graphique du principe d'étude en temps résolu

III. Sensibilisation des Ln(III)

De par les règles de Laporte sur les transitions f-f interdites et leur faible coefficient d'extinction molaire, les lanthanides ne peuvent être directement excités que par des sources lasers de forte puissance.

Pour pallier cette limitation, il existe différentes voies de sensibilisation du lanthanide. L'une des plus souvent rencontrées est l'effet d'antenne [11].

1. Effet d'antenne

Ce processus de photosensibilisation indirect implique l'excitation d'un chromophore, l'antenne. Une partie de l'énergie accumulée par l'antenne est alors transférée sur le cation Ln(III). Ce processus est plus efficace que l'excitation directe du Ln(III). Ainsi, l'utilisation de sources lumineuses classiques pourra être possible.

Ce procédé est décrit dans la Figure I - 10.

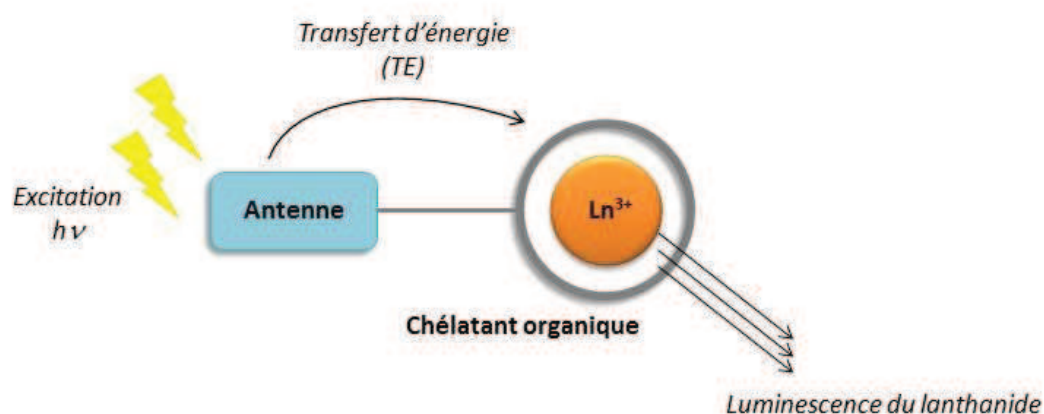


Figure I - 10 : Effet d'antenne

Les différents processus de sensibilisation et désexcitation des lanthanides sont représentés schématiquement sur le diagramme de Jablonski proposé dans la Figure I - 11.

Dans un premier temps, le chromophore absorbe un photon et peuple ses états excités singulets S_1 . Selon la structure du ligand et ses caractéristiques, l'excitation lumineuse peut se faire de l'UV au proche IR. La présence de dérivés aromatiques substitués et de fonctions conjuguées permettent un déplacement de la longueur d'onde d'excitation vers les basses énergies.

Le transfert d'énergie entre l'antenne et le lanthanide peut se faire, soit directement depuis le niveau S_1 , soit depuis l'état triplet T_1 après conversion inter-système (CIS). La longue durée de vie de cet état T_1 facilite le transfert d'énergie au lanthanide qui passe dans son état excité $(Ln^{3+})^*$. Après transfert d'énergie (TE), le lanthanide émettra sa luminescence propre lors de son retour à l'état fondamental.

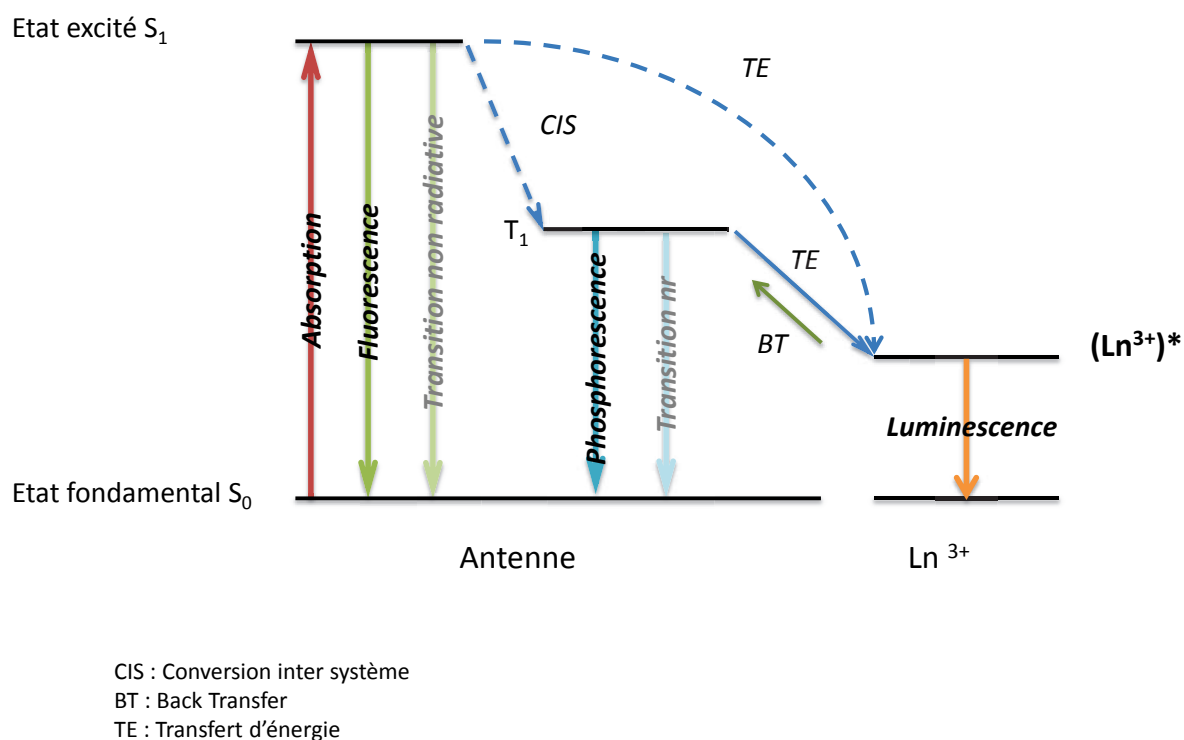


Figure I - 11 : Diagramme simplifié du transfert d'énergie

Il est essentiel de prendre en compte la différence d'énergie entre les états T_1 et $(Ln^{3+})^*$. En effet, si cette différence est trop grande (supérieure à 5000 cm^{-1}) [12], le lanthanide est moins bien sensibilisé. De même, si cette différence est trop faible (inférieure à 1850 cm^{-1}) [13], un retour à l'état triplet T_1 a lieu (« back transfer »). Le transfert d'énergie de l'état T_1 à l'état $(Ln^{3+})^*$ est alors défavorisé par rapport à la phosphorescence et/ou aux transitions non radiatives.

Il faut cependant ne pas perdre de vue que les niveaux d'énergies sont différents selon le cation étudié. Il est donc important de conserver une différence énergétique raisonnable entre le lanthanide et l'antenne utilisée. Il existe donc plusieurs familles de ligands capables de sensibiliser dans le visible (Eu et Tb), ou dans le proche infrarouge (Nd, Er, Yb, Sm).

2. Autres voies de sensibilisation

Il existe d'autres voies de sensibilisation qui ne seront pas expliquées dans le détail.

Par exemple, on retrouve les transferts par les bandes de transfert de charge ligand – métal (LMCT) ou métal – ligand (MLCT). Ce processus est peu utilisé dans le cas des lanthanides. En effet, les bandes de transfert de charges sont plus faibles que pour des métaux d.

Une autre voie de sensibilisation possible est la sensibilisation par les métaux d. Cette dernière met en jeu un transfert d'énergie $d \rightarrow f$. Ce processus est adapté pour la sensibilisation des lanthanides émettant dans le proche infrarouge. Le transfert énergétique peut se produire dans l'espace ou à travers les liaisons [14,15].

IV. Conception des complexes

Les lanthanides sont des acides de Lewis, d'après la classification de Pearson [16]. Ils auront donc tendance à se lier à des groupements fonctionnels donneurs (azote et/ou oxygène). Les amides, carboxylates ou les dérivés β -dicétonates sont des bases de Lewis permettant la formation de complexes de lanthanide.

Certains chélates ne sont pas des chromophores, comme par exemple, les macrocycles de type DOTA. Le lanthanide ayant un faible coefficient d'absorption, il est nécessaire de lui associer un chromophore organique absorbant suffisamment de lumière et efficace pour le transfert d'énergie. Ces chélates doivent donc être couplés à d'autres molécules organiques servant de chromophores et de sensibilisateurs de Ln(III).

Il existe des molécules capable à la fois de chélater le lanthanide et de le sensibiliser. Les chélates chromophoriques les plus étudiés pour la sensibilisation des lanthanides sont des ligands N-hétérocycliques, dérivés de pyridine, bipyridine, benzimidazole, hydroquinoline etc... De plus, ces chromophores sont adaptés pour saturer la sphère de coordination du lanthanide, afin de s'affranchir des désactivations vibrationnelles.

Dans cette partie, seuls certains exemples de ligands chélatants, chromophoriques ou non, seront présentés [17].

1. Unités chélatantes

Des ligands polyaminocarboxylates linéaires tels que les dérivés DTPA et TTHA (Figure I - 12) sont aussi connus pour être des chélatant des cations lanthanides.

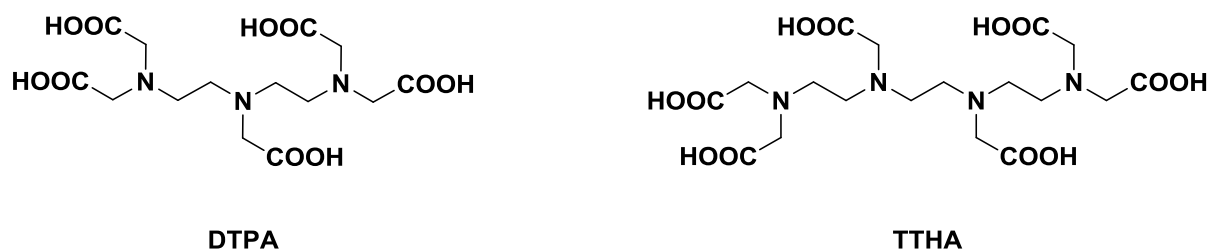


Figure I - 12 : Unités chélatantes linéaires DTPA et TTHA

Ces dérivés possèdent des constantes de stabilité forte et un nombre de coordination allant jusqu'à huit. Selvin *et al.* ont montré qu'il était possible de sensibiliser un terbium et un europium par le même ligand polyaminocarboxylate fonctionnalisé par un chromophore organique [18]. Les complexes obtenus sont luminescents, solubles dans l'eau et présentent des temps de vie de l'ordre de la milliseconde.

Le groupe de Pikramenou a décrit un complexe hétéro trimétallique à base de néodyme et platine [19]. Ce système combine un ligand DTPA pour la chélation du lanthanide et deux unités terpyridine pour la coordination du platine (Figure I - 13). Cette structure en « hairpin » présente les deux unités terpyridine du même côté, et peut s'intercaler dans l'ADN. Suite à l'excitation des terpyridines Pt^{2+} à 515 nm, le complexe réémet une luminescence à 1060 nm correspondant à la bande d'émission spécifique du Nd^{3+} .

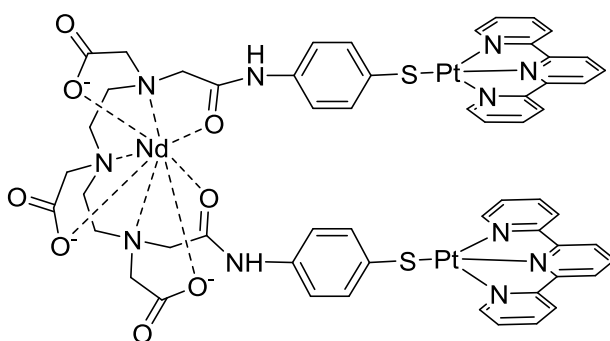
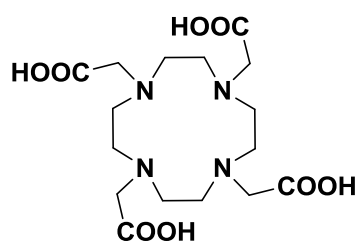
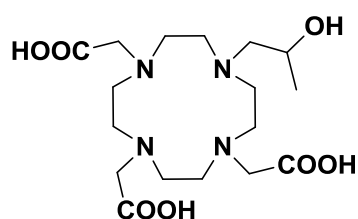


Figure I - 13 : Complexe de platine et néodyme proposé par Pikramenou [19]

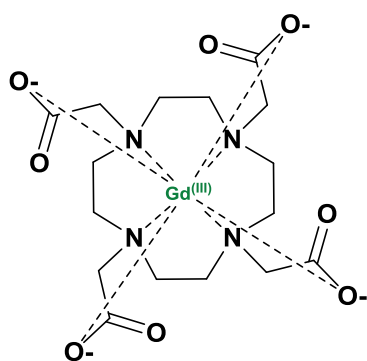
Les macrocycles de type DOTA et dérivés (Figure I - 14) sont largement étudiés pour la chélation du Gd^{3+} et leur application en tant qu'agents de contrastes. La majorité d'entre eux sont octadentates ce qui permet à une molécule d'eau de s'insérer dans la sphère de coordination. Les macrocycles offrent un gain de stabilité par rapport aux chélates linéaires.



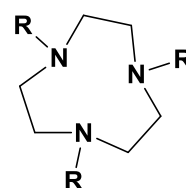
DOTA



HP-DO3A



DOTAREM®



TACN

Figure I - 14 : Différents dérivés macrocycliques

Le DOTAREM® est actuellement le complexe de gadolinium le plus utilisé en imagerie médicale. Sa stabilité et sa relaxivité importante font de ce composé un agent de contraste de choix pour des applications en IRM.

Des macrocycles plus petit tels que les TACN (1,4,7-triazacyclononane) sont aussi étudiés et connus pour la chélation des lanthanides [20,21].

Le groupe de Mazzanti a proposé un TACN substitué par des dérivés hydroxyquinolates [22]. Le tripode mononucléaire est soluble dans l'eau. Les études spectroscopiques montrent la sensibilisation de lanthanides émettant dans le proche infrarouge (Nd^{3+} , Er^{3+} et Yb^{3+}). Malheureusement, ce type de ligand nécessite une excitation en UV.

Récemment, le groupe de Maury a proposé une structure à base de Tb^{3+} composée d'un cycle TACN et de trois dérivés picoliniques [23]. Un autre complexe à base d'euporium décrit auparavant par la même équipe, utilise la même unité coordinante mais présente des fonctionnalisations différentes sur les dérivés picoliniques [24]. Ce système a été développé pour l'imagerie biphotonique et permet une excitation du complexe à une longueur d'onde plus basse en énergie (technique non détaillée dans ce manuscrit).

2. Chélates chromophoriques

Le plus simple des chromophores organiques chélatant est le picolinate. Les dérivés de l'acide dipicolinique (H_2dpa) (Figure I - 15) (dpa = acide 2,6-pyridinedicarboxylique) sont réputés pour sensibiliser les Ln^{3+} . Ce ligand tridentate permet la formation de complexe mononucléaire stable grâce à la présence de trois unités capables de coordonner neuf fois le lanthanide ($\text{Ln} : \text{dpa} = 1 : 3$). [20, 25,26,27,28]



Figure I - 15 : H_2dpa et un de ses dérivé

Les différents complexes formés à partir des dérivés H_2dpa ont montré des propriétés photophysiques intéressantes et une sensibilisation des lanthanides luminescents efficace.

D'autres ligands tels que des bipyridines (bipy) et terpyridine (terpy) sont étudiés [29]. Ces ligands bi et tridentate sont connus pour sensibiliser les lanthanides émettant dans le visible (Figure I - 16).

Lehn *et al.* ont synthétisé un ligand de type cryptate à base de trois bipyridine [30]. Ce ligand permet la formation d'un complexe stable et offre un bon transfert d'énergie capable de sensibiliser l'euprium. Un composé similaire à base de terbium (Lumi4®-Tb) a été développé dans le groupe de K. Raymond à Berkeley. Ils sont commercialisés chez Cisbio assays comme sondes luminescentes. Grâce à leurs temps de vie longs, ces complexes sont utilisés pour des applications en TR-FRET (Time-Resolved Förster Resonance Energy Transfer).

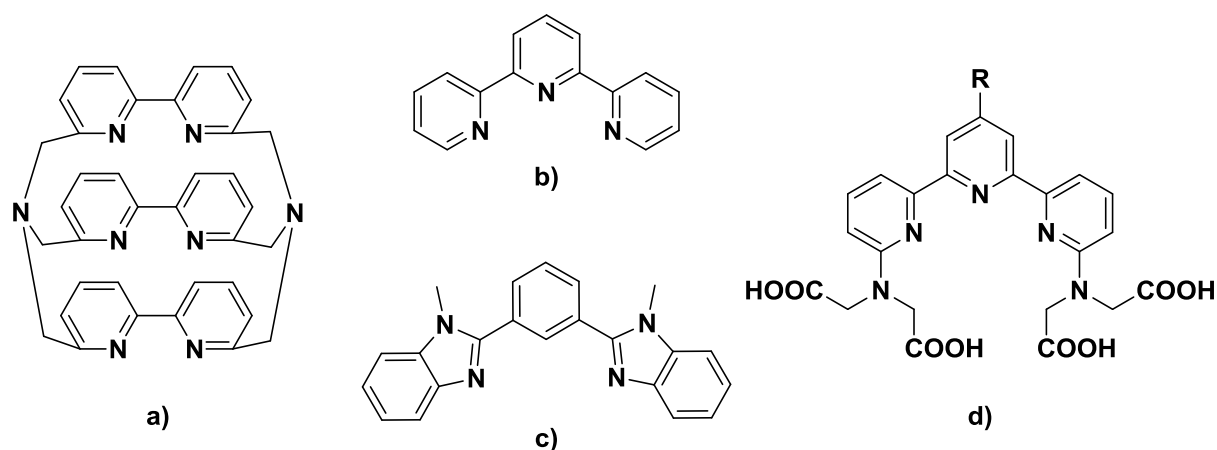


Figure I - 16 : a) Cryptate composé de bipyridine, b) terpyridine, c) dérivé benzimidazole et d) dérivé terpyridine

Bünzli et ses collaborateurs ont décrit des systèmes luminescents à base de dérivés terpyridines $[\text{Ln}(\text{terpy})_3]^{3+}$ efficaces [31]. Ils ont démontré que la substitution des terpyridines par des groupements électro donneurs (éthyle ou t-butyle) pouvait influencer le transfert inter système et améliorer les rendements quantiques des complexes. Ces systèmes ont par ailleurs une préférence pour les lanthanides plus lourds. L'extension de la pyridine terminale par un groupement benzimidazole change les propriétés de coordination et la géométrie de la structure, tout en conservant des propriétés de luminescence intéressantes [32].

V. *Systèmes polynucléaires*

Contrairement aux nombreux exemples de complexes mononucléaires, on retrouve peu de systèmes polymétalliques. Ces complexes polynucléaires contenant plusieurs lanthanides permettent d'élargir le domaine d'études et de proposer de nouveaux systèmes supramoléculaires avec des caractéristiques et propriétés que les structures mononucléaires n'ont pas.

Ce type de système permet, au sein d'une même molécule, d'augmenter le nombre de métaux et ainsi intensifier la luminescence de manière quasi proportionnelle. De plus, un effet coopératif peut avoir lieu au sein de ces systèmes. Celui-ci est dû à l'augmentation de la probabilité de transfert d'énergie entre les chromophores et les métaux. Combiner les différents lanthanides permet également d'exploiter la conversion d'énergie intramoléculaire, notamment entre les lanthanides.

Il existe différentes stratégies menant à des assemblages supramoléculaires. Quelques exemples seront décrits ci-dessous. Le contrôle de l'assemblage des systèmes polynucléaires est un défi majeur. Certaines études décrivent l'utilisation de macrocycles, comme pour les structures mononucléaires. Des systèmes autoassemblés polynucléaires à base de lanthanides grâce à des ligands prédisposés et des interactions non covalentes, sont largement décrits.

1. *Système à base de dendrimère*

De nombreux systèmes polymétalliques ont été développés durant les trente dernières années et les systèmes à base de dendrimères en font partie. Les premières synthèses de dendrimères ont été décrites dans les années 80 par Vöglte et Tomalia [33]. Depuis, les exemples de dendrimères ainsi que leurs applications dans divers domaines ne font que croître.

Un dendrimère est constitué de trois parties : un cœur central, des unités monomériques qui se greffent de façon répétitive au cœur central, puis, situé à la surface, un groupement terminal, en général fonctionnalisable. En fonction du nombre d'unités monomérique greffées, la « génération » du dendrimère augmente (Figure I - 17). L'augmentation de la taille du dendrimère entraîne une augmentation du nombre de branches, de fonctions périphériques et modifie aussi le nombre et la taille des cavités entre les branches, susceptibles d'encapsuler des petites molécules ou des métaux.

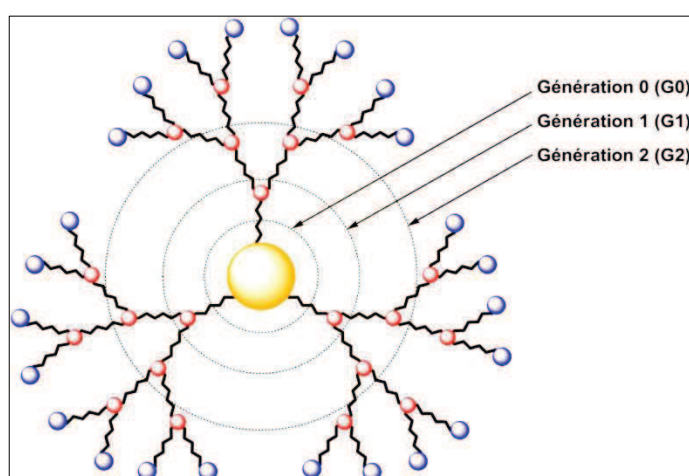


Figure I - 17 : Schéma représentatif d'un dendrimère

En 1994, Wiener *et al.* [34] proposent une nouvelle classe d'agents de contraste basés sur des dendrimères de type poly(amidoamine) fonctionnalisés par des groupements DTPA chélatant du Gd^{3+} , pour des applications en IRM.

Kawa et Fréchet ont décrit un dendrimère monométallique luminescent formé par auto assemblage de trois dendrons de type polybenzylether [35]. Les anions carboxylates situés à l'extrémité de chaque sous unités coordinent un lanthanide (Er^{3+} , Tb^{3+} , Eu^{3+}) situé au cœur du dendrimère formé (Figure I - 18a). Ils ont démontré que l'amélioration de la luminescence augmentait en fonction de la taille du dendrimère et donc de l'effet d'antenne. De plus, le lanthanide est mieux protégé des interactions avec le solvant.

En 2004, Petoud *et al* ont synthétisé un dendrimère de type PAMAM où les branches peuvent encapsuler des cations lanthanides. En effet, les groupements amide peuvent coordonner les lanthanides grâce aux atomes d'oxygène. La fonction amide terminale permet la fonctionnalisation de la dernière génération du dendrimère, par 32 chromophores de type 2,3-naphthalamide. (Figure I - 18b). Des études spectroscopiques ont montré la formation d'un complexe cinétiquement stable pouvant contenir jusqu'à 8 Ln^{3+} à l'intérieur des branches [36]. Grâce aux 32 chromophores et aux 8 cations europium coordonnés, le complexe $[\text{M}_8\text{L}_1]$ émet ainsi une intense luminescence. Ce type de structure est donc un bon candidat pour des objets polymétalliques luminescents.

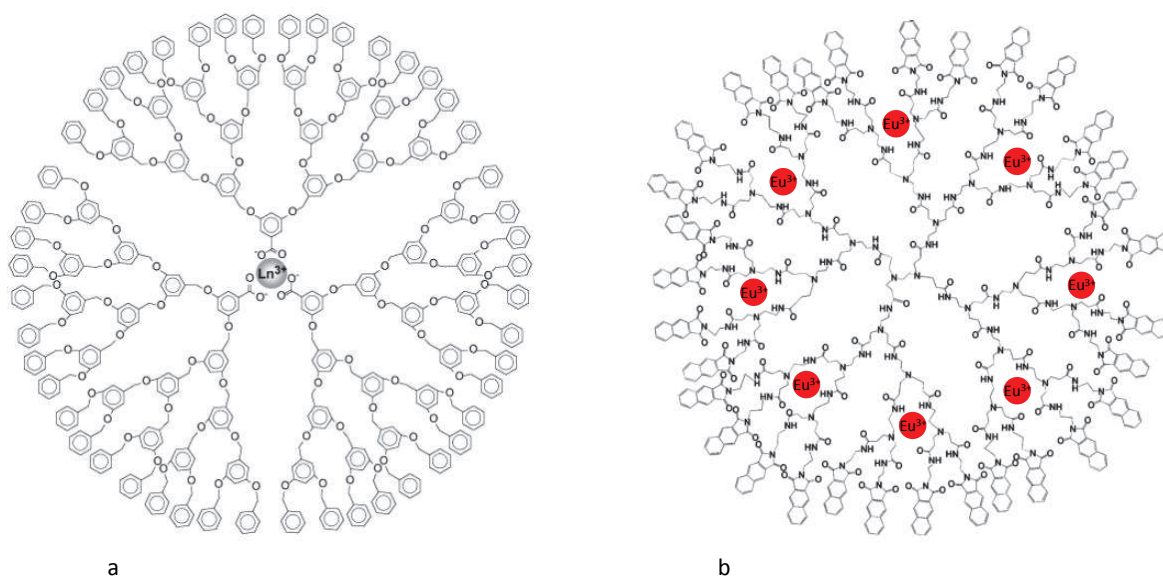


Figure I - 18 : Exemples de dendrimères incluant des lanthanides

2. Macrocycles

Afin de former des systèmes polynucléaires, il est important de prendre en compte la taille du récepteur/unité coordinante. Ainsi, il sera possible de chélater plusieurs lanthanides.

Voici quelques exemples de complexes bimétallique à base de Ln^{3+} obtenus avec les ligands suivants (Figure I - 19) : $[\text{Ln}_2(\text{La-2H})(\text{NO}_3)_4]$ [37,38], $[\text{La}_2(\text{Lb-2H})(\text{OAc})_4]$ [39], $[\text{Gd}_2(\text{Lc-6H})(\text{H}_2\text{O})_2]$ [40].

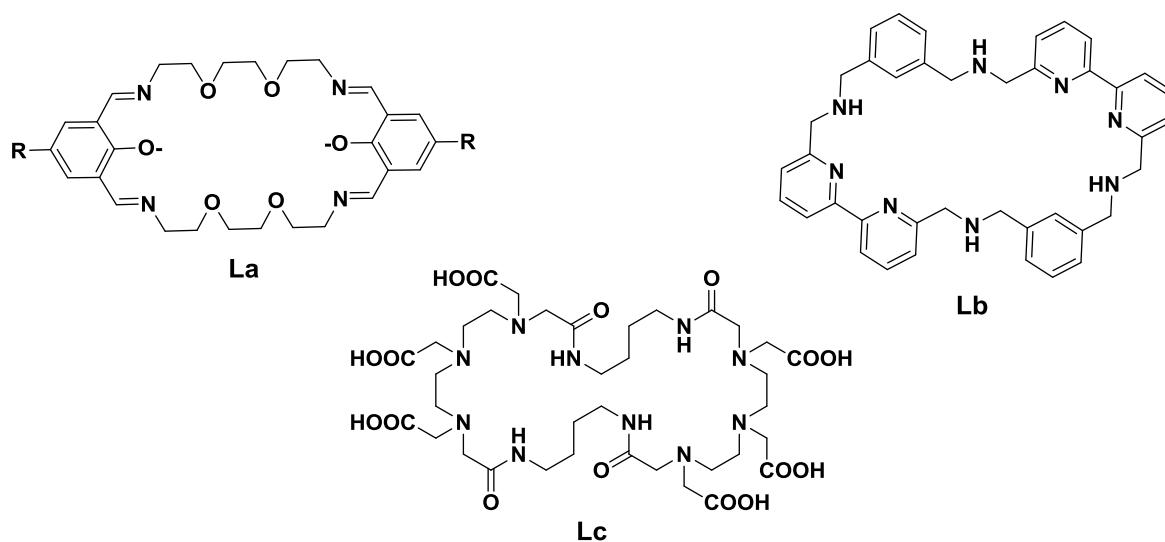


Figure I - 19 : Macrocycles formant des complexes bimétalliques

Grâce à l'architecture de ces ligands, la distance entre les lanthanides est contrôlable. Ces complexes sont stables en solution comme à l'état solide, il n'y a pas de changement de conformation observé. Malgré un contrôle de la distance intermétallique grâce à la taille des ligands, il est difficile d'inclure différents lanthanides dans la cavité. Afin d'obtenir des complexes de plus grande nucléarité, la dissymétrisation des ligands pourrait être une solution. Mais cette approche devient un vrai challenge pour les chimistes organiciens.

Une alternative à cette stratégie de complexes hétéropolymétalliques est la combinaison de plusieurs macrocycles assemblés de manière covalente.

Par exemple, au début des années 2000, Faulkner *et al.* ont décrit le premier système (Figure I - 20) où la sensibilisation du lanthanide permet l'excitation d'un autre lanthanide capable d'émettre dans le proche infrarouge [41]. Dans ce complexe, deux unités DO3A sont attachées à un bras DTPA. Le DO3A est un dérivé du DOTA déjà connu pour être un chélatant stable des lanthanides. Le DTPA est un chélatant qui, associé par exemple au radio-isotope ^{99m}Tc , est utilisé en médecine nucléaire pour l'imagerie des reins. Ces chélatants permettent de coordonner spécifiquement Yb^{3+} et le Tb^{3+} . Les études sur ce complexe hétéropolymétallique ont démontré un transfert d'énergie entre les métaux. L'excitation du complexe dans le spectre d'absorption du Tb^{3+} permet de collecter la luminescence de Yb^{3+} dans le proche infrarouge.

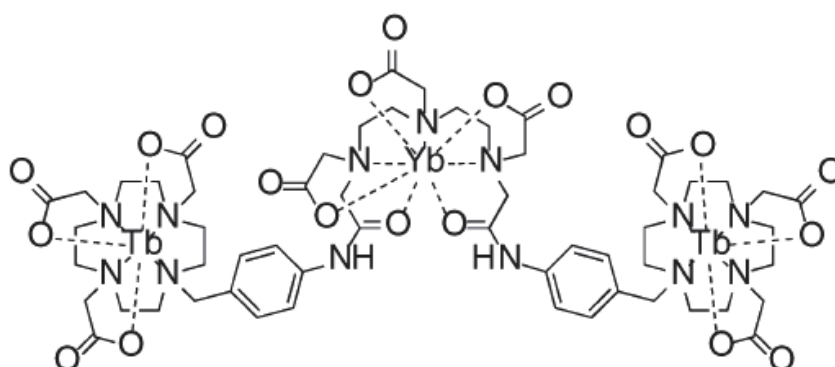


Figure I - 20 : Exemple de système polynucléaires à base de récepteurs macrocycliques [41]

3. Autoassemblage

a) Hélicates

Piguet et Bünzli sont les pionniers dans le développement de systèmes multimétalliques hélicoïdaux luminescents, basés dans un premier temps sur des dérivés bis(benzimidazole)pyridine [42]. Ces vingt dernières années, de multiples analogues ont vu le jour afin d'optimiser des applications biologiques ou bien, tout simplement, de mieux comprendre les structures auto-assemblées. Les dérivés bis(benzimidazole)pyridine ont tout d'abord été étudiés avec du Co(II) pour former des complexes hélicoïdaux bimétalliques. Ensuite, ces systèmes ont été développés afin d'y introduire des cations lanthanides.

La première structure cristallographique binucléaire autoassemblée à base de lanthanides a été décrite au début des années 1990 (Figure I - 21 a)) [43,44]. Les études sur les mécanismes d'autoassemblages ont été réalisées au début des années 2000 confirmant la structure de l'hélicate triple brin bimétallique obtenue précédemment.

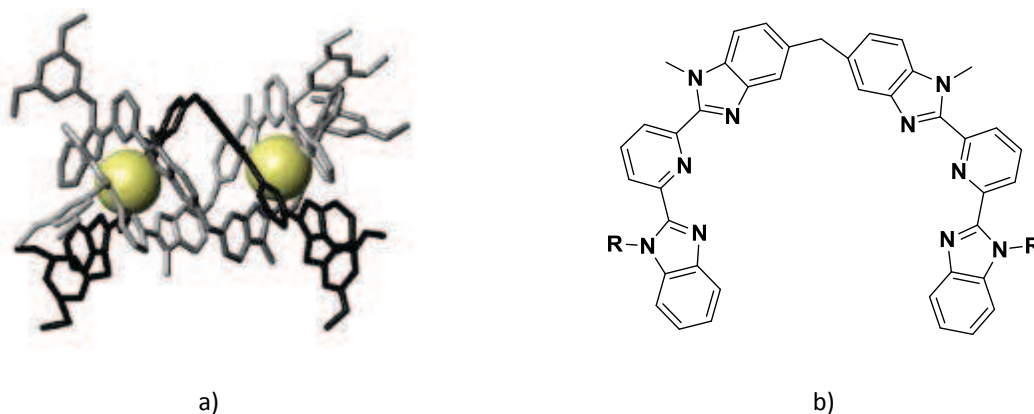


Figure I - 21 : a) Complexe de type $[Eu_2L_3]^{6+}$ [44] ; b) dérivé benzimidazole

Les structures hélicoïdales évoluent au milieu des années 90, quand Piguet et coll modifient les dérivés benzimidazole (Figure I - 21 b)) longuement étudiés auparavant par des dérivés carboxamide. En effet, l'introduction de ces nouvelles unités chélatantes (Figure I - 22) permettent la formation de manière sélective de nouveaux composés multimétalliques à base de lanthanides et de métaux d [45].

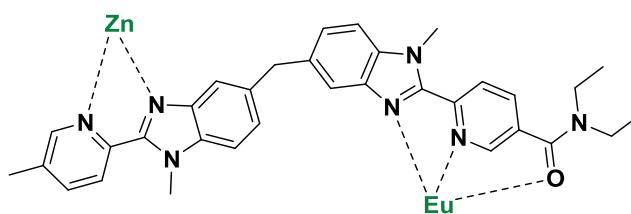


Figure I - 22 : Ligand formant la première structure bimétallique d-f [45]

Le design du ligand est une étape cruciale pour la complexation. En effet, celui-ci peut changer les propriétés de complexation et d'autoassemblage. Ainsi, il est possible d'induire une discrimination sélective des métaux. C'est le cas d'un ligand asymétrique, composé d'une partie benzimidazole-pyridine-carboxamide susceptible de chélater des lanthanides de petite taille et d'une autre partie bis(benzimidazole)pyridine chélatant les lanthanides de taille plus grande. Le complexe formé est à base de La^{3+} et d' Eu^{3+} [46].

En synthétisant des brins plus longs avec plusieurs sites de coordination, on peut augmenter le nombre de métaux lors de la complexation. Différentes hélicates de ce type ont été développées, notamment un complexe tétranucléaire hélicoïdal hétérométallique composé de trois brins comportant quatre unités de coordination (Figure I - 23) [47,48].

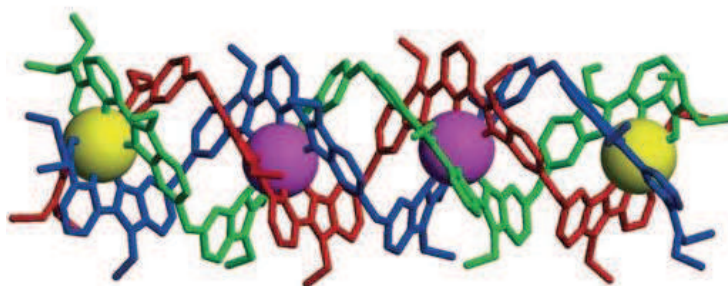


Figure I - 23 : Hélicate tétranucléaire composée de lanthanides [48]

Il est aussi répertorié dans la littérature divers exemples d'hélicates triple brin multifonctionnelles hétéropolynucleaires tels que des systèmes hétérotrimétalliques à base de métaux d-f-d [49] ou bien d-f-f [50] mettant en avant les spécificités de sélection des ligands (Figure I - 24) vis-à-vis des différents métaux.

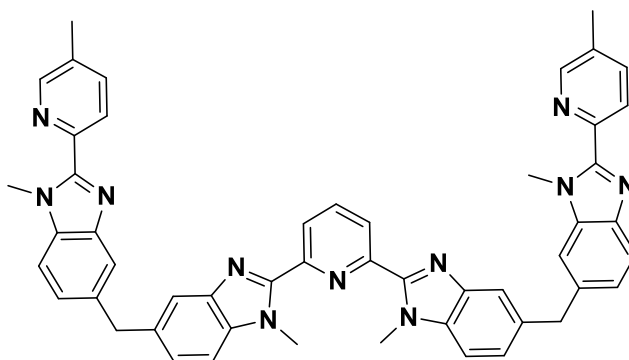


Figure I - 24 : Ligand X

En modifiant les métaux chélatés par le ligand X ci-dessus (Figure I - 24), il a été démontré des changements de propriétés ainsi que du mécanisme de sensibilisation. En effet, le groupe de Piguet a utilisé des cations chrome(III) et de l'erbium, afin d'étudier la conversion haute ou « up conversion », technique de sensibilisation multiphotonique. Ce complexe absorbe à basse énergie, dans le proche infrarouge *via* les cations chrome (750 nm) et émet dans le visible, notamment dans le vert (520 nm), grâce à l'erbium [51].

Piguet et Bünzli ont également développé les premières hélicates bimétalliques à base de Ln^{3+} résistantes à l'eau [52]. En modifiant le ligand par l'addition de groupements carboxylates, il a été possible de former une hélicate triple brin binucléaire avec la totalité de la série de lanthanides [53]. De plus, le complexe formé est stable dans l'eau pour un pH compris entre 4 et 13. Ce type de complexes pourrait être candidat pour des applications biologiques grâce à leur stabilité dans l'eau.

Les complexes précédemment décrits comportent des arrangements des métaux de manière linéaire. Depuis les dix dernières années, de nouvelles structures polynucléaires en trois dimensions ont été décrites dans la littérature.

b) Systèmes tétranucléaires

En 2008, Hamacek et coll. ont décrit la première structure tétraédrique [54] contenant des Ln^{3+} . Pour former ce complexe, il a été proposé un ligand avec une unité chélatante tridentate de type diamido pyridine, ainsi qu'un point d'ancrage court de type aliphatique. Les études ont montré un auto assemblage de la structure tridimensionnelle tétraédrique $[\text{Ln}_4\text{L}_4]^{12+}$ avec des lanthanides de moyennes et petites tailles ($\text{Ln} = \text{Eu}^{3+}$, Tb^{3+} et Lu^{3+}).

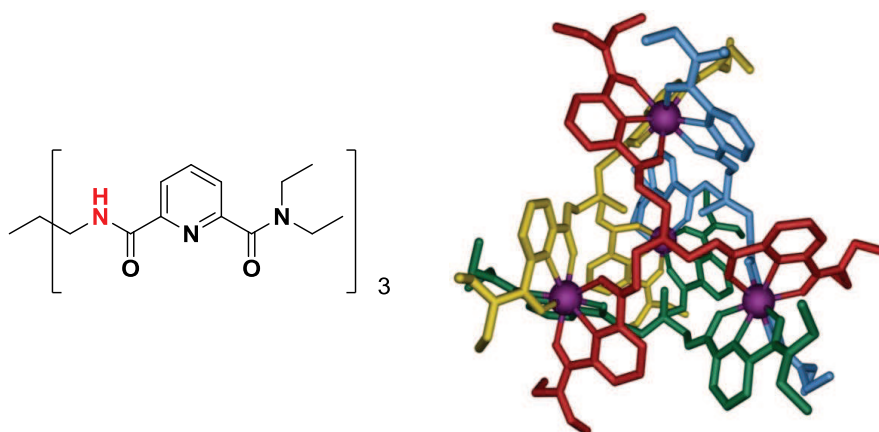


Figure I - 25 : Unité chélatante et première structure tétraédrique 3D [54]

Dans ce système, les quatre lanthanides se situent aux extrémités de la structure pyramidale. Chaque métal est coordonné trois fois par trois ligands distincts, représentés en différentes couleurs, sur la Figure I - 25, pour une meilleure visibilité. De plus, chaque ligand occupe une face du tétraèdre. La plateforme d'ancrage étant petite et flexible, la formation d'une cavité dans la structure tétraédrique n'est pas favorisée.

En remplaçant l'unité NEt_2 au bout de l'unité coordinante, par une fonction méthoxy, on observe cette fois, la formation de complexes tétranucléaires avec des lanthanides plus lourds (Tb, Er, Lu) [55].

Il a été démontré une augmentation de la stabilité du complexe grâce à une modification mineure du ligand. En effet, la fonction amide de l'ancre a été remplacée par un groupement ester (Figure I - 26) [56].

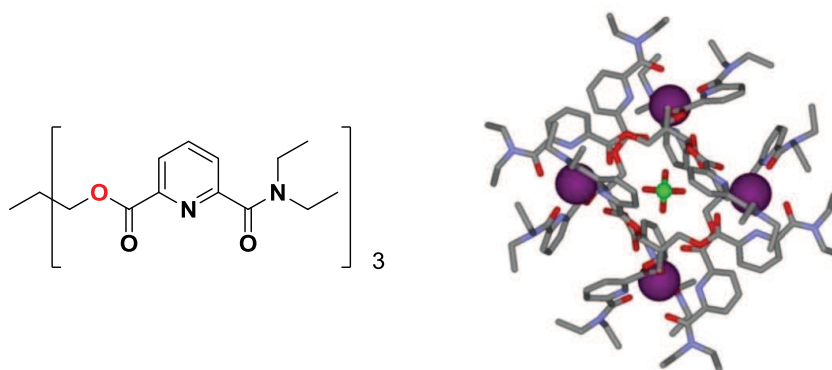


Figure I - 26 : Unité chélatante et complexe cage [56]

La modification du ligand entraîne la formation d'un complexe de type cage. La caractérisation par RX démontre la présence d'une cavité contenant un anion perchlorate à l'intérieur du complexe (Figure I - 26). L'encapsulation de cet anion n'avait pas été observée dans les cas des complexes précédents. Malgré le changement de structure, l'architecture tétranucléaire reste quasiment inchangée. Chaque ligand coordine trois fois chaque métal et occupe les faces du tétraèdre.

L'anion perchlorate peut être échangé par un anion de taille similaire qui ne coordonne pas le lanthanide, comme par exemple BF_4^- ou I^- . Une fois à l'intérieur de la cavité, le nouveau complexe est observable en $^1\text{H RMN}$, révélant une nouvelle série de signaux.

D'autres fonctionnalisations du ligand ont été étudiées, afin de modifier les propriétés du complexe. Il a été montré que l'utilisation d'une ancre rigide aromatique de type triptycène contribuait aussi à l'auto assemblage d'un complexe tétraédrique [57]. En effet, la rigidité et la taille du triptycène permet d'agrandir la cavité interne de la structure tétranucléaire et également la possibilité d'y avoir un invité (ClO_4^- , BF_4^-). L'insertion de dérivés aromatiques permet le déplacement de la longueur d'onde d'excitation du complexe vers de plus basses énergies.

D'autres cages tétraédriques, formées à partir de cérium ont été développées par Liu *et al.* pour la détection de saccharides (Figure I - 27) [58]. L'utilisation de ligands bis-tridentates coordonnant le métal (Ce^{3+}) permet la formation de tétraèdres pyramidaux où les ligands se situent sur les arêtes. Il est démontré que l'interaction et l'augmentation de la concentration avec les différents sucres étudiés entraîne une évolution de la luminescence du cérium (525 nm). Par extension du ligand, l'ajustement de la taille de la cavité est possible et permet une sélection de substrats plus volumineux. Il y a donc une reconnaissance sélective des sucres en fonction de leur taille.

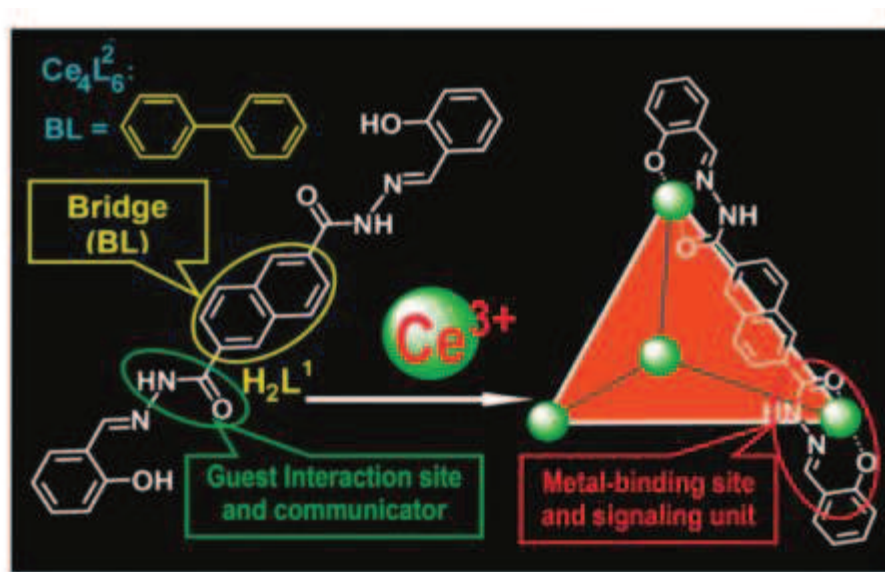


Figure I - 27 : Cage tétraédrique pour la reconnaissance des sucres [58]

En plus des complexes tridimensionnels tétraédriques, il existe des systèmes bidimensionnels tétraonaux.

Tout récemment, Tang et ses collaborateurs ont proposé un système supramoléculaire de type 4f-4f et le premier de type 4f-3d en forme de grille [59].

Le ligand de type dihydrazone comporte trois unités chélatantes. Les deux poches extérieures du ligand (O-N-N-O) permettent la coordination d'un métal 4f (dans cet exemple : Dy^{3+}), la poche plus petite (N-N-N) au centre quant à elle, coordine préférentiellement les cations 3d (dans cet exemple : Cu^{2+}) (Figure I - 28).

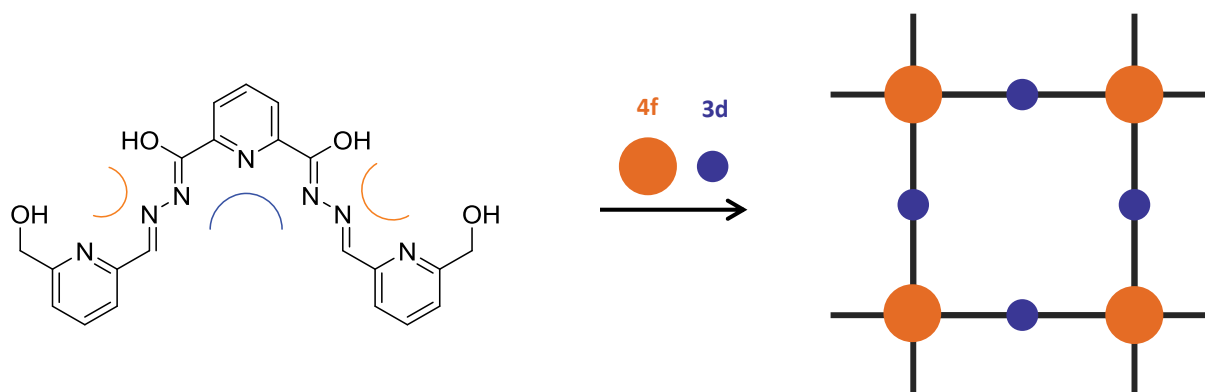


Figure I - 28 : Ligand dérivé de l'hydrazone et schéma de complexation [59]

Les cristaux obtenus montrent une légère distorsion oblique des ligands par rapport au plan due à la coordination d'une molécule d'eau supplémentaire sur chaque lanthanide.

Il existe peu de systèmes tétranucléaires circulaires. Ronson *et al.* ont démontré qu'avec un même ligand, il était possible d'obtenir différentes structures en fonction du rapport stœchiométrique employé [60]. Ainsi, en mélangeant deux cations néodyme pour trois ligands, la formation du complexe binucléaire est favorisée, alors que pour un mélange stœchiométrique 1:1, la formation d'un complexe tétranucléaire est observée. Les quatre lanthanides se situent dans les coins du carré distordu. Chaque lanthanide est nona-coordiné, par deux ligands tridentates et trois molécules de solvant monodentates (eau ou acétonitrile). Contrairement, aux complexes décrits par Tang, celui-ci est considéré comme une hélicate circulaire car les ligands enveloppent les métaux de manière hélicoïdale (Figure I - 29).

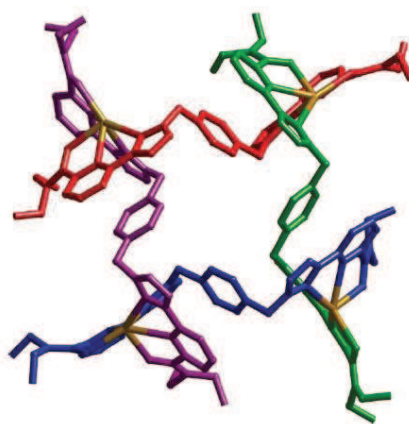


Figure I - 29 : Complexe tétranucléaire en hélice circulaire [60]

c) Systèmes pentanucléaires

La première structure pentanucléaire auto assemblée à base de lanthanides a été décrite en 2011 [61] par le groupe d'Hamacek.

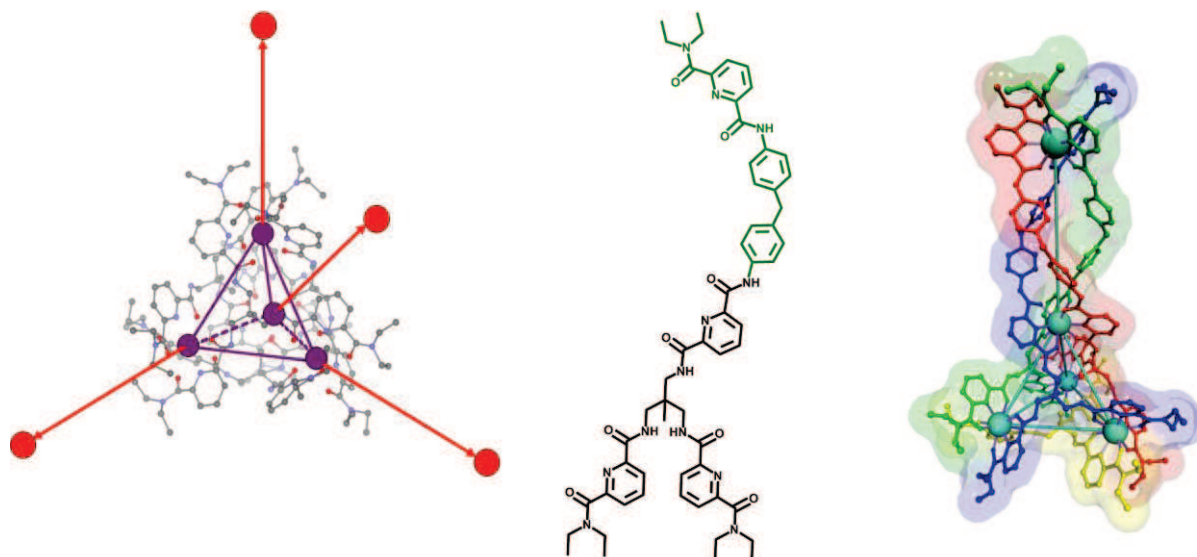


Figure I - 30 : Représentation schématique de l'extension de la structure, ligand X et structure du complexe pentanucléaire

Le système pentanucléaire est obtenu par extension d'un site de coordination sur le ligand (en vert sur la Figure I - 30, milieu). Le complexe se forme grâce à un premier ligand tripodal symétrique comprenant trois unités tridentées (représenté en jaune sur la figure de droite) ainsi que de trois ligands asymétriques composé de quatre unités tridentates (en rouge, vert et bleu). Le premier ligand tridentate permet la formation de la base tétraédrique du complexe. L'extension des bras forme les faces de la structure pyramidale. Les trois lanthanides constituant la base sont coordonnés par le ligand tridentate et par les trois extrémités du ligand asymétrique. Les lanthanides situés à l'extrémité du tétraèdre ainsi que celui à la pointe de la structure, ne sont coordonnés que par les ligands asymétriques.

d) Système hexanucléaires

Au début des années 2000, le groupe de Marinella Mazzanti a proposé une roue octaédrique à base d'euprium [62] formée par des ligands asymétriques tétradentates de type terpyridine carboxylate (Figure I - 31). Cette structure homonucléaire est formée par six unités de type EuL_2 connectées entre elles par six ponts carboxylates. Chaque Eu^{3+} , à

l'extérieur de l'anneau, est nona coordiné par six azote et deux oxygène provenant de deux unités chélatantes entourant le métal ainsi que d'un oxygène provenant d'une unité EuL_2 adjacente. Le septième cation métallique est coordonné par six oxygène provenant des carboxylates non engagés dans les ponts de l'anneau. Ce complexe polymétallique est de symétrie S_6 . On détecte deux environnements de coordination différents pour les europium en fonction de leur position à l'extérieur de l'anneau ou à l'intérieur.

Quelques années plus tard, est décrit l'assemblage d'une roue hétéropolymétallique contenant deux lanthanides différents [63] en conservant le même ligand que décrit précédemment. Ce dernier est un complexe heptamétallique composé de six cations europium et d'un cation lutécium au cœur de la structure. L'assemblage sélectif de cette roue moléculaire $[\text{Lu}(\text{EuL})_6](\text{OTf})_9$ est contrôlé par la taille des cations (Figure I - 31). Dans un premier temps, le complexe hexanucléaire d'euprium est formé puis s'en suit une inclusion d'un second cation lanthanide plus petit donc plus acide afin d'obtenir le complexe hétérométallique.

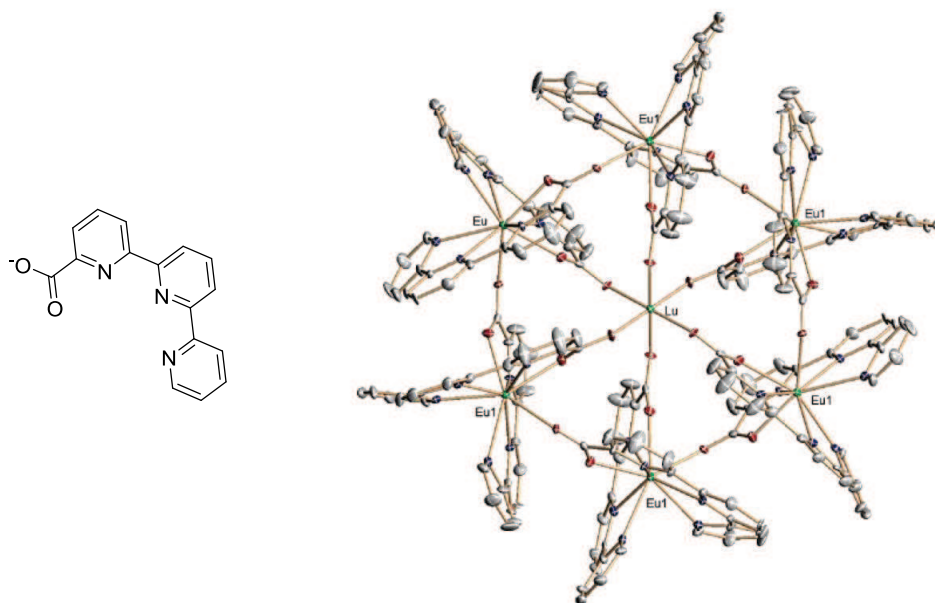


Figure I - 31 : Ligand terpyridine carboxylate. Vue ORTEP du complexe $[\text{Lu}(\text{EuL})_6](\text{OTf})_9$ [63]

e) Systèmes octanucléaires

Grâce à l'extension de ligands précédemment décrits, un tout nouveau système auto assemblé a été développé par l'équipe d'Hamacek. Cette structure est un complexe octanucléaire (Figure I - 32) à base d'euporium [64]. Le complexe $[\text{Eu}_8\text{L}_4]^{24+}$ possède une symétrie tétraédrique.

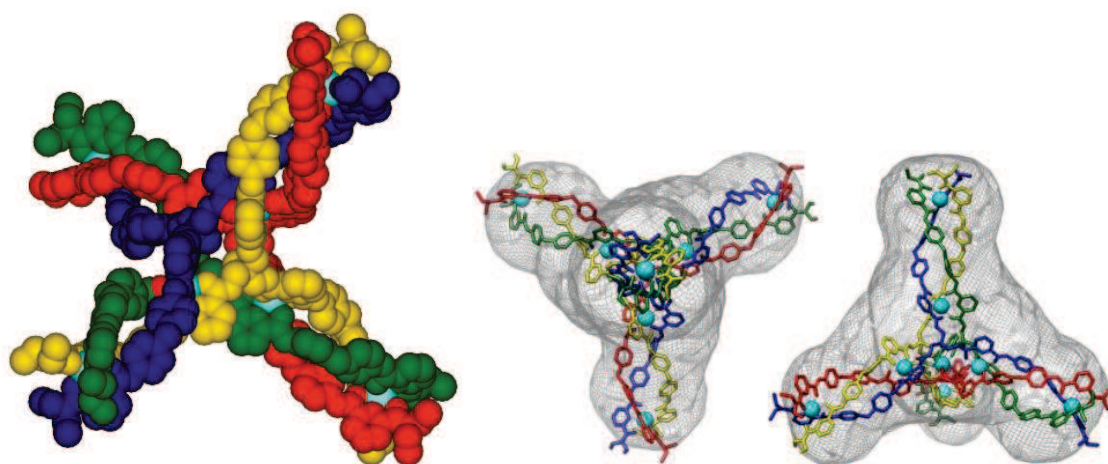


Figure I - 32 : Modèle moléculaire du complexe octaédrique et SAXS [64]

Les quatre ligands avec six unités coordinantes sont représentés de différentes couleurs pour un meilleur visuel, et les cations euporium sont représentés en bleu. Il est montré que les huit euporium sont coordonnés par trois ligands différents à chaque fois. Chaque cation est nona coordonné par les unités dicarbonylpyridine. Les sous-hélices dinucléaires (quatre extensions) sont localisées sur les quatre axes C_3 . Cet arrangement hélicoïdal dans l'espace est unique en son genre.

Un autre système octanucléaire avait été décrit auparavant, par le groupe de Raymond [65]. Le ligand tripodal et polydenté avait conduit à l'auto assemblage d'un système tri dimensionnel de type octamétallique (Figure I - 33). Contrairement à la structure décrite par Hamacek, ce système est un assemblage de huit sous unités complexées.

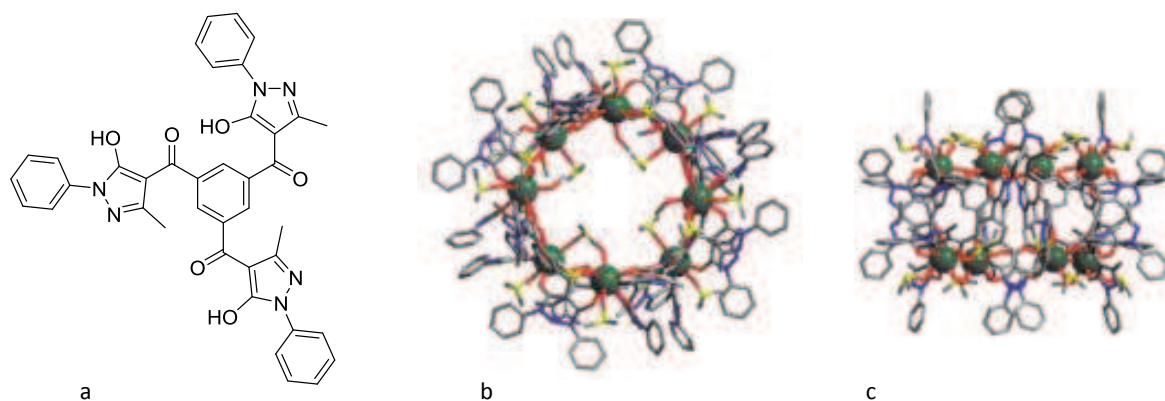


Figure I - 33 : a) Ligand tripodal. b) Complexe vue du dessus. c) Complexe vue de côté [65]

VI. Systèmes polynucléaires pour applications biologiques

1. Hélicates

En 2007, Vandevyver *et al* proposent un système hélicoïdal à trois brins soluble dans l'eau. Ce complexe d'euprémium bimétallique a montré avec succès une activité comme agent d'imagerie dans des cellules Hela. Le complexe s'est avéré non toxique et a montré de manière claire une localisation dans le cytoplasme [66] (Figure I - 34). Le ligand utilisé comporte deux sites de coordination tridentate, à base de dérivé picolinique et benzimidazole. Des fonctions pégylées ont été couplées au ligand afin d'améliorer la solubilité de ce dernier. De plus les esters en bout de chaîne ont été hydrolysés afin d'obtenir un ligand soluble dans l'eau. Dans cet exemple, les cellules ont été excitées à des longueurs d'onde de 325 nm et 405 nm.

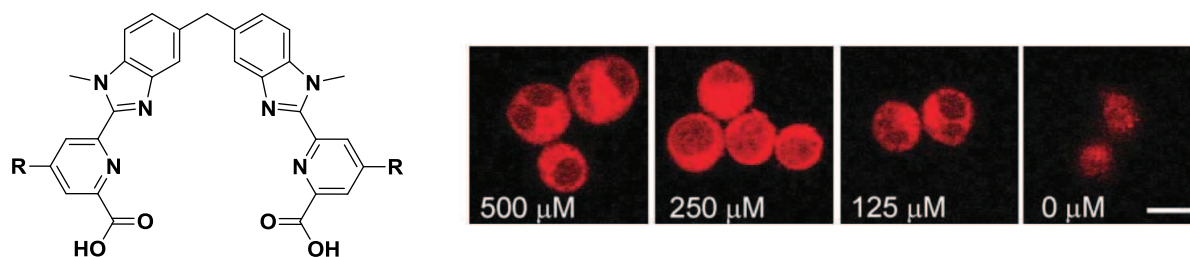


Figure I - 34 : Ligand soluble dans l'eau. Images de cellules incubées avec des concentrations différentes de ligand [66]

Tout récemment, Faulkner et al. ont décrit une hélicate asymétrique métallique ayant une activité sélective contre des cellules cancéreuses [67]. Ce système n'est pas composé de lanthanides. Cependant, cet exemple est proposé afin de montrer l'utilisation des hélicates pour des applications biologiques. Les « triplex métallo-hélices » décrites sont constituées de trois unités coordinantes, et sont solubles dans l'eau en présence de Fe(II). L'autoassemblage des différentes unités offre un panel de 16 triplex. Certains d'entre eux miment une activité peptidique et ont montré une activité non négligeable sur des cellules cancéreuses.

2. Système bimodal

Faulkner *et al* ont synthétisé un système bimétallique pour des applications bimodales [68]. Les systèmes moléculaires bimodaux contiennent deux centres fonctionnels, au sein de la même molécule, qui permettent d'exploiter deux techniques d'imagerie différentes. Le système proposé comporte un chromophore luminescent à base de rhénium et un chélatant de lanthanide. (Figure I - 35)

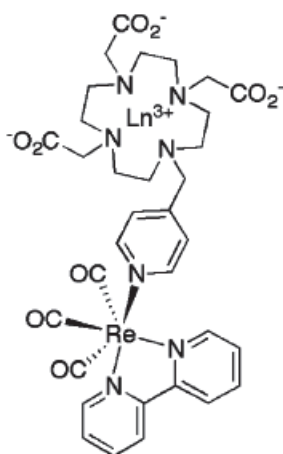


Figure I - 35 : Système bimodale [68]

Le complexe composé d'un métal de transition sensibilise le lanthanide. Il est démontré une émission provenant du lanthanide pour un cation ytterbium. En revanche, l'utilisation d'un cation europium ne permet pas sa sensibilisation. En effet, des molécules d'eau dans la sphère de coordination désactivent la luminescence dans ce cas. Ainsi, il est envisagé d'utiliser ce système pour des applications en IRM avec la présence du gadolinium.

3. Système multimétallique

Un système dendritique à base de complexe de Gd^{3+} , le Gadomer 17 (Figure I - 36), a été développé et étudié pour la visualisation des systèmes vasculaires par études IRM.

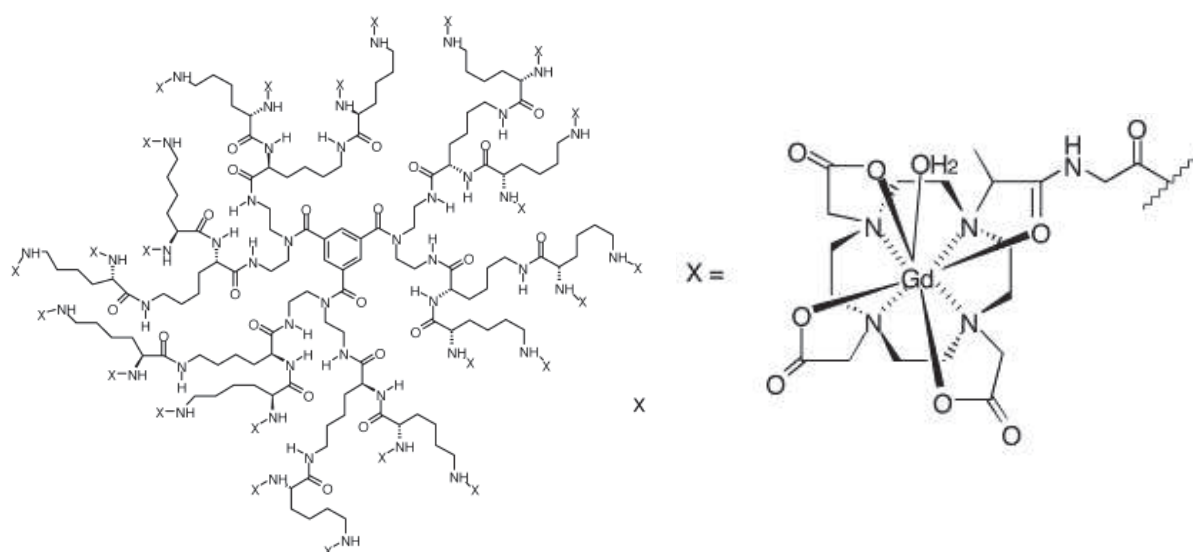


Figure I - 36 : Gadomer 17 [69]

Cette structure est composée d'un cœur central de type trimesoyl triamide sur lequel dix-huit lysines sont attachées. Vingt-quatre complexes Gd(DOTA)-monoamide sont greffés à la surface du dendrimère [69]. L'avantage de ce système est le nombre de complexes de Gd^{3+} à la surface, ce qui favorisera une augmentation du signal. De plus, la taille de la structure permet une rotation moins rapide et donc, une meilleure relaxivité. Les molécules d'eau ont le temps de s'échanger avec celles du milieu. Toutefois, la distance réduite entre les complexes de Gd^{3+} diminue les échanges possibles. Le signal n'est donc pas proportionnel au nombre de complexes présents.

En 2014, un système polymétallique à base de samarium luminescent et de dendrimère poly(amidoamine) [70], capable d'émettre à la fois dans le visible et dans le proche infrarouge a été décrit. Des études d'imagerie biologique sur des cellules ont été menées avec succès montrant l'émission du complexe de samarium formé, dans le visible mais aussi en proche infrarouge sous une excitation à 377 nm (Figure I - 37).

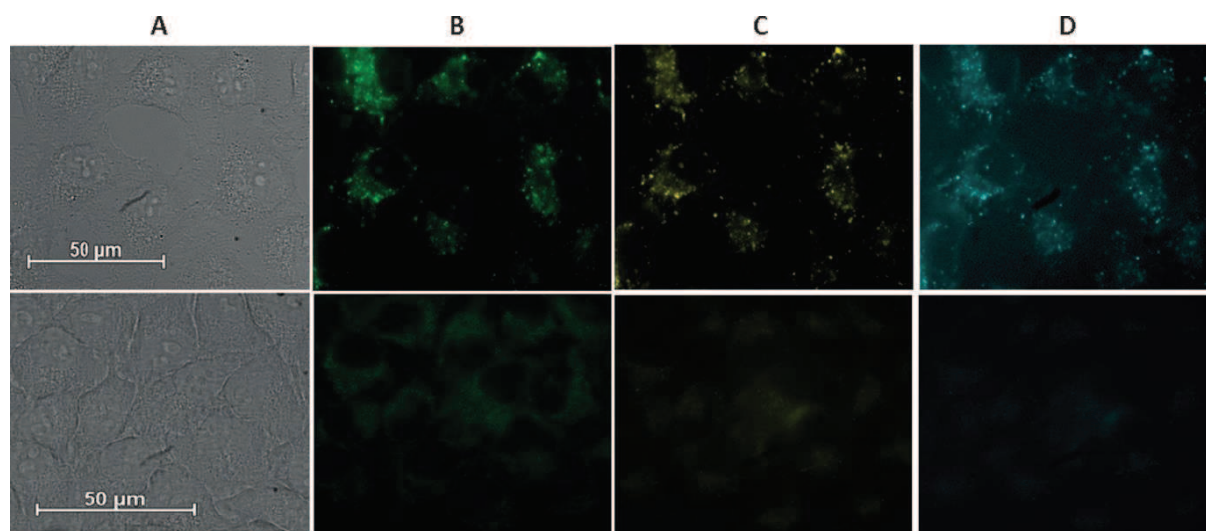


Figure I - 37 : Microscopie d'épifluorescence de cellules HeLa. Haut : après incubation avec le complexe de samarium, Bas : cellules non traitées. A) transmission, B) émission centrée sur le dendrimère, C) émission du samarium dans le visible, D) émission du samarium dans le proche infrarouge [70]

VII. Sondes pour la thérapie photo dynamique (PDT)

La PDT est une technique médicale très étudiée pour le traitement de cancers.

C'est au début des années 1900, que Raab et Von Tappeiner [71] ont employé le terme « réaction photodynamique » et l'ont utilisé comme thérapie cancéreuse chez des patients ayant un cancer de la peau. On note cependant, une réelle envolée à partir de 1970, grâce à l'équipe de Dougherty [72] et la découverte de nouvelles substances photoactivables. Depuis la PDT est développée comme thérapie anticancéreuse.

1. Principe

Le principe de la PDT implique l'activation d'un photosensibilisateur (PS) localisé préférentiellement dans les cellules cancéreuses. Sous cette activation lumineuse à une longueur d'onde spécifique et en présence d'oxygène, le PS génère des espèces réactives de l'oxygène qui vont produire des dommages photo-oxydatifs sur les cellules et tissus cancéreux.

Le traitement par thérapie photodynamique se fait en deux étapes (Figure I - 38). Dans un premier temps le PS est administré de manière systémique. Il y a un temps de latence avant l'irradiation, afin d'obtenir une accumulation préférentielle du PS dans les cellules tumorales. Puis, la zone englobant la tumeur est exposée à une lumière de longueur d'onde d'absorption spécifique du PS. La localisation du PS dans la tumeur permet sa destruction sélective en préservant au maximum les tissus sains.

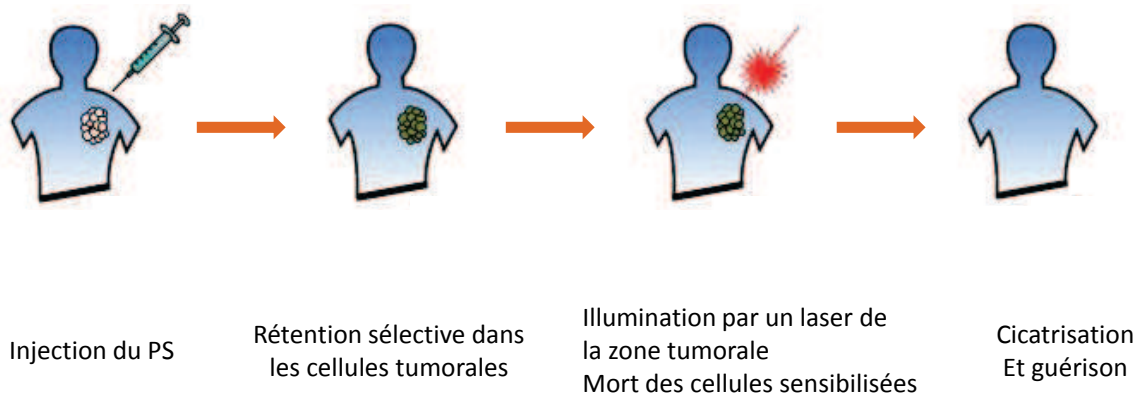


Figure I - 38 : Schéma représentatif des étapes de traitements

La lumière utilisée étant peu pénétrante, le traitement par PDT est surtout utilisé pour les cas de cancers facilement accessibles, comme par exemple pour les cancers de la peau ou des organes creux accessibles par endoscopie. Pour le moment cette technique est utilisée afin de traiter des cancers en surface à un stade précoce. Contrairement à la radiothérapie, cette technique utilise un rayonnement plus faible en énergie et non mutagène. De plus, peu d'effets secondaires majeurs ont été détectés et ce qui est donc un atout pour le confort des patients.

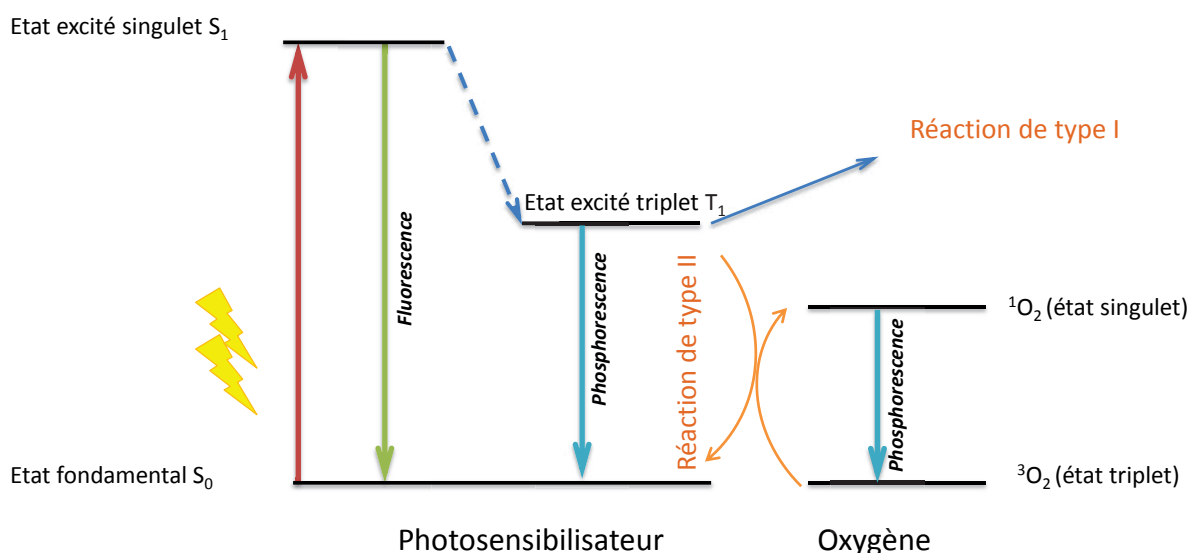


Figure I - 39 : Diagramme de Jablonski simplifié expliquant la PDT

Le principe photophysique de la PDT est illustré par le schéma ci-dessus (Figure I - 39). Une fois le PS administré au patient, celui-ci sera exposé à de la lumière. Le PS va donc être photoactivé. Le PS va accumuler de l'énergie et passer d'un état au repos S_0 à son état excité S_1 . Cet état étant instable, il va passer à un état intermédiaire de plus longue durée de vie dit «triplet» (T_1) par passage inter-système. A l'état triplet, le PS est très réactif et intervient dans deux types de réaction photochimique. La réaction type I, implique une interaction directe du PS avec les différents substrats biologiques de l'environnement. Cette réaction génère la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des radicaux libres comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'anion superoxyde (O_2^-) et le radical hydroxyle ($\cdot OH$), reconnus comme des oxydants d'une grande variété de biomolécules.

La seconde réaction photochimique, appelée réaction de type II, met en jeu l'oxygène moléculaire (3O_2) et le PS à son état triplet pour former une espèce particulièrement réactive de l'oxygène, l'oxygène singulet (1O_2). L'oxygène singulet réagit avec différents substrats biologiques provoquant des dommages oxydatifs conduisant à la mort cellulaire.

La réaction de type II est majoritaire avec les PS actuellement utilisés en PDT.

2. Photosensibilisateurs

Il existe différents types de PS utilisés en PDT qui peuvent être répertoriés en deux catégories : les PS à cœur non tétrapyrrolique tel que l'hypéricine (Figure I - 40 issue du millepertuis [73]) et les PS à cœur tétrapyrrolique qui peuvent se scinder en trois classes :

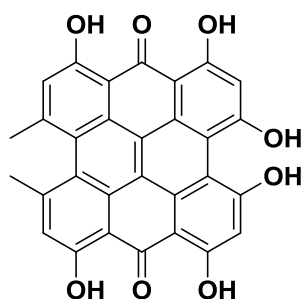


Figure I - 40 : Hypéricine

-- première génération : les molécules d'origine naturelle. Le Photofrin® (Figure I - 41), dérivé de l'hémoglobine du sang, est composé d'oligomères contenant jusqu'à 8 porphyrines et unis par des liaisons esters et éthers. Ce PS a été l'un des premiers utilisés.

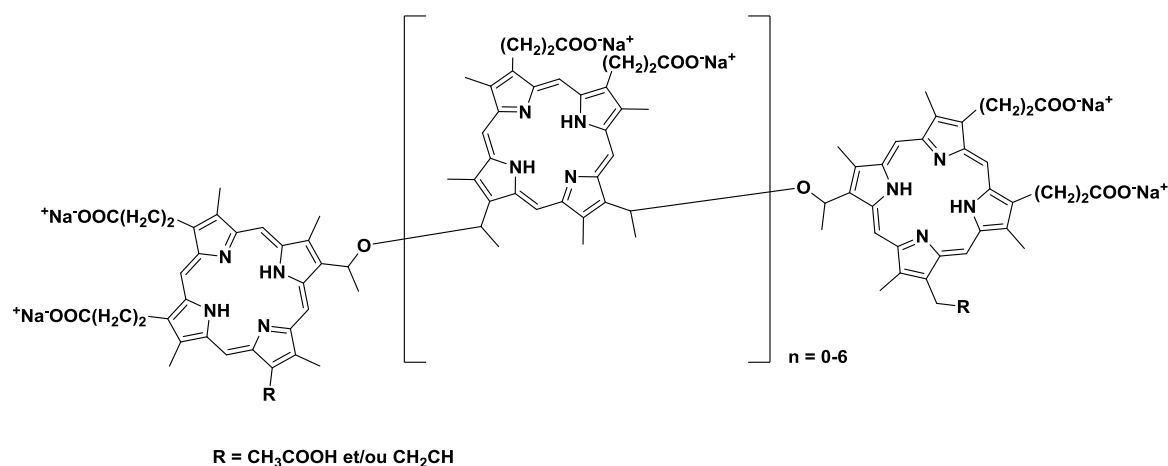


Figure I - 41 : Photofrin®

Toutefois, la faible absorption de la lumière rouge par le Photofrin® et une faible pénétration de la lumière bleue dans les tissus, ainsi que d'autres problèmes rencontrés ont mené à des essais pour obtenir un PS « idéal » [74].

Caractéristiques du PS idéal :

- Substance facile à synthétiser
- Bonne sélectivité tumorale
- Elimination rapide
- Rendement quantique en oxygène singulet élevé
- Forte absorption entre 620 et 800 nm (fenêtre thérapeutique)
- Solubilité en milieu aqueux pour faciliter l'administration systémique
-

En prenant compte de ces paramètres, des PS dits de deuxième ou troisième génération ont vu le jour.

-- deuxième génération : les molécules de synthèse. Ces molécules sont des dérivés de chlorines, phtalocyanines et bactériochlorines, ayant une meilleure absorption dans le rouge et une meilleure élimination de l'organisme que le Photofrin®. Le Foscan® par exemple possède une meilleure activité que son analogue porphyrinique et a été mis sur le marché courant 2002 dans plusieurs pays pour les cancers du cou et de la tête. Le Visudyne® est utilisé pour une application non tumorale telle que le traitement de DMLA (Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age) (Figure I - 42).

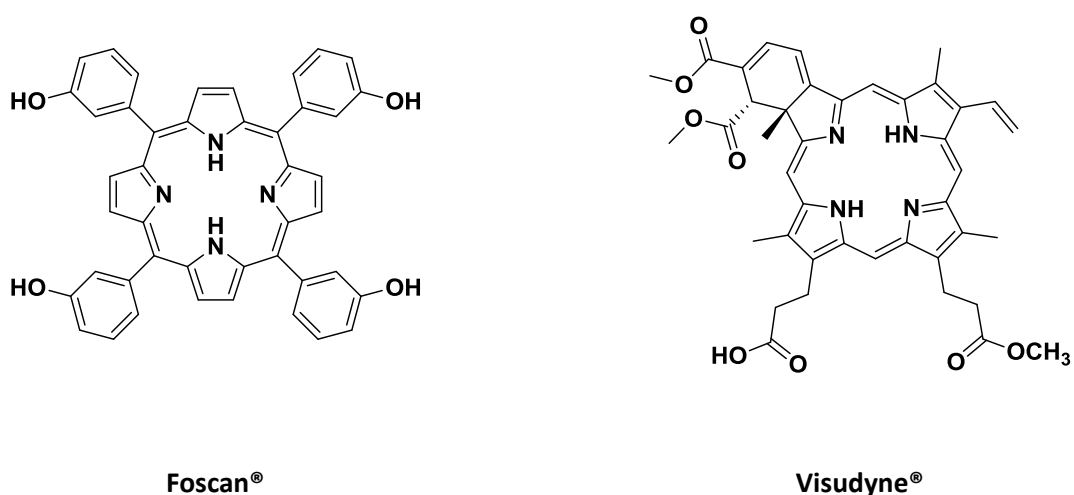
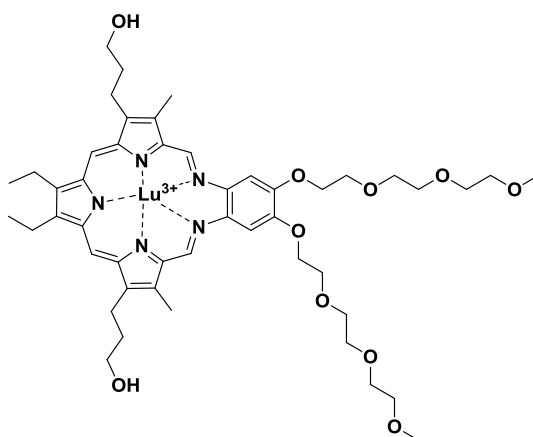


Figure I - 42 : Foscan® et Visudyne®

Il existe un PS contenant un lanthanide non fluorescent : le Lutex® aussi appelé téxaphyrine lutécium. Ce composé (Figure I - 43) est un analogue de la porphyrine où un des groupes pyrrole a été remplacé par un groupe *N,N'*-diméthylène-benzène-1,2-diamine, pour une meilleure stabilité et un cœur plus grand afin de pouvoir y insérer un lutécium. Le Lu(III) est coordonné par deux anions acétates, non représentées, sur la figure pour une meilleure lisibilité.



Voici, ci-dessous (Figure I - 44), les différents PS commercialisés et utilisés en clinique.

Photosensitizer	Structure	Wavelength (nm)	Approved	Trials	Cancer types
Photofrin (HPD)	porphyrin	630	World wide		lung, esophagus, bile duct, bladder, brain, ovarian
ALA	porphyrin precursor	635	World wide		skin, bladder, brain, esophagus
ALA esters	porphyrin precursor	635	Europe		skin, bladder
Foscan (mTHPC)	Chlorine	652	Europe	US	head and neck, lung, brain, skin, bile duct
Verteporfin	Chlorine	690	World wide (AMD)	UK	ophthalmic, pancreatic, skin
HPPH	chlorin	665		US	head and neck, esophagus, lung
Purlytin (SnEt ₂)	chlorin	660		US	skin, breast
Taloporphin, LS11, MACE, Npe6	chlorin	660		US	liver, colon, brain
Fotolon (PVP-Ce6), Radachlorin, Photodithazine	chlorin	660		Belarus, Russia	nasopharyngeal, sarcoma, brain
Silicon phthalocyanine (PC4)	phthalocyanine	675		US	cutaneous T cell lymphoma
Padoporfin (TOOKAD)	bacteriochlorin	762		US	prostate
Motexafin lutetium (LuTex)	texaphyrin	732		US	breast

Figure I - 44 : PS utilisé en clinique [75]

3. Exemple de sondes pour la PDT

En 2015, les membres de l'équipe de Toth, en collaboration avec le Synchrotron SOLEIL, ont développé une micelle comprenant des lanthanides pour une application en PDT [76]. Cette micelle comporte des bras chélatants des lanthanides et en son cœur des molécules d'hypéricine (PS). Il a été démontré que l'excitation de la micelle avec des rayons X permettait l'émission des lanthanides. Ainsi, ce système pourrait être appliqué à de l'imagerie. Afin de prouver la localisation intracellulaire du composé, des études en imagerie de fluorescence ont été menées avec une excitation en UV ($\lambda_{ex} = 395$ nm) (Figure I - 45).

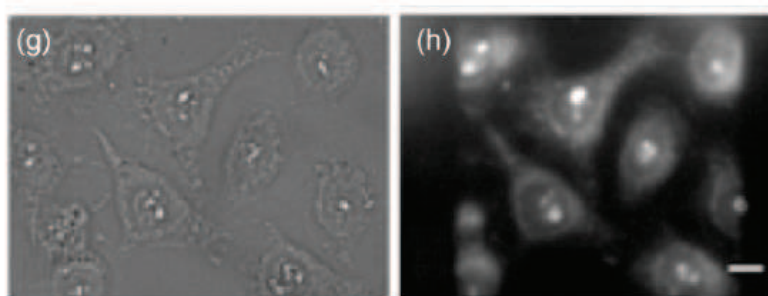


Figure I - 45 : Cellules HeLa incubées avec Hyp-GdEuC12 (500 μ M Ln, 4 μ M Hyp). (g) transmission (f) fluorescence

De plus, la luminescence induite par l'excitation du gadolinium ou de l'euprécium permet une activation de l'hypéricine qui va générer la production de ROS et donc avoir un effet thérapeutique. L'avantage de cette micelle est la modulation du PS et pourrait être utilisé en IRM de par la présence du gadolinium.

Les propriétés des lanthanides ainsi qu'une partie des différents types de chélateurs ont été décrits dans ce chapitre. De plus, il a été montré différents systèmes polymétalliques utilisés ou utilisables pour des applications biologiques. Dans la partie suivante, les objectifs de mon travail seront décrits.

VIII. Références

1. Valeur, B., Characteristics of Fluorescence Emission. In *Molecular Fluorescence*, Wiley-VCH Verlag GmbH: 2001; pp 34-71.
2. Lavis, L. D.; Raines, R. T., Bright Ideas for Chemical Biology. *ACS Chemical Biology* **2008**, *3* (3), 142-155.
3. Weissleder, R., A clearer vision for in vivo imaging. *Nat Biotech* **2001**, *19* (4), 316-317.
4. (a) Smith, A. M.; Mancini, M. C.; Nie, S., Bioimaging: Second window for in vivo imaging. *Nat Nano* **2009**, *4* (11), 710-711; (b) Hemmer, E.; Venkatachalam, N.; Hyodo, H.; Hattori, A.; Ebina, Y.; Kishimoto, H.; Soga, K., Upconverting and NIR emitting rare earth based nanostructures for NIR-bioimaging. *Nanoscale* **2013**, *5* (23), 11339-11361.
5. Gao, X.; Yang, L.; Petros, J. A.; Marshall, F. F.; Simons, J. W.; Nie, S., In vivo molecular and cellular imaging with quantum dots. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2005**, *16* (1), 63-72.
6. Cotton, S., Lanthanides and Actinides. 1991, London: MacMillan Education.
7. Huang, C. H., Rare Earth Coordination Chemistry: Fundamentals and Applications. **2010**, John Wiley & Sons.
8. Yavari, A. R.; Weiss, F., $\text{Eu}_1\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{9-y}$ supraconducteur monophasé orthorhombique préparé par oxydation d'alliage microcristallisé $\text{Eu}_1\text{Ba}_2\text{Cu}_3$. *Europhys. Lett.* **1987**, *4* (11), 1315-1319.
9. Bünzli, J. C.; Piguet, C., Taking advantage of luminescent lanthanide ions. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34* (12), 1048-1077.
10. Uh, H.; Petoud, S., Novel antennae for the sensitization of near infrared luminescent lanthanide cations. *Comptes Rendus Chimie* **2010**, *13* (6-7), 668-680.
11. Weissman, S. I., Intramolecular Energy Transfer The Fluorescence of Complexes of Europium. *J. Chem. Phys.* **1942**, *10* (4), 214-217.
12. Comby, S.; Bünzli, J.-C. G., Chapter 235 Lanthanide Near-Infrared Luminescence in Molecular Probes and Devices. In *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Karl A. Gschneidner, J.-C. B.; Vitalij, K. P., Eds. Elsevier: 2007; Vol. 37, pp 217-470.
13. Latva, M.; Takalo, H.; Mukkala, V.-M.; Matachescu, C.; Rodríguez-Ubis, J. C.; Kankare, J., Correlation between the lowest triplet state energy level of the ligand and lanthanide(III) luminescence quantum yield. *J. Lumin.* **1997**, *75* (2), 149-169.
14. Guo, D.; Duan, C.-y.; Lu, F.; Hasegawa, Y.; Meng, Q.-j.; Yanagida, S., Lanthanide heterometallic molecular squares $\text{Ru}_2\text{-Ln}_2$ exhibiting sensitized near-infrared emission. *Chem. Commun.* **2004**, (13), 1486-1487.
15. Imbert, D.; Cantuel, M.; Bünzli, J.-C. G.; Bernardinelli, G.; Piguet, C., Extending Lifetimes of Lanthanide-Based Near-Infrared Emitters (Nd, Yb) in the Millisecond Range through Cr(III) Sensitization in Discrete Bimetallic Edifices. *J. Amer. Chem. Soc* **2003**, *125* (51), 15698-15699.
16. Pearson, R. G., Hard and Soft Acids and Bases. *J. Amer. Chem. Soc* **1963**, *85* (22), 3533-3539.
17. Hagan, A. K.; Zuchner, T., Lanthanide-based time-resolved luminescence immunoassays. *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *400* (9), 2847-2864.
18. Li, M.; Selvin, P. R., Luminescent Polyaminocarboxylate Chelates of Terbium and Europium: The Effect of Chelate Structure. *J. Amer. Chem. Soc* **1995**, *117* (31), 8132-8138.

19. Glover, P. B.; Ashton, P. R.; Childs, L. J.; Rodger, A.; Kercher, M.; Williams, R. M.; De Cola, L.; Pikramenou, Z., Hairpin-Shaped Heterometallic Luminescent Lanthanide Complexes for DNA Intercalative Recognition. *J. Amer. Chem. Soc.* **2003**, *125* (33), 9918-9919.
20. Nonat, A.; Gateau, C.; Fries, P. H.; Mazzanti, M., Lanthanide Complexes of a Picolinate Ligand Derived from 1,4,7-Triazacyclononane with Potential Application in Magnetic Resonance Imaging and Time-Resolved Luminescence Imaging. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (27), 7133-7150.
21. Butler, S. J.; Lamarque, L.; Pal, R.; Parker, D., EuroTracker dyes: highly emissive europium complexes as alternative organelle stains for live cell imaging. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (5), 1750-1756.
22. Nonat, A.; Imbert, D.; Pécaut, J.; Giraud, M.; Mazzanti, M., Structural and Photophysical Studies of Highly Stable Lanthanide Complexes of Tripodal 8-Hydroxyquinolate Ligands Based on 1,4,7-Triazacyclononane. *Inorg. Chem.* **2009**, *48* (9), 4207-4218.
23. Placide, V.; Bui, A. T.; Grichine, A.; Duperray, A.; Pitrat, D.; Andraud, C.; Maury, O., Two-photon multiplexing bio-imaging using a combination of Eu- and Tb-bioprobes. *Dalton Trans.* **2015**, *44* (11), 4918-4924.
24. (a) Soulié, M.; Latzko, F.; Bourrier, E.; Placide, V.; Butler, S. J.; Pal, R.; Walton, J. W.; Baldeck, P. L.; Le Guennic, B.; Andraud, C.; Zwier, J. M.; Lamarque, L.; Parker, D.; Maury, O., Comparative Analysis of Conjugated Alkynyl Chromophore-Triazacyclononane Ligands for Sensitized Emission of Europium and Terbium. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (28), 8636-8646; (b) Walton, J. W.; Bourdolle, A.; Butler, S. J.; Soulie, M.; Delbianco, M.; McMahon, B. K.; Pal, R.; Puschmann, H.; Zwier, J. M.; Lamarque, L.; Maury, O.; Andraud, C.; Parker, D., Very bright europium complexes that stain cellular mitochondria. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (16), 1600-1602.
25. Platas-Iglesias, C.; Piguet, C.; Andre, N.; Bünzli, J.-C. G., Lanthanide triple-stranded helical complexes with a substituted 2,6-pyridinedicarboxylate. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, (20), 3084-3091.
26. Brayshaw, P. A.; Bünzli, J.-C. G.; Froidevaux, P.; Harrowfield, J. M.; Kim, Y.; Sobolev, A. N., Synthetic, Structural, and Spectroscopic Studies on Solids Containing Tris(dipicolinato) Rare Earth Anions and Transition or Main Group Metal Cations. *Inorg. Chem.* **1995**, *34* (8), 2068-2076.
27. D'Aléo, A.; Picot, A.; Beeby, A.; Gareth Williams, J. A.; Le Guennic, B.; Andraud, C.; Maury, O., Efficient Sensitization of Europium, Ytterbium, and Neodymium Functionalized Tris-Dipicolinate Lanthanide Complexes through Tunable Charge-Transfer Excited States. *Inorg. Chem.* **2008**, *47* (22), 10258-10268.
28. Gassner, A.-L.; Duhot, C.; G. Bünzli, J.-C.; Chauvin, A.-S., Remarkable Tuning of the Photophysical Properties of Bifunctional Lanthanide tris(Dipicolinates) and its Consequence on the Design of Bioprobes. *Inorg. Chem.* **2008**, *47* (17), 7802-7812.
29. Nishioka, T.; Fukui, K.; Matsumoto, K., Chapter 234 Lanthanide Chelates as Luminescent Labels in Biomedical Analyses. In *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Karl A. Gschneidner, J.-C. B.; Vitalij, K. P., Eds. Elsevier: 2007; Vol. Volume 37, pp 171-216.
30. Alpha, B.; Lehn, J.-M.; Mathis, G., Energy Transfer Luminescence of Europium(III) and Terbium(III) Cryptates of Macrobicyclic Polypyridine Ligands. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26* (3), 266-267.

31. Murner, H.-R.; Chassat, E.; Thummel, R. P.; Bünzli, J.-C. G., Strong enhancement of the lanthanide-centred luminescence in complexes with 4-alkylated 2,2';6',2''-terpyridines. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, (16), 2809-2816.
32. (a) Petoud, S.; Bünzli, J.-C. G.; Schenk, K. J.; Piguet, C., Luminescent Properties of Lanthanide Nitrate Complexes with Substituted Bis(benzimidazolyl)pyridines. *Inorg. Chem.* **1997**, 36 (7), 1345-1353; (b) Piguet, C.; Williams, A. F.; Bernardinelli, G.; Bünzli, J. C. G., Structural and photophysical properties of lanthanide complexes with planar aromatic tridentate nitrogen ligands as luminescent building blocks for triple-helical structures. *Inorg. Chem.* **1993**, 32 (19), 4139-4149.
33. Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P., A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules. *Polym. J.* **1985**, 17 (1), 117-132.
34. Wiener, E.; Brechbiel, M. W.; Brothers, H.; Magin, R. L.; Gansow, O. A.; Tomalia, D. A.; Lauterbur, P. C., Dendrimer-based metal chelates: A new class of magnetic resonance imaging contrast agents. *Magn. Reson. Med.* **1994**, 31 (1), 1-8.
35. Kawa, M.; Fréchet, J. M. J., Self-Assembled Lanthanide-Cored Dendrimer Complexes: Enhancement of the Luminescence Properties of Lanthanide Ions through Site-Isolation and Antenna Effects. *Chem. Mater.* **1998**, 10 (1), 286-296.
36. Cross, J. P.; Lauz, M.; Badger, P. D.; Petoud, S., Polymetallic Lanthanide Complexes with PAMAM-Naphthalimide Dendritic Ligands: Luminescent Lanthanide Complexes Formed in Solution. *J. Amer. Chem. Soc.* **2004**, 126 (50), 16278-16279.
37. Matthews, K. D.; Fairman, R. A.; Johnson, A.; Spence, K. V. N.; Kahwa, I. A.; McPherson, G. L.; Robotham, H., The preparation and luminescence decay dynamics of coupled heterolanthanide(III) cations in dinuclear Schiff-base complexes. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, (11), 1719-1723.
38. Guerriero, P.; Vigato, P. A.; Bünzli, J.-C. G.; Moret, E., Macrocyclic complexes with lanthanoid salts part 38. Synthesis and luminescence study of homo- and hetero-binuclear complexes of lanthanides with a new cyclic compartmental Schiff base. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1990**, (2), 647-655.
39. Wang, Z.; Reibenspies, J.; Martell, A. E., Design, Synthesis, and X-ray Structural Characterization of New Dinucleating Macrocyclic Ligands and a Novel Phenolate-Bridged Dinuclear Lanthanum(III) Complex. *Inorg. Chem.* **1997**, 36 (4), 629-636.
40. Inoue, M. B.; Santacruz, H.; Inoue, M.; Fernando, Q., Binuclear Gd³⁺ Complex of a 34-Membered Macrocyclic Ligand with Six Carboxymethyl Arms: X-ray Structures, Formation Constants, NMR, EPR, and ¹H NMR Relaxivities. *Inorg. Chem.* **1999**, 38 (7), 1596-1602.
41. Faulkner, S.; Pope, S. J. A., Lanthanide-Sensitized Lanthanide Luminescence: Terbium-Sensitized Ytterbium Luminescence in a Trinuclear Complex. *J. Amer. Chem. Soc.* **2003**, 125 (35), 10526-10527.
42. Williams, A. F.; Piguet, C.; Bernardinelli, G., A Self-Assembling Triple-Helical Co(II) Complex: Synthesis and Structure. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30 (11), 1490-1492.
43. Piguet, C.; Williams, A. F.; Bernardinelli, G., The First Self-Assembled Dinuclear Triple-Helical Lanthanide Complex: Synthesis and Structure. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, 31 (12), 1622-1624.
44. Hamacek, J.; Blanc, S.; Elhabiri, M.; Leize, E.; Van Dorsselaer, A.; Piguet, C.; Albrecht-Gary, A.-M., Self-Assembly Mechanism of a Bimetallic Europium Triple-Stranded Helicate. *J. Amer. Chem. Soc.* **2003**, 125 (6), 1541-1550.

45. Piguet, C.; Bernardinelli, G.; Bünzli, J.-C. G.; Petoud, S.; Hopfgartner, G., The first structurally characterized and strongly luminescent self-assembled helical heterodinuclear d-f complex. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, (24), 2575-2577.
46. Andre, N.; Scopelliti, R.; Hopfgartner, G.; Piguet, C.; Bünzli, J.-C. G., Discriminating between lanthanide ions: self-assembly of heterodimetallic triple-stranded helicates. *Chem. Commun.* **2002**, (3), 214-215.
47. Dalla-Favera, N.; Hamacek, J.; Borkovec, M.; Jeannerat, D.; Gumy, F.; Bünzli, J.-C. G.; Ercolani, G.; Piguet, C., Linear Polynuclear Helicates as a Link between Discrete Supramolecular Complexes and Programmed Infinite Polymetallic Chains. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14* (10), 2994-3005.
48. Dalla-Favera, N.; Hamacek, J.; Borkovec, M.; Jeannerat, D.; Ercolani, G.; Piguet, C., Tuneable Intramolecular Intermetallic Interactions as a New Tool for Programming Linear Heterometallic 4f-4f Complexes. *Inorg. Chem.* **2007**, *46* (22), 9312-9322.
49. Cantuel, M.; Gumy, F.; Bünzli, J.-C. G.; Piguet, C., Encapsulation of labile trivalent lanthanides into a homobimetallic chromium(iii)-containing triple-stranded helicate. Synthesis, characterization, and divergent intramolecular energy transfers. *Dalton Trans.* **2006**, (22), 2647-2660.
50. Riis-Johannessen, T.; Bernardinelli, G.; Filinchuk, Y.; Clifford, S.; Favera, N. D.; Piguet, C., Self-Assembly of the First Discrete 3d-4f-4f Triple-Stranded Helicate. *Inorg. Chem.* **2009**, *48* (12), 5512-5525.
51. Aboshyan-Sorgho, L.; Besnard, C.; Pattison, P.; Kittilstved, K. R.; Aebischer, A.; Bünzli, J.-C. G.; Hauser, A.; Piguet, C., Near-Infrared→Visible Light Upconversion in a Molecular Trinuclear d-f-d Complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (18), 4108-4112.
52. Elhabiri, M.; Scopelliti, R.; Bünzli, J.-C.; Piguet, C., The first lanthanide-containing helicates self-assembled in water. *Chem. Commun.* **1998**, (21), 2347-2348.
53. Elhabiri, M.; Scopelliti, R.; Bünzli, J.-C. G.; Piguet, C., Lanthanide Helicates Self-Assembled in Water: A New Class of Highly Stable and Luminescent Dimetallic Carboxylates. *J. Amer. Chem. Soc.* **1999**, *121* (46), 10747-10762.
54. Hamacek, J.; Bernardinelli, G.; Filinchuk, Y., Tetrahedral Assembly with Lanthanides: Toward Discrete Polynuclear Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, (22), 3419-3422.
55. Zebret, S.; Besnard, C.; Bernardinelli, G.; Hamacek, J., Thermodynamic Discrimination in the Formation of Tetranuclear Lanthanide Helicates. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012* (14), 2409-2417.
56. El Aroussi, B.; Guenee, L.; Pal, P.; Hamacek, J., Lanthanide-mediated supramolecular cages and host-guest interactions. *Inorg. Chem.* **2011**, *50* (17), 8588-8597.
57. Hamacek, J.; Poggiali, D.; Zebret, S.; El Aroussi, B.; Schneider, M. W.; Mastalerz, M., Building large supramolecular nanocapsules with europium cations. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (9), 1281-1283.
58. Liu, Y.; Wu, X.; He, C.; Jiao, Y.; Duan, C., Self-assembly of cerium-based metal-organic tetrahedrons for size-selectively luminescent sensing natural saccharides. *Chem. Commun.* **2009**, (48), 7554-7556.
59. Wu, J.; Zhao, L.; Guo, M.; Tang, J., Constructing supramolecular grids: from 4f square to 3d-4f grid. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (97), 17317-17320.
60. Ronson, T. K.; Adams, H.; Harding, L. P.; Pope, S. J. A.; Sykes, D.; Faulkner, S.; Ward, M. D., Polynuclear lanthanide complexes of a series of bridging ligands containing two tridentate N,N[prime or minute],O-donor units: structures and luminescence properties. *Dalton Trans.* **2007**, (10), 1006-1022.

61. El Aroussi, B.; Zebret, S.; Besnard, C.; Perrottet, P.; Hamacek, J., Rational design of a ternary supramolecular system: self-assembly of pentanuclear lanthanide helicates. *J. Amer. Chem. Soc.* **2011**, *133* (28), 10764-10767.
62. Bretonnière, Y.; Mazzanti, M.; Pécaut, J.; Olmstead, M. M., Cation-Controlled Self-Assembly of a Hexameric Europium Wheel. *J. Amer. Chem. Soc.* **2002**, *124* (31), 9012-9013.
63. Chen, X.-Y.; Bretonnière, Y.; Pécaut, J.; Imbert, D.; Bünzli, J.-C.; Mazzanti, M., Selective Self-Assembly of Hexameric Homo- and Heteropolymetallic Lanthanide Wheels: Synthesis, Structure, and Photophysical Studies. *Inorg. Chem.* **2007**, *46* (3), 625-637.
64. Zebret, S.; Vögele, E.; Klumpler, T.; Hamacek, J., Designing Artificial 3D Helicates: Unprecedented Self-Assembly of Homo-octanuclear Tetrapods with Europium. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (18), 6695-6699.
65. Xu, J.; Raymond, K. N., Lord of the Rings: An Octameric Lanthanum Pyrazolonate Cluster. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (15), 2745-2747.
66. Vandevyver, C. D. B.; Chauvin, A.-S.; Comby, S.; Bunzli, J.-C. G., Luminescent lanthanide bimetallic triple-stranded helicates as potential cellular imaging probes. *Chem. Commun.* **2007**, (17), 1716-1718.
67. Faulkner, A. D.; Kaner, R. A.; AbdallahQasem, M. A.; Clarkson, G.; Fox, D. J.; Gurnani, P.; Howson, S. E.; Phillips, R. M.; Roper, D. I.; Simpson, D. H.; Scott, P., Asymmetric triplex metallohelicies with high and selective activity against cancer cells. *Nat. Chem.* **2014**, *6* (9), 797-803.
68. Koullourou, T.; Natrajan, L. S.; Bhavsar, H.; Pope, J.; Feng, J.; Narvainen, J.; Shaw, R.; Scales, E.; Kauppinen, R.; Kenwright, A. M.; Faulkner, S., Synthesis and Spectroscopic Properties of a Prototype Single Molecule Dual Imaging Agent Comprising a Heterobimetallic Rhenium–Gadolinium Complex. *J. Amer. Chem. Soc.* **2008**, *130* (7), 2178-2179.
69. Nicolle, G. M.; Tóth, É.; Schmitt-Willich, H.; Radüchel, B.; Merbach, A. E., The Impact of Rigidity and Water Exchange on the Relaxivity of a Dendritic MRI Contrast Agent. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8* (5), 1040-1048.
70. Foucault-Collet, A.; Shade, C. M.; Nazarenko, I.; Petoud, S.; Eliseeva, S. V., Polynuclear Sm(III) polyamidoamine-based dendrimer: a single probe for combined visible and near-infrared live-cell imaging. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (11), 2927-30.
71. H. von Tappeiner, A. J., *Muench. Med. Wochenschr* **1903**, *50*, 2042-2044.
72. Dougherty, T. J.; Kaufman, J. E.; Goldfarb, A.; Weishaupt, K. R.; Boyle, D.; Mittleman, A., Photoradiation Therapy for the Treatment of Malignant Tumors. *Cancer Res.* **1978**, *38* (8), 2628-2635.
73. Koren, H.; Schenk, G. M.; Iindra, R. H.; Alth, G.; Ebermann, R.; Kubin, A.; Koderhold, G.; Kreitner, M., Perspectives in Photodynamic Therapy Hypericin in Phototherapy. *J. Photochem. Photobiol. B* **1996**, *36* (2), 113-119.
74. Konan, Y. N.; Gurny, R.; Allémann, E., State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol. B* **2002**, *66* (2), 89-106.
75. Agostinis, P.; Berg, K.; Cengel, K. A.; Foster, T. H.; Girotti, A. W.; Gollnick, S. O.; Hahn, S. M.; Hamblin, M. R.; Juzeniene, A.; Kessel, D.; Korbelik, M.; Moan, J.; Mroz, P.; Nowis, D.; Piette, J.; Wilson, B. C.; Golab, J., Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA Cancer J. Clin.* **2011**, *61* (4), 250-281.
76. Kaščáková, S.; Giuliani, A.; Lacerda, S.; Pallier, A.; Mercère, P.; Tóth, É.; Réfrégiers, M., X-ray-induced radiophotodynamic therapy (RPDT) using lanthanide micelles: Beyond depth limitations. *Nano Res.* **2015**, *8* (7), 2373-2379.

OBJECTIFS

La conception de nouveaux systèmes polynucléaires est un domaine en perpétuelle évolution compte tenu des différentes applications possibles. Le développement et l'optimisation de nouvelles techniques de diagnostic et/ou de thérapie sont des enjeux majeurs.

Ce projet de thèse s'inscrit dans cette problématique avec le but de développer et caractériser de nouveaux systèmes polynucléaires autoassemblés, en vue d'obtenir des agents potentiels d'imagerie optique.

Afin de promouvoir la formation de complexes tétranucléaires de géométrie tétraédrique, le choix s'est porté sur des ligands tripodaux. Dans la littérature, différents ligands tripodaux ont déjà été utilisés pour étudier l'autoassemblage de complexes de lanthanides.

Dans cette thèse, la conception des ligands est basée sur la stratégie de fonctionnalisation de ligands prometteurs pour former des complexes tétranucléaires. Il a été choisi dans un premier temps d'étudier les complexes tétranucléaires. En effet ces derniers sont plus simples à réaliser au niveau synthétique que les complexes pentanucléaires par exemple. Il est toutefois envisagé d'étendre ces systèmes à une plus grande nucléarité dans le futur.

La modification des propriétés physico-chimiques et optiques de ces complexes de lanthanides, afin qu'ils soient mieux adaptés au milieu biologique, sera présentée. De plus, nous étudierons l'influence de la structure du ligand sur la complexation et l'assemblage supramoléculaire.

Les ligands tripodaux proposés dans cette thèse sont construits autour d'une plateforme d'ancrage centrale. Les unités coordinantes fonctionnalisées seront ensuite couplées à cette plateforme *via* un espaceur plus ou moins long (Figure 1).

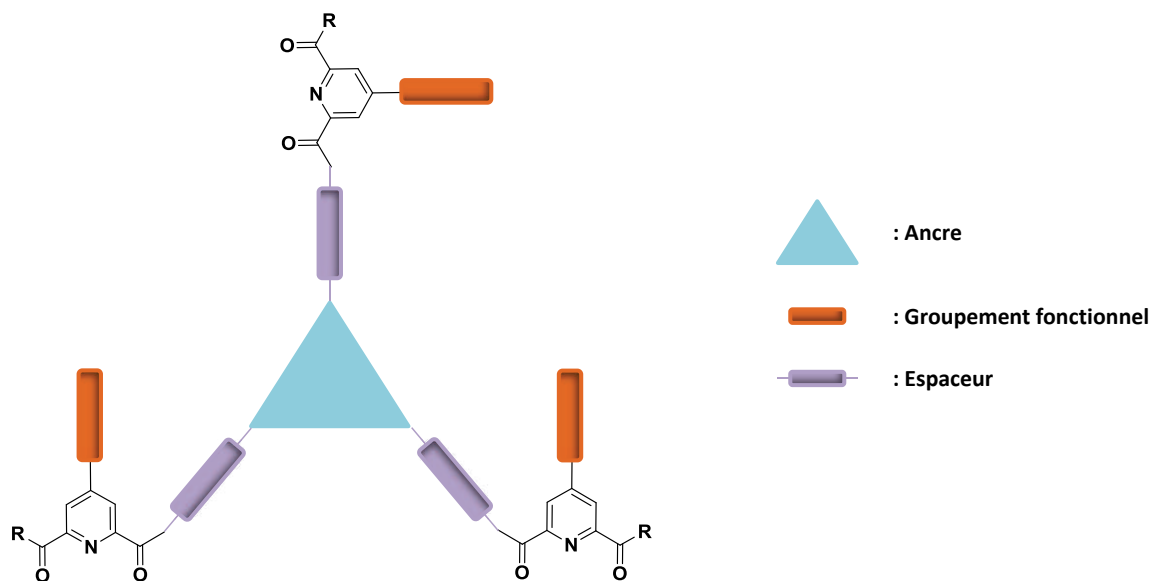


Figure 1 : Représentation schématique des ligands tripodaux synthétisés

Pour certains des ligands tripodaux synthétisés, nous utilisons une ancre polyaromatique centrale, le triptycène, permettant une excitation à basse énergie. L'ancre est substituée par trois bras comportant les sites coordinants. Dans le cas présent, les unités coordinantes sont des dérivés de l'acide chélidamique. Ce dernier, contrairement aux dérivés dipicoliniques largement décrits dans la littérature, permet l'ajout de divers groupements fonctionnels sur la structure.

Tout d'abord, un ligand modèle avec la fonctionnalisation du dérivé chélidamique par un groupement méthoxy sera préparé et caractérisé. L'introduction de ce groupe permet d'étudier la complexation des lanthanides avec ce tripode, en vue de fonctionnaliser le nouveau ligand avec des chaînes plus longues. Un second ligand sera ainsi obtenu après l'addition de fonctions PEG sur le ligand. Ces chaînes ont pour but d'augmenter l'hydrosolubilité du ligand ainsi que celle des complexes, qui est un pré-requis nécessaire pour des applications en milieu biologique.

Dans la perspective de développer et d'utiliser des ligands tripodaux de deuxième génération, en complément des ligands utilisant le triptycène comme ancre, la synthèse de nouvelles plateformes triaminées -TACN et TREN- sera explorée.

Ces ligands sont conçus pour chélater un métal en leur cœur tel que le zinc et ainsi rigidifier la plateforme. Les trois bras coordinants les lanthanides seront couplés sur cette plateforme plane pour tendre vers un nouveau complexe tétraédrique combinant des métaux d et f. Ces systèmes seront également d'intérêt pour l'imagerie en considérant une possible conversion d'énergie intramoléculaire.

En parallèle, un travail commun sur le développement d'agents pour la PDT, réalisé en collaboration avec une doctorante de l'équipe, sera présenté. Le principe est d'utiliser des porphyrines en combinaison avec des ligands complexant des lanthanides. Elles sont connues pour leur capacité d'absorption de la lumière, leur activité biologique (hème par exemple) mais aussi pour leur capacité à produire des ROS. L'objectif de mon travail sera de préparer des porphyrines fonctionnalisées pour le couplage sur des plateformes moléculaires.

D'une part, les porphyrines sont couplées sur un dendrimère. Cette macromolécule sert de plateforme d'ancrage et permet de coordiner plusieurs lanthanides. La porphyrine peut jouer à la fois un rôle d'antenne (application en imagerie) et un rôle dans la production de ROS (application en PDT). Le système proposé est un agent potentiel pour une activité théranostique bimodale. Cette partie sera réalisée par Iuliia Nazarenko.

D'autre part, les mêmes précurseurs porphyriniques peuvent être couplés sur les ligands tripodaux développés dans cette thèse. L'addition d'une porphyrine sur un complexe tétranucléaire peut jouer le rôle d'antenne et de producteur de ROS.

CHAPITRE II :

Complexes de lanthanides avec des ligands tripodaux dérivés du triptycène

SOMMAIRE DU CHAPITRE II :

CHAPITRE II :	68
COMPLEXES DE LANTHANIDES AVEC DES LIGANDS TRIPODAUX DERIVES DU TRIPTYCENE	68
I. Synthèse de l'ancre	74
II. Synthèse du ligand L1	76
1. Synthèse du précurseur	76
2. Couplage avec l'ancre	77
III. Complexation du ligand L1 avec Ln(III)	79
1. Etudes avec l'euporium	80
a) Complexations	80
b) Cristallisation	84
2. Etudes avec le lanthane	87
3. Etudes avec le néodyme	89
4. Etudes avec le samarium	91
5. Etudes avec l'ytterbium et le lutécium	97
6. Conclusions sur les études de complexation du ligand L1	99
IV. Synthèse du ligand L2	101
1. Synthèse du précurseur (12)	101
a) Synthèse du diester (9)	101
b) Fonctionnalisation de la pyridine	102
c) Synthèse du composé (12)	103
2. Couplage sur l'ancre pour obtenir le ligand L2	104
V. Complexations du ligand L2 avec Ln(III)	105
1. Complexations avec le lanthane	105
2. Complexes avec des lanthanides paramagnétiques	110
a) Complexations avec le néodyme	110
b) Complexations avec le samarium	111
3. Complexations avec des lanthanides plus petits	115
a) Etudes avec l'euporium	115
b) Etudes avec l'ytterbium et le lutécium	116
4. Conclusions sur les études de complexations du ligand L2	117
VI. Etudes des complexes par la technique DOSY	118
VII. Caractérisations spectroscopiques	119
1. Complexes d'euporium	119
2. Complexes de néodyme	120
3. Complexes de samarium	121
VIII. Hydrolyse contrôlée du ligand L2 et de ses complexes	123
IX. Conclusions du Chapitre II	125
X. Références	126

Figure II - 1 : Représentation des ligands L1 et L2.....	74
Figure II - 2 : Isomères de position : (2) symétrie C_{3v} , (3) symétrie σ	75
Figure II - 3 : Précurseur (8).....	77
Figure II - 4 : Spectre 1H RMN du ligand L1	78
Figure II - 5 : Symétrie du ligand.....	79
Figure II - 6 : Spectre 1H RMN du titrage de L1 avec $Eu(ClO_4)_3$ dans $CD_3CN/CDCl_3$	80
Figure II - 7 : Comparaison du spectre 1H RMN du ligand L1 et du complexe $[Eu_4L1_4]^{12+}$	81
Figure II - 8 : Spectre de masse du complexe $[Eu_4L1_4]^{12+}$	82
Figure II - 9 : Spectre 1H RMN du titrage de L1 avec $Eu(ClO_4)_3$ de 1 à 5 équivalents	83
Figure II - 10 : Structure RX du cristal de $[Eu_4L1_4]^{12+}$	84
Figure II - 11 : Ligand L0 et structure RX du complexe $[Eu_4L0_4]^{12+}$	85
Figure II - 12 : Schématisation du complexe et de l'axe de symétrie	86
Figure II - 13 : Structure RX du complexe $[Eu_4L1_4]^{12+}$	87
Figure II - 14 : Spectre 1H RMN du titrage de L1 avec $La(ClO_4)_3$	88
Figure II - 15 : Spectre de masse du complexe tétranucléaire à base de lanthane	89
Figure II - 16 : Spectre 1H RMN du titrage de L1 avec $Nd(ClO_4)_3$	90
Figure II - 17 : Spectre HRMS (ESI, Mode positif) du complexe $[Nd_4L1_4]^{12+}$	91
Figure II - 18 : Spectre 1H RMN du titrage de L1 avec $Sm(ClO_4)_3$	92
Figure II - 19 : Comparaison des spectres 1H RMN du ligand L1 et du complexe $[Sm_4L1_4]^{12+}$.	93
Figure II - 20 : Spectre HRMS du complexe $[Sm_4L1_4]^{12+}$	94
Figure II - 21 : Spectre HRMS pour l'état de charge (5+) du complexe $[Sm_4L1_4]^{12+}$	95
Figure II - 22 : Distribution isotopique pour l'état de charge (5+) du complexe $[Sm_4L1_4]^{12+}$...	96
Figure II - 23 : Spectre 1H RMN du complexe $[Yb_4L1_4]^{12+}$	97
Figure II - 24 : Spectre HRMS du complexe $[Yb_4L1_4]^{12+}$	98
Figure II - 25 : Spectre 1H RMN du complexe $[Lu_4L1_4]^{12+}$	99
Figure II - 26 : Ligand L1.....	99
Figure II - 27 : Géométrie des complexes.....	100
Figure II - 28 : Précurseur (12).....	103
Figure II - 29 : Spectre 1H RMN du ligand L2	105
Figure II - 30 : Spectre 1H RMN du titrage de L2 avec $La(ClO_4)_3$	106

Figure II - 31 : Comparaison des spectres ^1H RMN du complexe $[\text{La}_4\text{L2}_4]^{12+}$ et $[\text{La}_4\text{L1}_4]^{12+}$...	107
Figure II - 32 : Modèle moléculaire du complexe $[\text{La}_4\text{L2}_4]^{12+}$	108
Figure II - 33 : Spectre HRMS du complexe $[\text{La}_4\text{L2}_4]^{12+}$	108
Figure II - 34 : Spectre HRMS de la solution pour $[\text{La}/\text{L2}] = 4$	109
Figure II - 35 Spectre ^1H RMN du titrage de L2 avec $\text{Nd}(\text{ClO}_4)_3$	110
Figure II - 36 : Spectre HRMS du complexe $[\text{Nd}_4\text{L2}_4]^{12+}$	111
Figure II - 37 : Spectre ^1H RMN du titrage de L2 avec $\text{Sm}(\text{ClO}_4)_3$	112
Figure II - 38 : Comparaison des spectres ^1H RMN du complexe $[\text{Sm}_4\text{L2}_4]^{12+}$ et du complexe $[\text{Sm}_4\text{L1}_4]^{12+}$	113
Figure II - 39 : Spectre HRMS pour le complexe $[\text{Sm}_4\text{L2}_4]^{12+}$ et la solution pour $[\text{Sm}/\text{L2}] = 4$	114
Figure II - 40 : Schématisation de la complexation du système de type 4:2.....	114
Figure II - 41 : Comparaison du spectre ^1H RMN du ligand L2 et du complexe $[\text{Eu}_4\text{L2}_4]^{12+}$..	115
Figure II - 42 : Spectre HRMS pour le complexe composé d'euporium pour une stœchiométrie 1:1	116
Figure II - 43 : Spectre d'excitation et d'émission des deux complexes d'euporium	120
Figure II - 44 : Spectre d'excitation et d'émission des deux complexes de néodyme	121
Figure II - 45 : Spectre d'excitation et d'émission des deux complexes de samarium	122
Figure II - 46 : Ligand L2 hydrolysé	123
 Schéma II - 1 : Synthèse de la plateforme (4)	75
Schéma II - 2 : Synthèse du précurseur (8)	76
Schéma II - 3 : Synthèse de L1	78
Schéma II - 4 : Synthèse du précurseur (12)	102
Schéma II - 5 : Dernière étape de synthèse du ligand L2	104
 Tableau II - 1: Récapitulatif des espèces majoritairement formées pour le ligand L1	100
Tableau II - 2 : Récapitulatif des espèces formées pour le ligand L2	118

Dans ce chapitre, la synthèse et la caractérisation de deux ligands **L1** et **L2** sont développées (Figure II - 1). Des études de complexations de ces ligands ont été effectuées avec des lanthanides sélectionnés tout au long de la série (La(III), Nd(III), Sm(III), Eu(III), Yb(III) et Lu(III)). Pour ce faire, il a été utilisé plusieurs méthodes de caractérisation comme la RMN, la spectrométrie de masse (SM) et des caractérisations spectroscopiques.

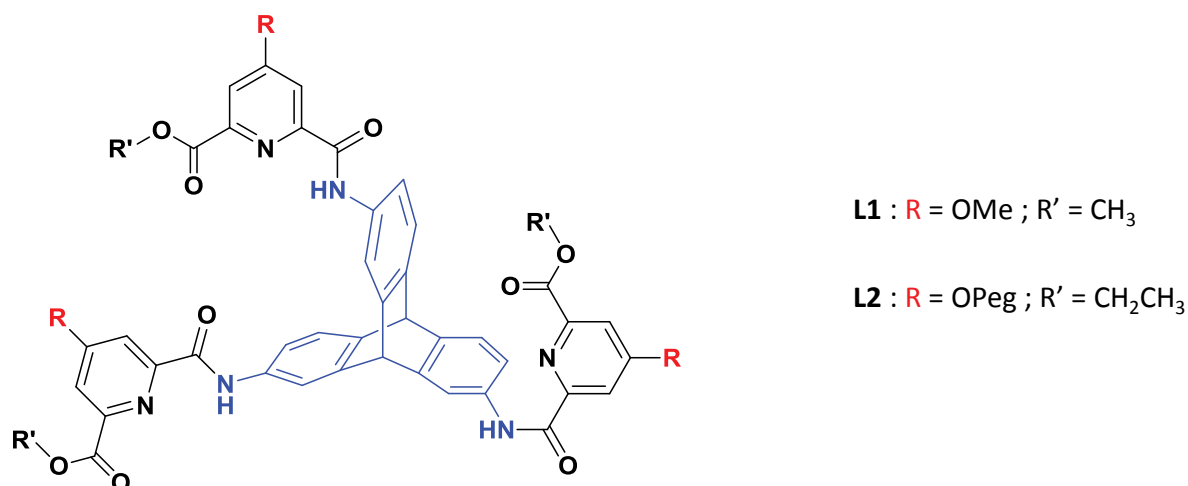


Figure II - 1 : Représentation des ligands L1 et L2

I. Synthèse de l'ancre

La synthèse de la plateforme servant d'ancre pour les unités coordinantes des lanthanides suit la méthode proposée par Zhang *et al.* [1] (Schéma II - 1). Toutefois, la méthode a été optimisée pour l'étape de réduction. Pour des raisons de sécurité, il a été choisi d'éviter l'utilisation du nickel de Raney. Ainsi, la réaction a été réalisée en présence de chlorure d'étain dihydraté, dans l'acide chlorhydrique.

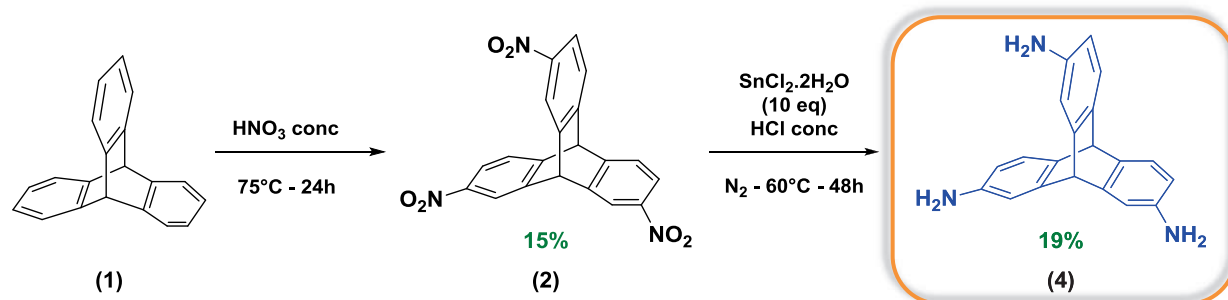
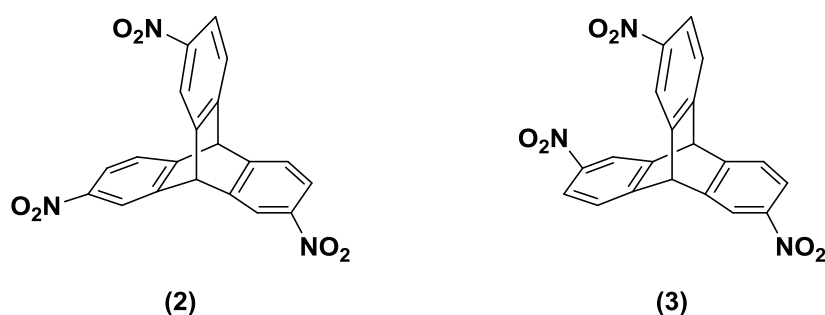


Schéma II - 1 : Synthèse de la plateforme (4)

Le macrocycle triptycène **(1)** commercial subit dans un premier temps une nitration aromatique en présence d'acide nitrique concentré. Les deux isomères **(2)** et **(3)** (Figure II - 2) obtenus sont séparés par chromatographie sur colonne (silice, EtOAc/Cyclohexane 1:1).

Figure II - 2 : Isomères de position : (2) symétrie C_{3v} , (3) symétrie σ

Afin de simplifier et mieux contrôler les futures complexations avec les Ln(III) , il a été choisi d'utiliser pour la suite la molécule de symétrie C_{3v} **(2)**. Une fois isolée, cette dernière est réduite en présence de chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique concentré. En augmentant les quantités réactionnelles, il a été remarqué une diminution du rendement et la présence de divers dérivés chlorés.

Le composé **(4)** servira de plateforme d'ancrage pour les différents ligands synthétisés, notamment pour les ligands **L1** et **L2**.

II. Synthèse du ligand L1

1. Synthèse du précurseur

La synthèse du précurseur **(8)** suit le schéma suivant (Schéma II - 2). La synthèse se fait en trois étapes [2].

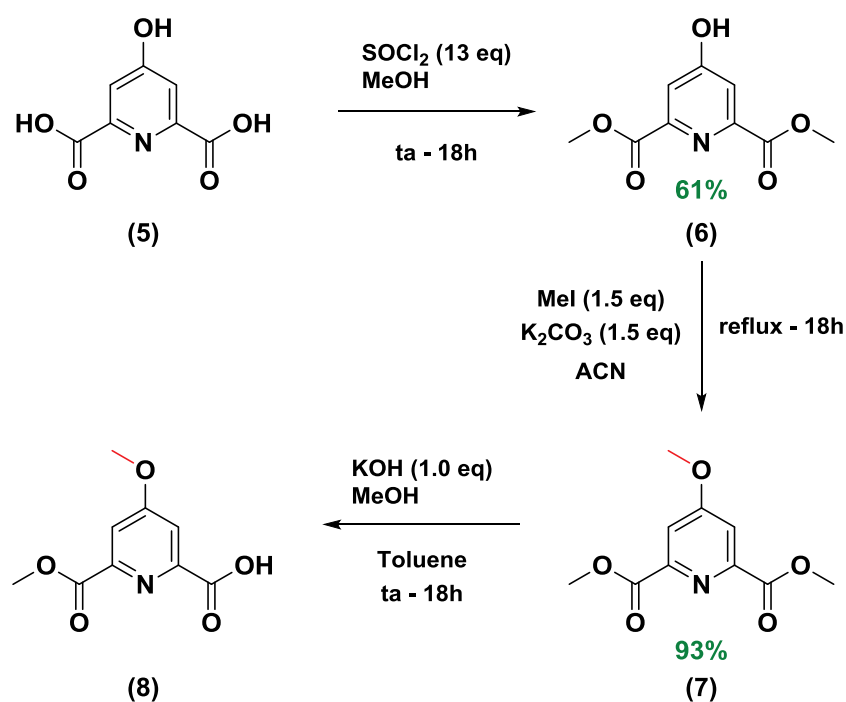


Schéma II - 2 : Synthèse du précurseur **(8)**

Dans un premier temps, les deux fonctions acides carboxyliques de l'acide chélidamique **(5)** commercial sont transformées en esters méthyliques par traitement du chlorure de thionyle et du méthanol pendant une nuit à température ambiante. Il n'a pas été observé de méthylation de la fonction alcool en présence de chlorure de thionyle.

Une fois le composé **(6)** recristallisé dans l'éthanol, ce dernier est mis en présence de carbonate de potassium dans l'acétonitrile afin de déprotoner la fonction hydroxyle libre. S'en suit une méthylation par ajout d'iodure de méthyle afin de donner le produit **(7)**.

Afin de coupler le dérivé chélidamique sur la plateforme d'ancrage (**4**), l'hydrolyse sélective d'une des fonctions ester du composé (**7**) est nécessaire [3]. Pour cela, le composé (**7**) est dissous dans un grand volume de toluène, sous atmosphère inerte. Un équivalent de base (KOH) solubilisé dans le méthanol est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit. Le précurseur mono hydrolysé (**8**) (Figure II - 3) est obtenu par lavages acido-basiques successifs.

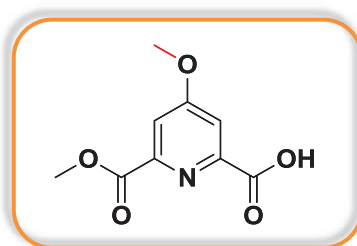


Figure II - 3 : Précurseur (**8**)

Il est plus simple de faire la monohydrolyse de l'ester sur le composé (**7**) plutôt que sur le composé (**6**) avec la fonction alcool libre. En effet, la différence de pKa entre le proton de l'alcool ($pK_a \approx 11$) et celui des acides carboxyliques ($pK_a \approx 2-4$) ne permet pas l'hydrolyse sélective d'un des deux esters. En effet, l'ajout d'un second équivalent de KOH à (**6**) induit l'hydrolyse des deux esters.

2. Couplage avec l'ancre

Le couplage final pour obtenir le ligand **L1** suit le schéma de synthèse suivant (Schéma II - 3).

Afin de réaliser la liaison amide entre les deux molécules, le chlorure d'acyle est formé *in situ* grâce à l'activation de l'acide carboxylique (**8**) par le chlorure de thionyle, puis l'amino triptycène (**4**) est ajoutée lentement. Le ligand final **L1** est purifié par chromatographie sur colonne (silice, DCM/MeOH 1%).

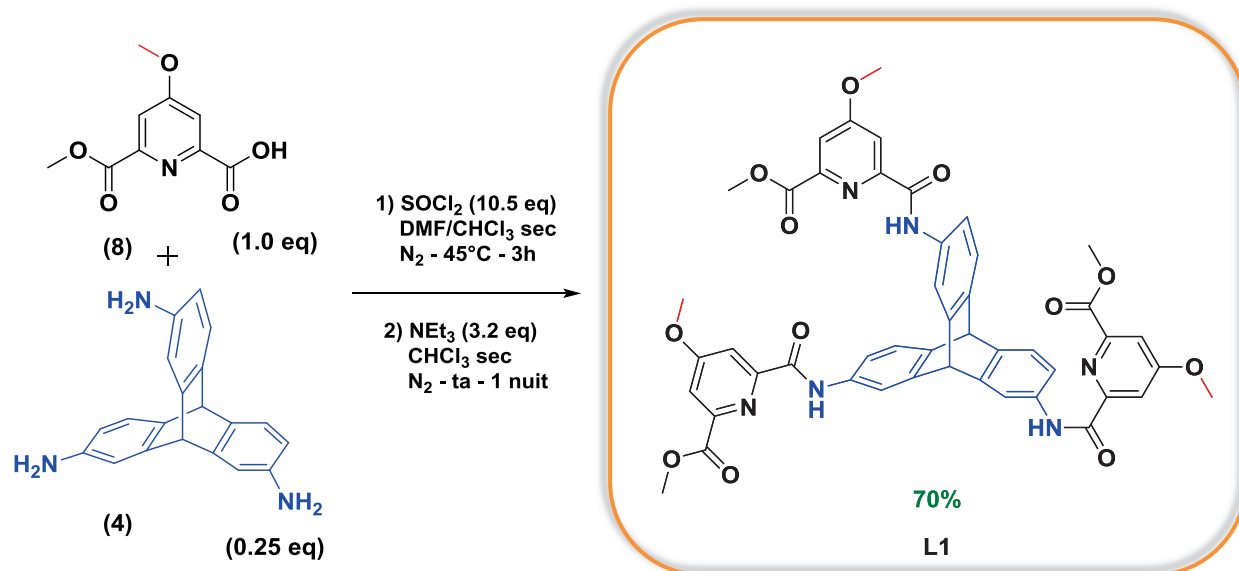


Schéma II - 3 : Synthèse de **L1**

La structure du ligand **L1** est confirmée par des analyses en RMN (^1H , ^{13}C , COSY) et SM.

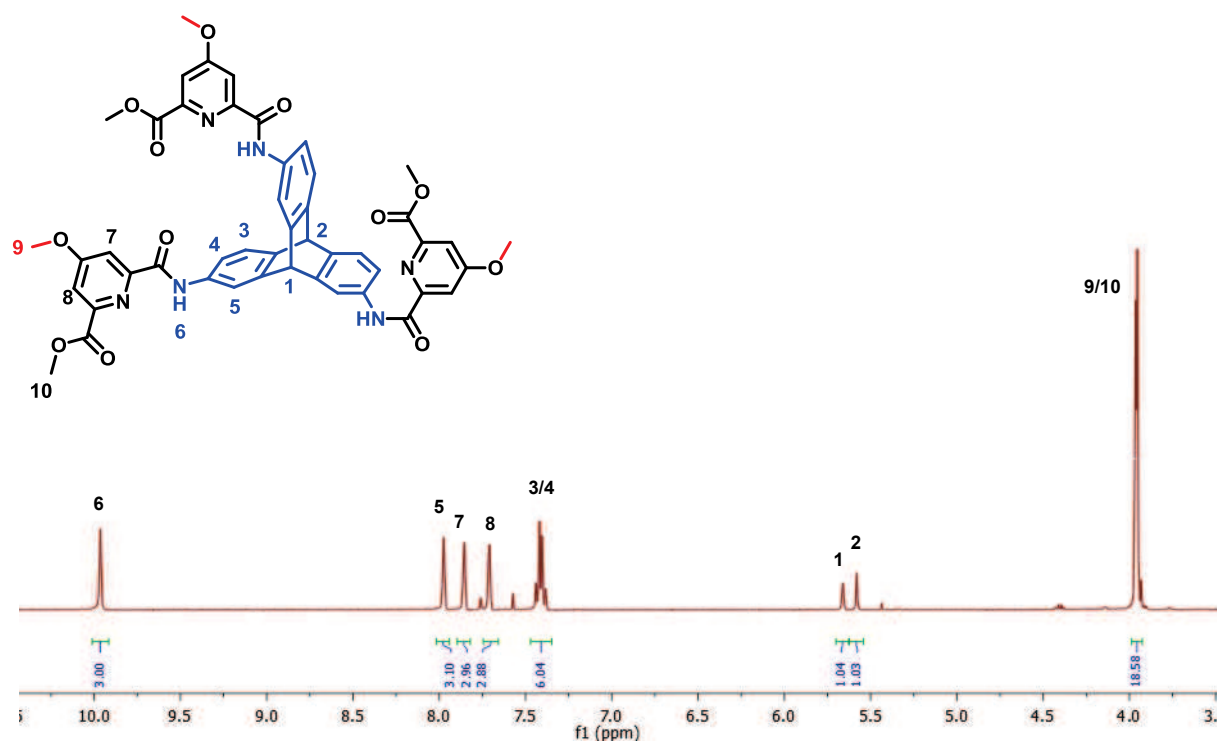


Figure II - 4 : Spectre ^1H RMN du ligand **L1** (600 MHz, 298 K)

Le spectre ^1H RMN du ligand **L1** montre un ensemble de 10 signaux distincts (Figure II - 4). Les trois bras sont par conséquent identiques et la molécule est de symétrie C_{3v} (Figure II - 5).

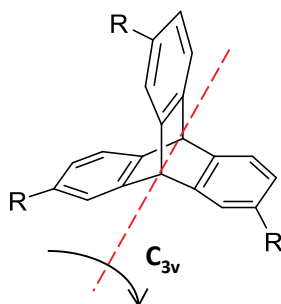


Figure II - 5 : Symétrie du ligand

III. Complexation du ligand **L1** avec Ln(III)

Afin d'étudier la formation des complexes supramoléculaires et d'évaluer leurs propriétés photophysiques, des études de complexation ont été menées avec six lanthanides représentatifs de la série : La(III) , Nd(III) , Sm(III) , Eu(III) , Yb(III) et Lu(III) . Ces études permettent d'observer la formation de complexes en fonction de la taille (rayon ionique) des lanthanides, même si la différence entre le La(III) et le Lu(III) n'est que de 18%. L'analyse détaillée permet d'évaluer la spéciation pour le rapport $[\text{Ln}]/[\text{L}]$ varié.

En outre, toutes les études de complexation ont été effectuées avec des sels de perchlorates de lanthanides afin d'éviter des interactions compétitrices entre les contre ions et les ligands.

Les différents titrages ^1H RMN ont été réalisés dans une solution de $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ (4/3) pour des raisons de solubilité du ligand. Les ajouts de sels de lanthanides se font via une solution de CD_3CN .

1. Etudes avec l'euprium

Dans un premier temps, il a été choisi d'étudier la formation et les propriétés du complexe d'euprium formé avec le ligand **L1**. Etant situé au milieu de la série des lanthanides et de taille moyenne, l'euprium est un des lanthanides les plus étudiés pour la complexation et pour ses propriétés optiques dans le visible.

a) Complexations

Un titrage ^1H RMN a été réalisé (Figure II - 6). Pour cela, des ajouts successifs de $\text{Eu}(\text{ClO}_4)_3$ ont été réalisés de 0 à 1 équivalent de métal. Chaque spectre a été enregistré une heure après l'ajout, afin de s'assurer de l'équilibre de la solution.

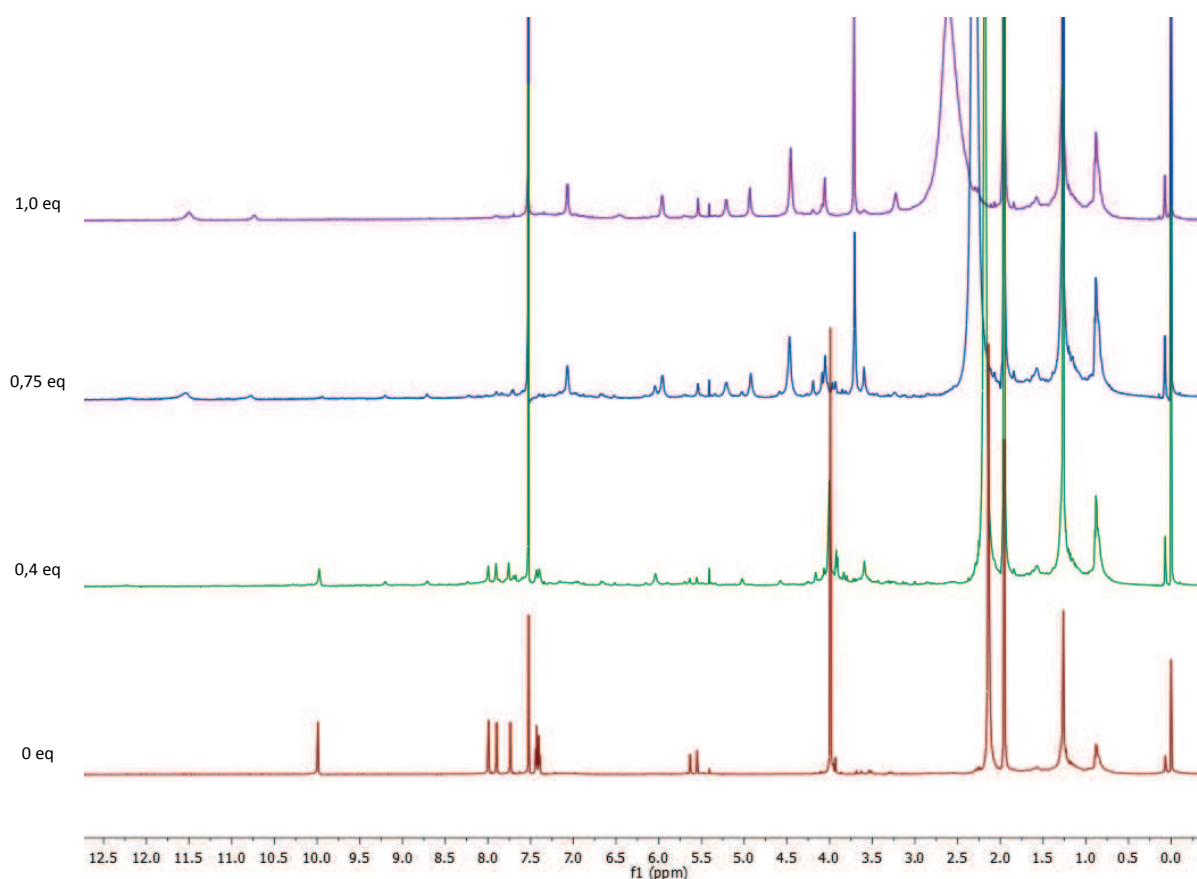


Figure II - 6 : Spectre ^1H RMN du titrage de **L1** avec $\text{Eu}(\text{ClO}_4)_3$ dans $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ (600 MHz, 298 K)

Il est observé une diminution des signaux du ligand **L1** jusqu'à ≈ 0.7 équivalent d'euprimum ajouté. En même temps, de nouveaux signaux apparaissent, mais leur intensité reste faible. Il est difficile d'estimer la structure de ces complexes intermédiaires. A 1.0 équivalent, les signaux apparaissant dès 0.75 équivalent, deviennent majoritaires.

Il est observé la formation d'une seule espèce en présence d'un équivalent de métal. En effet, un ensemble de 10 signaux distincts correspondant aux différents protons du ligand est observé. Cet ensemble de signaux montre une symétrie élevée du complexe formé.

En comparant le spectre ^1H RMN du ligand **L1** avec celui du complexe $[\text{Eu}_4\text{L1}_4]^{12+}$ (Figure II - 7), il est observé un déplacement chimique important pour tous les protons et plus particulièrement pour ceux intervenant dans la coordination du cation lanthanide.

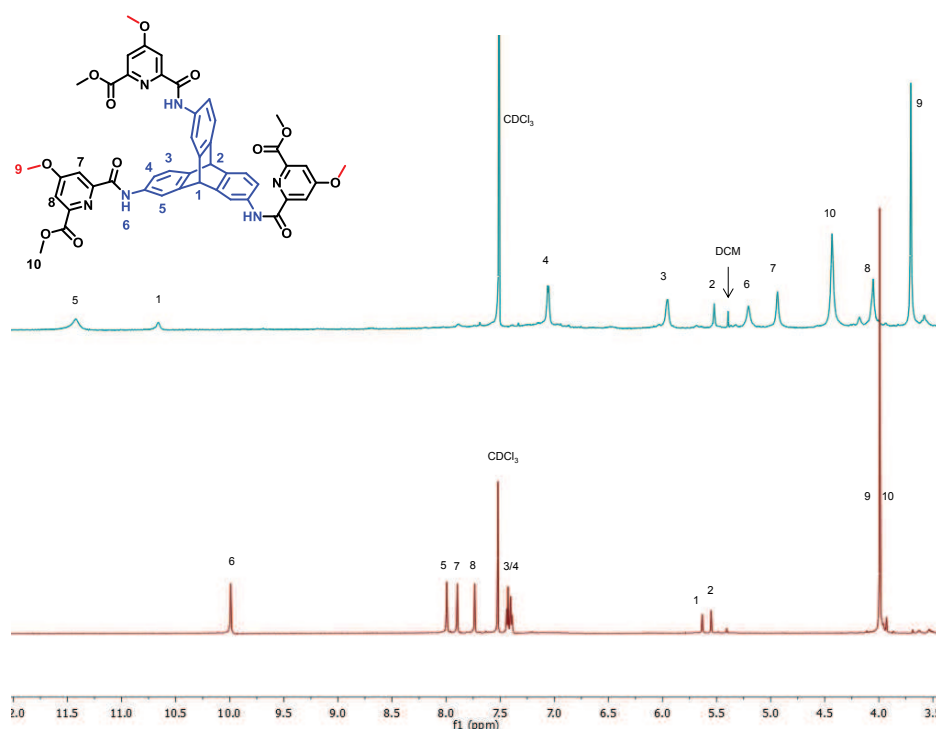


Figure II - 7 : Comparaison du spectre ^1H RMN du ligand **L1** (rouge) et du complexe $[\text{Eu}_4\text{L1}_4]^{12+}$ (bleu) (600 MHz, 298 K)

Les différents protons ont été attribués par des analyses RMN complémentaires (COSY, HSQC, NOESY, TOCSY). Toutefois, le signal du proton H_{10} , correspondant au CH_3 de l'ester, a été attribué arbitrairement. En effet, l'analyse NOESY n'a pas permis l'attribution des deux groupements méthyle. Cependant, la présence de l'euprium dans la structure, suppose un fort déblindage des signaux, due au paramagnétisme du cation, notamment pour ceux proche du cation. De plus, des études sur un ligand similaire [4] ont montré le déblindage de ce signal. Il a donc été supposé que le signal à 4.5 ppm étant le plus déblindé par rapport au signal situé à 3.6 ppm, pourrait être le proton H_{10} .

Des analyses de spectrométrie de masse (SM) par électrospray, confirment la présence d'une espèce de type Ln_4-L1_4 (Figure II - 8). Les pics de masse inférieure, à celle du complexe, correspondent à la perte d'une paire d'ions ($H^+ ClO_4^-$). Ce phénomène est observé pour tous les complexes décrits dans ce chapitre. Une description plus détaillée des résultats de SM est proposée ultérieurement, pour le complexe de samarium.

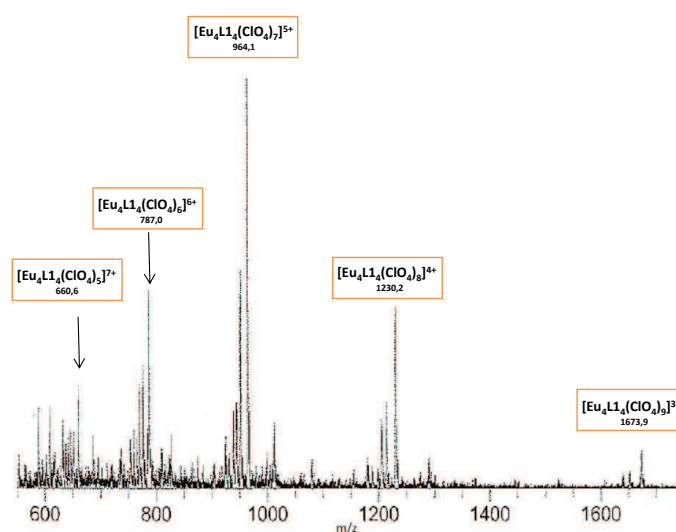


Figure II - 8 : Spectre de masse du complexe $[Eu_4L1_4]^{12+}$ (ESI, mode positif)

Afin d'étudier l'évolution de la complexation, le titrage ^1H RMN a été réalisé jusqu'à 5.0 équivalents de métal (Figure II - 9). Il est observé la transformation du complexe tétranucléaire en une nouvelle espèce, en présence d'excès d'euporium. Il est supposé que la nouvelle espèce formée est un complexe trinucéaire de type $[\text{Eu}_3\text{L1}_2]^{9+}$.

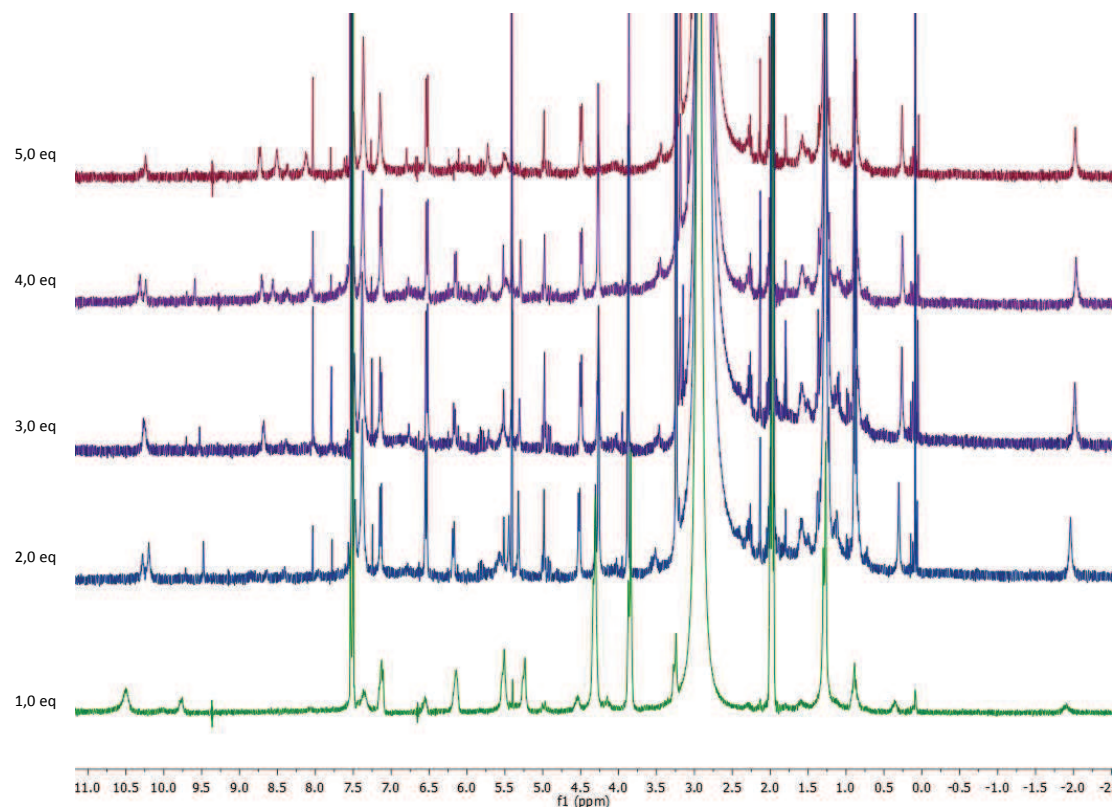


Figure II - 9 : Spectre ^1H RMN du titrage de L1 avec $\text{Eu}(\text{ClO}_4)_3$ de 1 à 5 équivalents dans $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ (600 MHz, 298 K)

L'isolation de la deuxième espèce s'est révélée difficile à partir du titrage. Ainsi, cette espèce a été formée en ajoutant les quantités adéquates de métal par rapport au ligand. Le spectre ^1H RMN et les analyses de SM obtenus ont permis de corroborer l'hypothèse de la formation d'un complexe de type 3 : 2 en présence d'excès de métal. Le spectre ^1H correspond à un complexe symétrique car seulement 10 signaux sont observés, ce qui est en accord avec une structure de type sandwich.

Le complexe trinuéculaire obtenu n'a pas été étudié en détail par la suite, car sa structure présumée contient des molécules d'eau coordonnées au métal, ce qui a priori implique l'inhibition de luminescence par désactivation vibrationnelle. Par ailleurs, ces complexes peuvent être difficilement isolés en forme pure.

b) Cristallisation

Afin d'obtenir le complexe tétranuéculaire, un équivalent d' $\text{Eu}(\text{ClO}_4)_3$ et de ligand **L1** ont été mélangés dans une solution de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1). Puis du *t*-butylméthyléther a été diffusé dans ce mélange. Des cristaux ont été obtenus, et des études de cristallographie RX ont pu être menées, donnant la structure suivante (Figure II - 10).

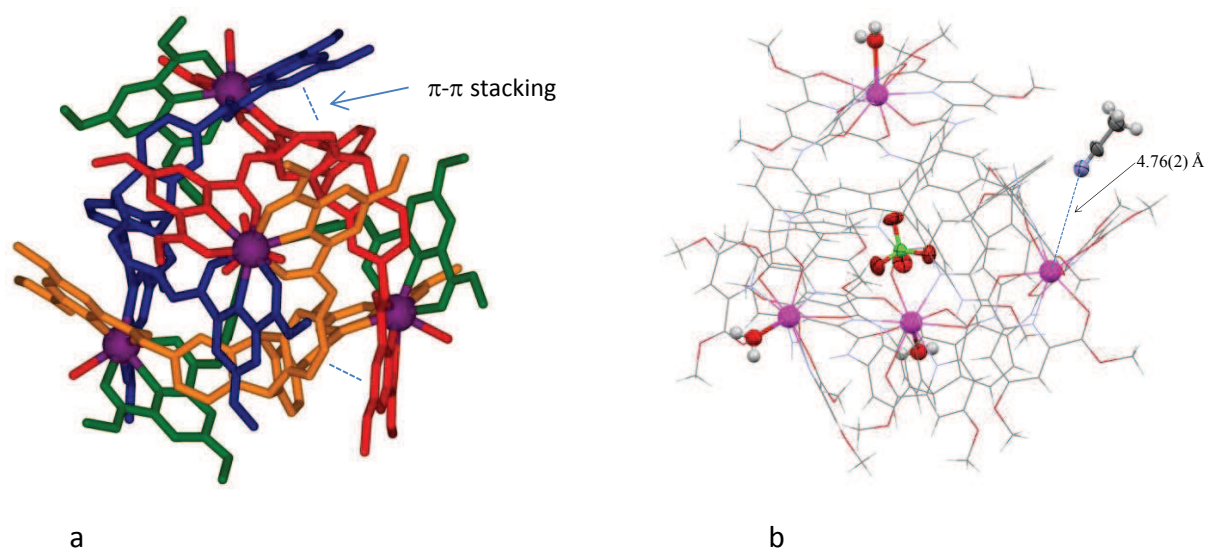


Figure II - 10 : Structure RX du cristal de $[\text{Eu}_4\text{L1}_4]^{12+}$. a) Les ligands ont été colorés arbitrairement pour une meilleure distinction. b) Les molécules d'eau et d'ACN coordinantes ainsi que l'anion perchlorate central ont été mis en évidence sur la structure. Les anions perchlorate désordonnés n'ont pas été montrés

Le complexe d'euporium $[\text{Eu}_4\text{L1}_4]^{12+}$ cristallise dans une maille cubique, en un mélange de deux énantiomères hélicoidaux contenant huit cations $\text{Eu}(\text{III})$. La structure du complexe (Figure II - 10) montre des similitudes avec celle d'un complexe déjà décrit dans la littérature [5] (Figure II - 11).

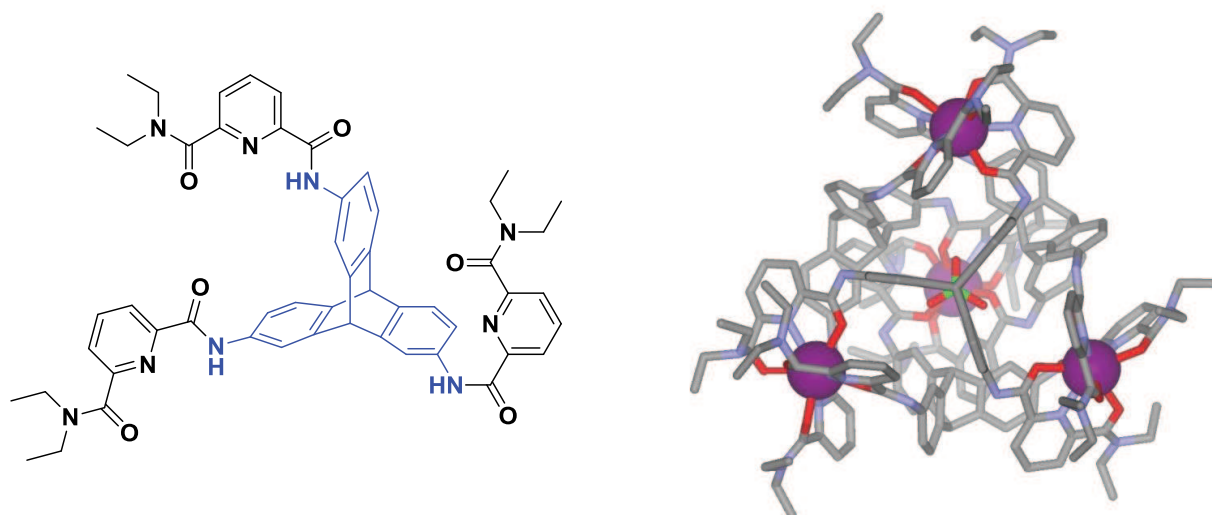


Figure II - 11 : Ligand L0 et structure RX du complexe $[\text{Eu}_4\text{L0}_4]^{12+}$ [5]

D'après la structure cristallographique, les quatre cations lanthanides se trouvent aux sommets de la pyramide tétraédrique (représentés en violet sur la Figure II - 10). La cavité formée par les ligands renferme un anion perchlorate. Les oxygènes de l'anion perchlorate tétraédrique pointent vers les cations europium, prenant ainsi la conformation d'un tétraèdre. Les quatre ligands, représentés dans différentes couleurs pour une meilleure visibilité, coordinent les métaux de manière hélicoïdale.

Seules trois molécules d'eau apparaissent dans les analyses RX. La distance entre les molécules d'eau et le métal est de 2.43 Å. Le complexe est symétrique selon un axe de symétrie pseudo- C_3 .

Il est observé deux distances intermétalliques (Figure II - 12) au sein du complexe : une première de 11.755 Å correspondant à la distance entre deux métaux de la base. Une seconde légèrement plus courte de 11.593 Å correspondant à la distance entre un cation de la base et celui traversé par l'axe de symétrie pseudo- C_3 . Les phényles de l'ancre sont impliqués dans des interactions de type π - π stacking intramoléculaires en interagissant avec la pyridine d'un ligand voisin. L'interaction est représentée schématiquement sur la Figure II - 10 ci-dessus, par une ligne pointillée.

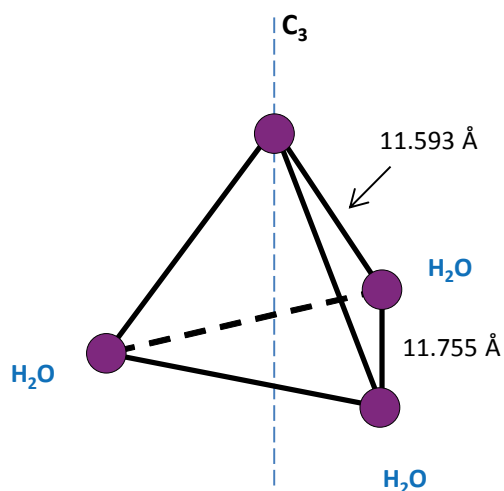


Figure II - 12 : Schématisation du complexe et de l'axe de symétrie

Le cation sur l'axe pseudo- C_3 est nona-coordiné. Seuls les ligands coordinent le cation. Toutefois, il est observé à proximité de ce cation, une molécule d'acétonitrile à 4,76 Å (Figure II - 10). Chaque europium de la base est déca-coordiné. Les cations sont coordonnés par trois unités tridentate de trois ligands différents, et par une molécule d'eau. Ces molécules d'eau sont impliquées dans des liaisons hydrogène avec des anions perchlorate. (Figure II - 13a)

De plus, à proximité des Eu(III) , des anions perchlorate interagissent avec un ou plusieurs protons amide du ligand (Figure II - 13b). Il n'est pas observé de π -stacking intermoléculaire dans la structure cristalline. La structure démontre également que la fonctionnalisation de la pyridine par un groupement méthoxy ne perturbe pas significativement l'organisation tétraédrique étant donné que les fonctions méthoxy pointent vers l'extérieur du complexe. En outre, la présence de l'eau montre que la sphère de coordination de l'euprium est plus accessible.

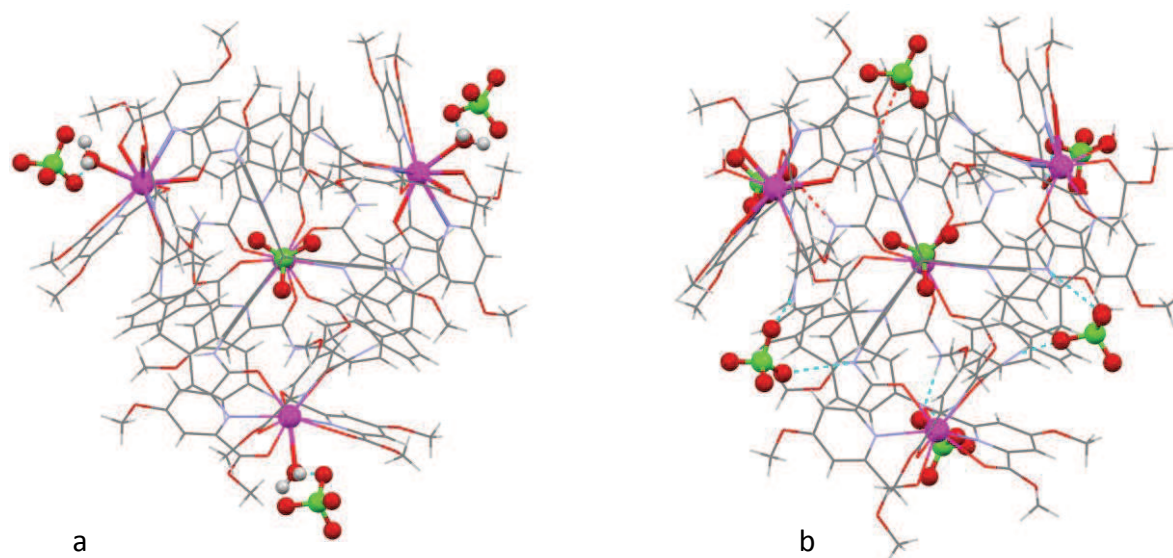


Figure II - 13 : Structure RX du complexe $[\text{Eu}_4\text{L}_{14}]^{12+}$

Une fois les études de complexation et l'obtention d'un complexe tétranucléaire tétraédrique composé d'Eu(III) réalisées, les études de complexation avec les cinq autres lanthanides sélectionnés (La(III), Nd(III), Sm(III), Yb(III) et Lu(III)) ont été effectuées.

2. Etudes avec le lanthane

Malgré ses propriétés non luminescentes, il a été choisi d'étudier le lanthane car ce métal diamagnétique possède le rayon ionique le plus grand de la série. Un titrage ^1H RMN a été réalisé (Figure II - 14). Pour cela, des ajouts successifs de $\text{La}(\text{ClO}_4)_3$ en solution d'acétonitrile ont été réalisés de 0 à 5 équivalents de métal.

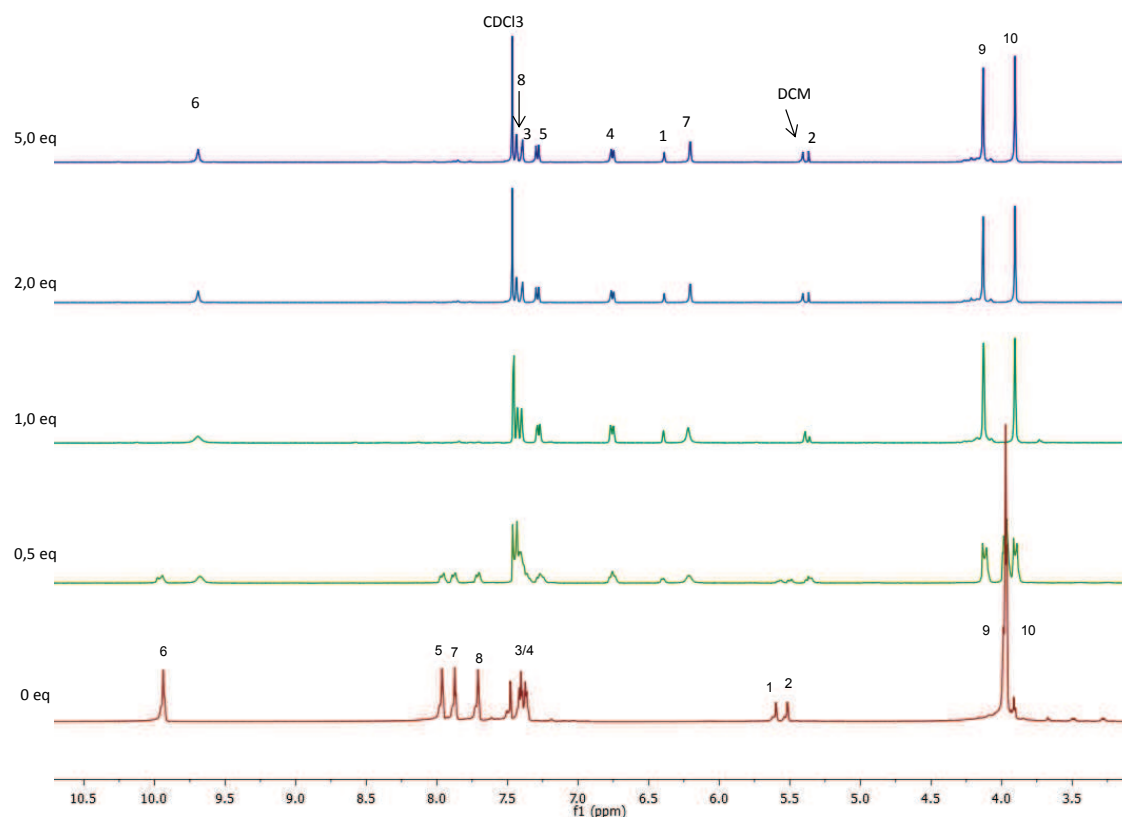


Figure II - 14 : Spectre ^1H RMN du titrage de L1 avec $\text{La}(\text{ClO}_4)_3$ dans $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ (600 MHz, 298 K)

La complexation du lanthane avec le ligand **L1** est différente de celle de l'euprium. En effet, une stabilité relative du complexe même en présence d'excès de métal est observée. Une seule et unique espèce est formée. Cette dernière est caractérisée et confirmée par différentes analyses RMN (^1H , NOESY, COSY, HSQC) ainsi que par SM (Figure II - 15). Les résultats obtenus confirment la formation d'un complexe tétranucléaire $[\text{La}_4\text{L1}_4]^{12+}$ formé par quatre ligands tripodaux et quatre $\text{La}(\text{III})$.

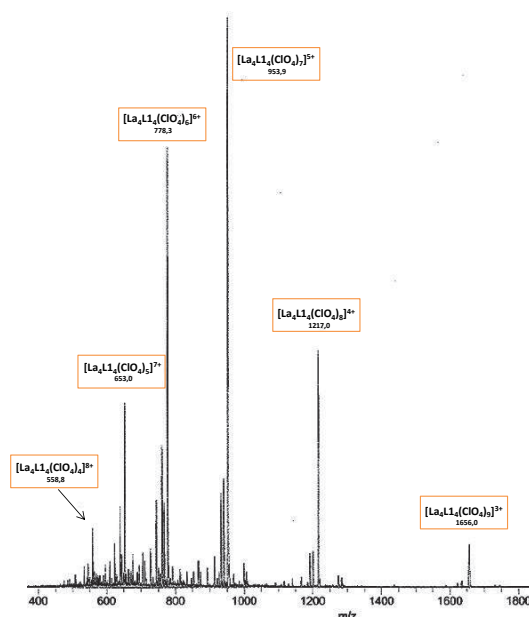


Figure II - 15 : Spectre de masse du complexe tétranucléaire à base de lanthane

Un cristal de complexe tétranucléaire de lanthane obtenu dans les mêmes conditions que $[\text{Eu}_4\text{L1}_4]^{12+}$ a aussi été analysé par RX, malgré des données de diffraction de faible qualité. L'analyse confirme la formation d'une espèce tétranucléaire de type $[\text{La}_4\text{L1}_4]^{12+}$. Les distances intermétalliques sont plus courtes (11.34 Å) que pour le cristal obtenu précédemment $[\text{Eu}_4\text{L1}_4]^{12+}$. Le complexe est donc plus compact. De plus, les quatre cations sont déca-coordinés : neuf fois par trois unités tridentates des différents ligands et une fois par une molécule d'eau. Cela peut s'expliquer par la plus grande taille du rayon ionique du lanthane qui permet un meilleur arrangement des bras complexants.

3. Etudes avec le néodyme

Comme pour le lanthane, vu précédemment, une seule espèce est observée lors du titrage ^1H RMN (Figure II - 16) en présence d'un excès de métal. Cependant, les déplacements chimiques sont plus prononcés pour le néodyme à cause de son paramagnétisme.

Des analyses complémentaires de type COSY, HSQC, NOESY... ont été enregistrées afin d'attribuer les différents protons. Toutefois, certains d'entre eux d'environnement similaire n'ont pu être attribués de manière explicite. En effet, le néodyme est un cation paramagnétique, il augmente la relaxation et il a été impossible d'observer les interactions à travers l'espace (NOESY). De plus, le proton H_1 ainsi que le proton H_5 du cycle aromatique de l'ancre n'ont pu être identifiés.

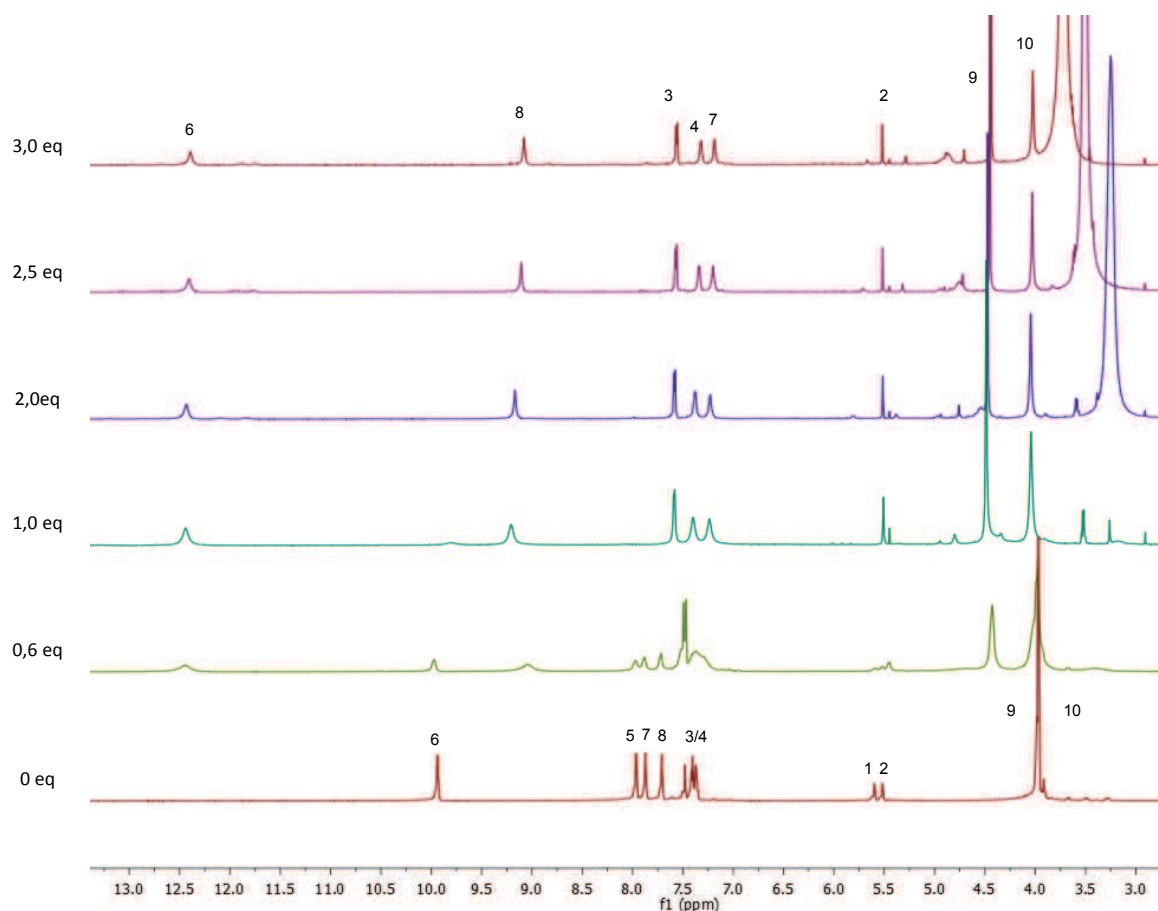


Figure II - 16 : Spectre ^1H RMN du titrage de L1 avec $\text{Nd}(\text{ClO}_4)_3$ dans $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ (600 MHz, 298 K)

Des analyses de SM (Figure II - 17) ont été réalisées sur ce composé afin de confirmer la présence du complexe tétranucléaire, malgré l'absence de deux protons sur le spectre ^1H RMN. Les résultats de SM confirment la présence d'une espèce unique correspondant au complexe $[\text{Nd}_4\text{L1}_4]^{12+}$.

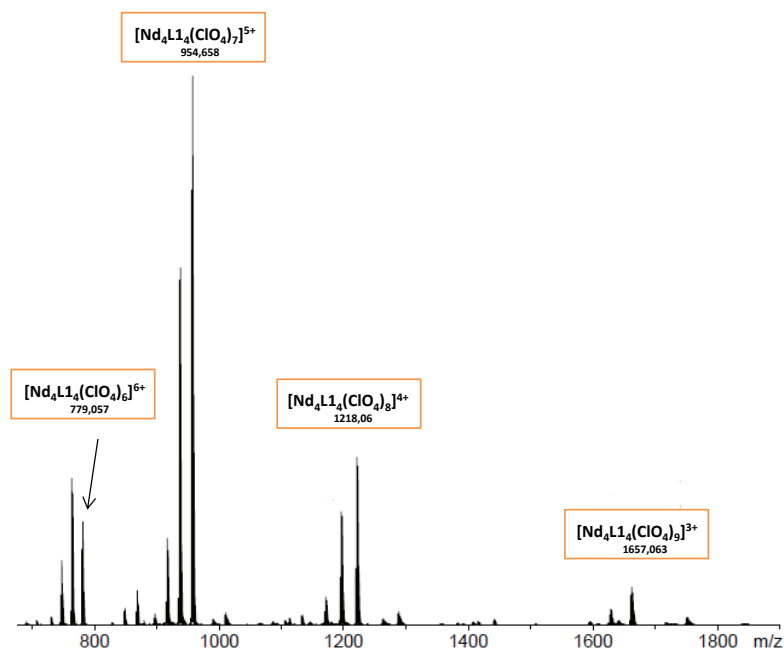


Figure II - 17 : Spectre HRMS (ESI, Mode positif) du complexe $[\text{Nd}_4\text{L}_{14}]^{12+}$

4. Etudes avec le samarium

Les études de complexation pour le samarium ont été menées dans les mêmes conditions que pour les métaux précédents. Dans un premier temps, un titrage ^1H RMN a été effectué (Figure II - 18) de 0 à 4 équivalents de $\text{Sm}(\text{ClO}_4)_3$.

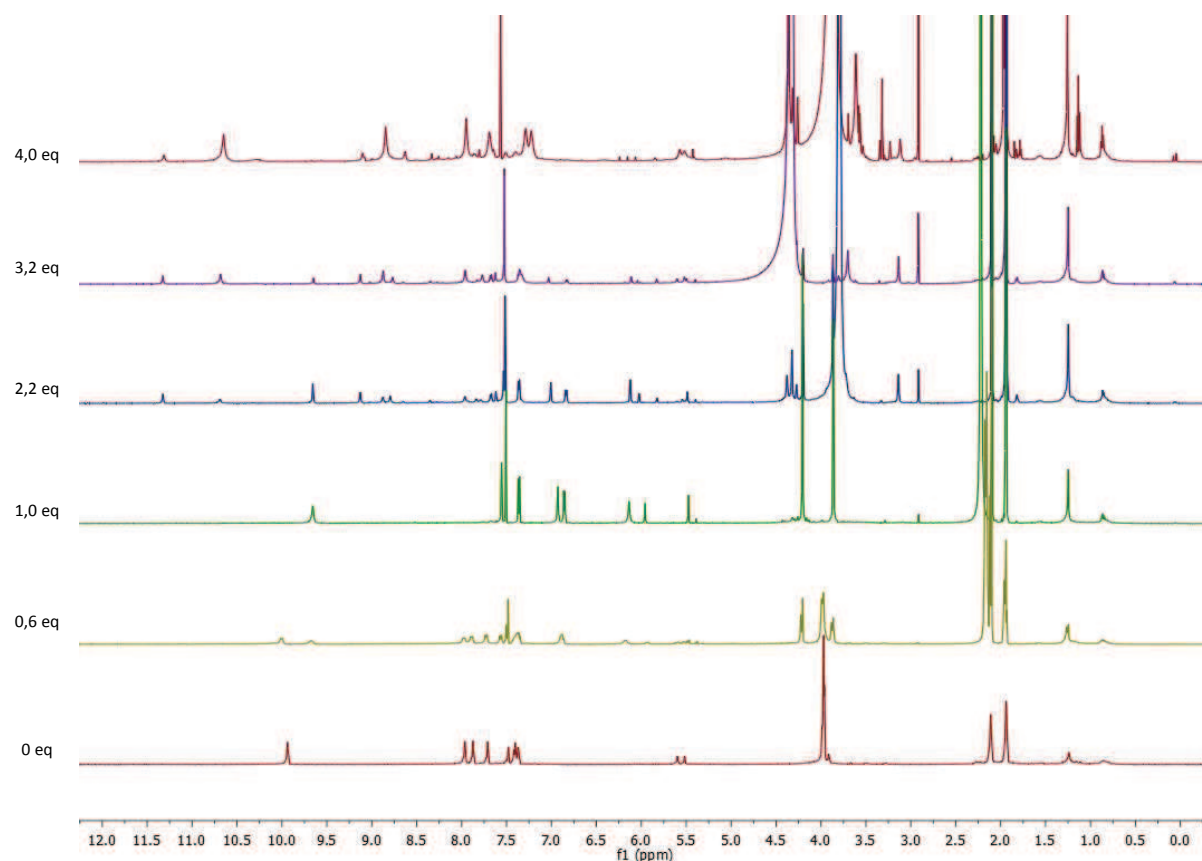


Figure II - 18 : Spectre ^1H RMN du titrage de L1 avec $\text{Sm}(\text{ClO}_4)_3$ dans $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ (600 MHz, 298 K)

Ce titrage ^1H RMN montre la formation d'une première espèce pour une stœchiométrie $[\text{M}:\text{L}]$ 1:1. L'attribution des protons (Figure II - 19) a été réalisée grâce à des analyses RMN supplémentaires (COSY, NOESY...).

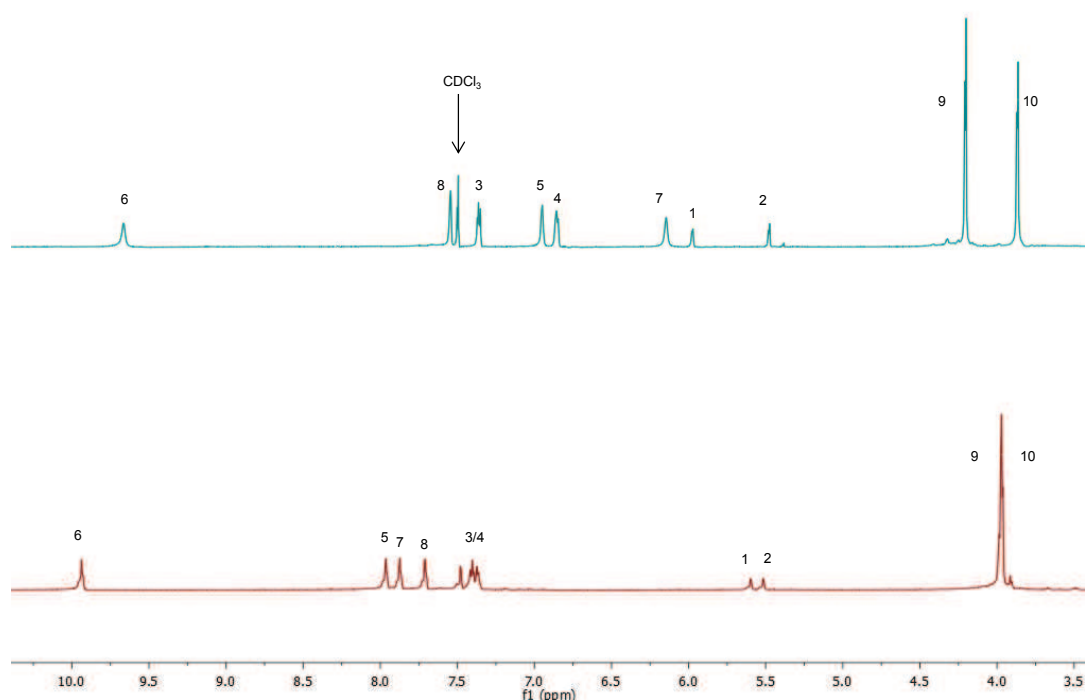


Figure II - 19 : Comparaison des spectres ¹H RMN du ligand L1 (rouge) et du complexe [Sm₄L₁₄]¹²⁺ (600 MHz, 298 K)

Des études de spectrométrie de masse ont permis de confirmer l'existence d'un complexe de type [Sm₄L₁₄]¹²⁺. Dans le spectre suivant (Figure II - 20), les masses du complexe sont attribuées par des points orange.

Contrairement à ce qui est observé pour des molécules organiques classiques où l'état de charge dépend de l'ajout ou la perte d'un proton, les différents états de charge des complexes dépendent de la perte d'un anion perchlorate (ClO₄)⁻. Il a été remarqué que selon l'énergie fournie lors de l'analyse, une perte d'une paire d'ions (H⁺.ClO₄) était possible sans changement de l'état de charge, représentée par des points violets. Il est possible aussi de perdre deux paires d'ions, représenté par des points bleus sur la Figure II - 20.

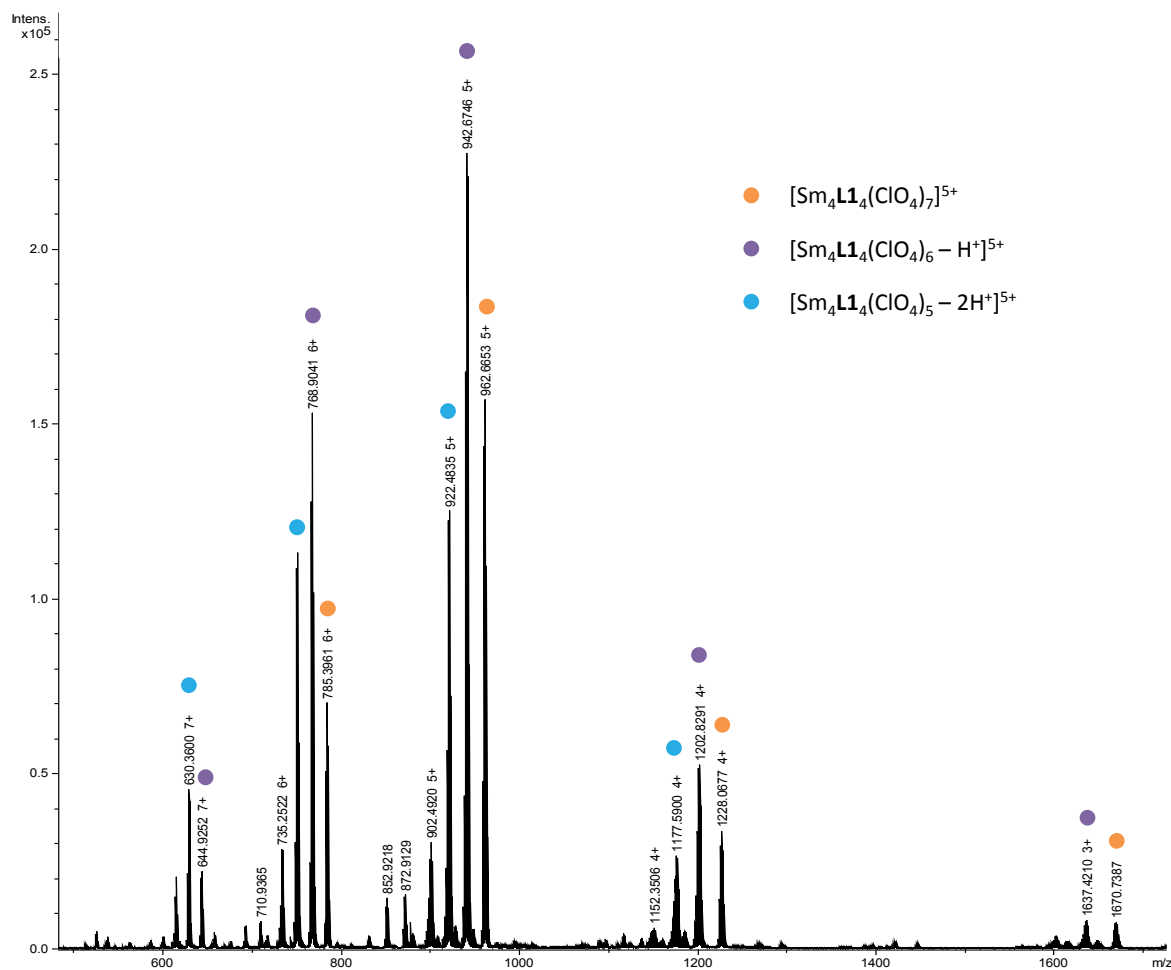


Figure II - 20 : Spectre HRMS (ESI, Mode positif) du complexe $[\text{Sm}_4\text{L1}_4]^{12+}$

La perte d'une ou deux paire(s) d'ions ($\text{H}^+ \text{ClO}_4^-$) ne change pas la structure globale du complexe. La présence d'une seule espèce n'est pas remise en cause.

Un zoom du spectre de masse pour l'état de charge 5+ (Figure II - 21) valide la perte d'une ou plusieurs paires d'ions ($\text{H}^+ \text{ClO}_4^-$). En effet, la masse monoisotopique de HClO_4 est de 99.96 et le delta masse observé est de 19.99, ce qui confirme la perte de la paire d'ions. Dans l'exemple ci-dessous, la perte de trois perchlorates successifs est observée.

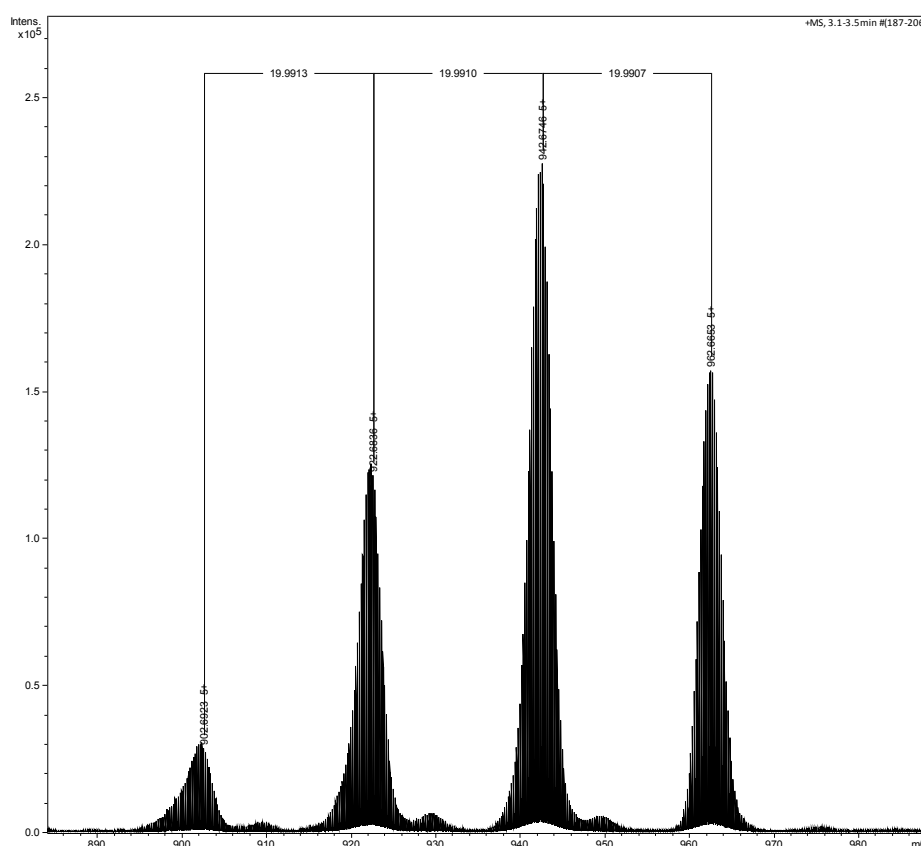
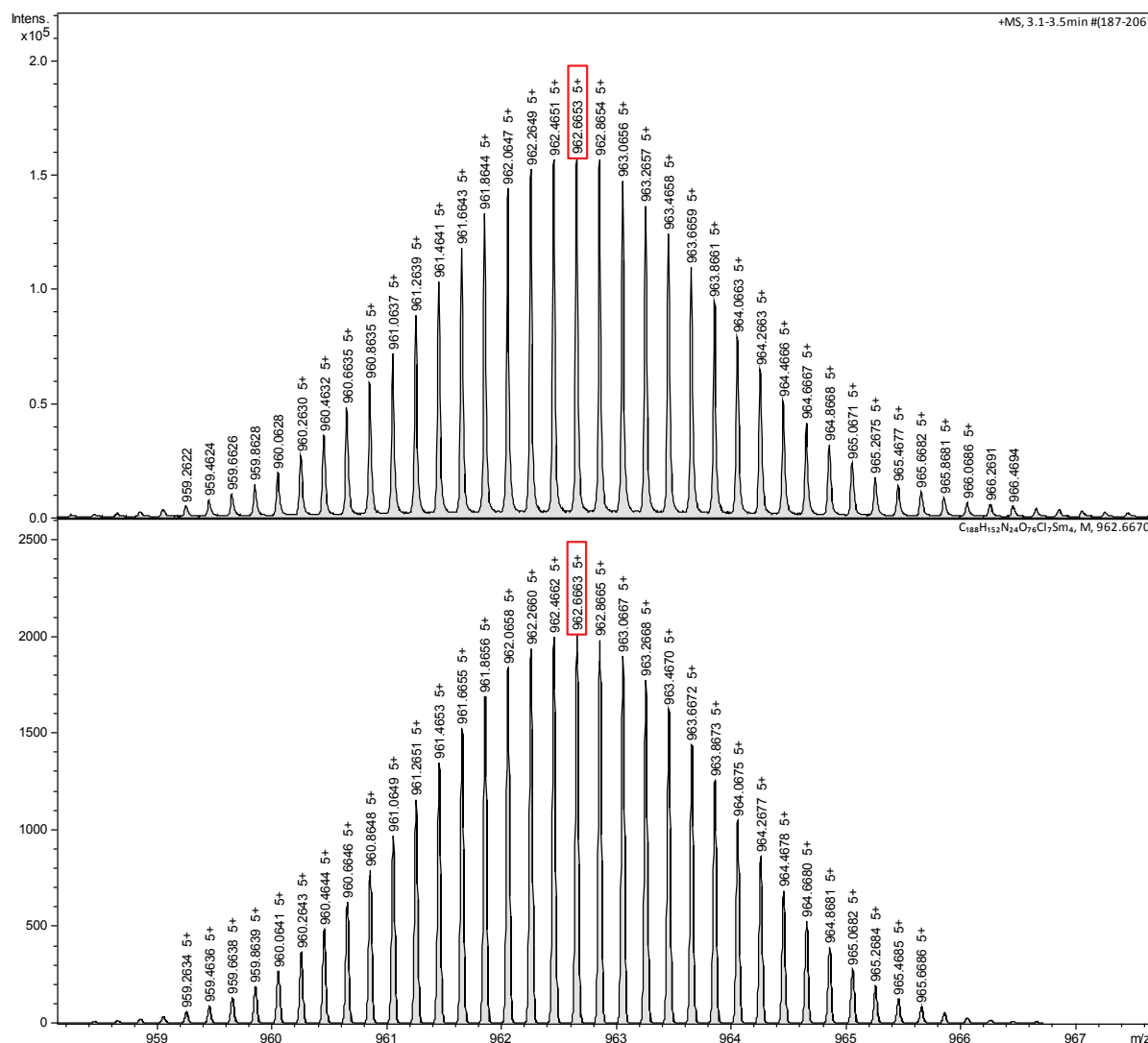


Figure II - 21 : Spectre HRMS (ESI, Mode positif) pour l'état de charge (5+) du complexe $[\text{Sm}_4\text{L1}_4]^{12+}$, m/z 890-980

La Figure II - 22 suivante montre la distribution isotopique pour le complexe $[\text{Sm}_4\text{L1}_4]^{12+}$ à l'état de charge 5+. Le profil de la distribution isotopique obtenu est en accord avec celui calculé, ce qui confirme la présence d'une espèce tétranucléaire.



$$M_{\text{monoisotopique}} \text{ théorique} = 4813.3376 \text{ Da} ; (m/z \text{ théo})^{5+} = 962.6663 ; (m/z \text{ obs})^{5+} = 962.6653$$

Figure II - 22 : Distribution isotopique pour l'état de charge (5+) du complexe $[\text{Sm}_4\text{L1}_4]^{12+}$ (observé en haut, théorique en bas)

Suite aux ajouts successifs de métal, l'apparition d'une seconde espèce est observée, pouvant correspondre à un complexe de type trinucéaire. Ce système coexiste avec l'espèce tétranucéaire précédemment décrite. Il est observé la présence de deux nouveaux complexes, un à 3.0 équivalents de métal et un second à 4.0 équivalents. Toutefois, les analyses de spectrométrie de masse montrent la présence d'une seule espèce de type trinucéaire. Il peut donc être envisagé deux systèmes trinucéaires de géométries différentes mais de symétrie D_3 . Les complexes trinucéaires n'ont pas été isolés.

5. Etudes avec l'ytterbium et le lutécium

Des titrages ^1H RMN ont été réalisés en suivant le même protocole que pour les autres métaux. Que ce soit pour l'ytterbium ou le lutécium une espèce a été observée pour une stœchiométrie 1 :1.

L'effet paramagnétique de l'ytterbium induit un fort déplacement des protons. En effet, il est observé deux protons à 33 et 35.5 ppm pouvant correspondre aux protons H_1 et H_5 . Les analyses complémentaires RMN (NOESY, HSQC...) n'ont pas permis d'attribuer avec exactitude les différents protons. Toutefois, les analyses HSQC ont permis de faire des corrélations entre les protons et les carbones permettant ainsi de déterminer les différents déplacements chimiques. Les différents protons aromatiques ont pu être identifiés et sont représentés par des flèches bleues sur la Figure II - 23.

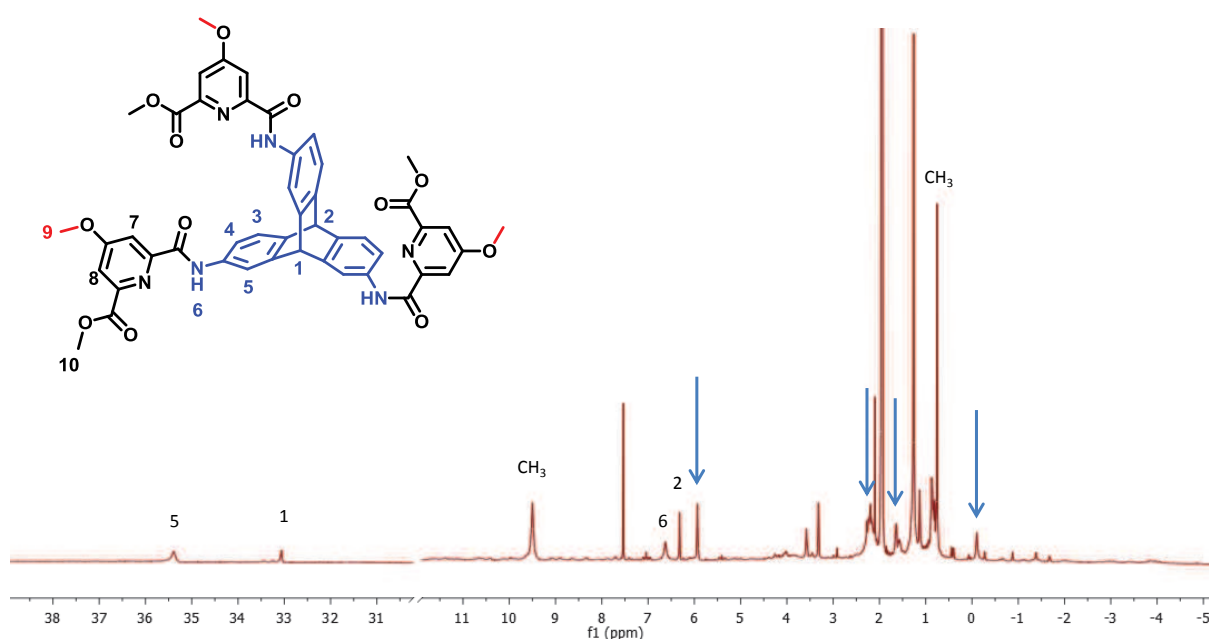


Figure II - 23 : Spectre ^1H RMN du complexe $[\text{Yb}_4\text{L1}_4]^{12+}$, les flèches bleues représentent les protons aromatiques (600 MHz, 298 K)

Des analyses de SM ont été réalisées afin de confirmer l'espèce obtenue (Figure II - 24).

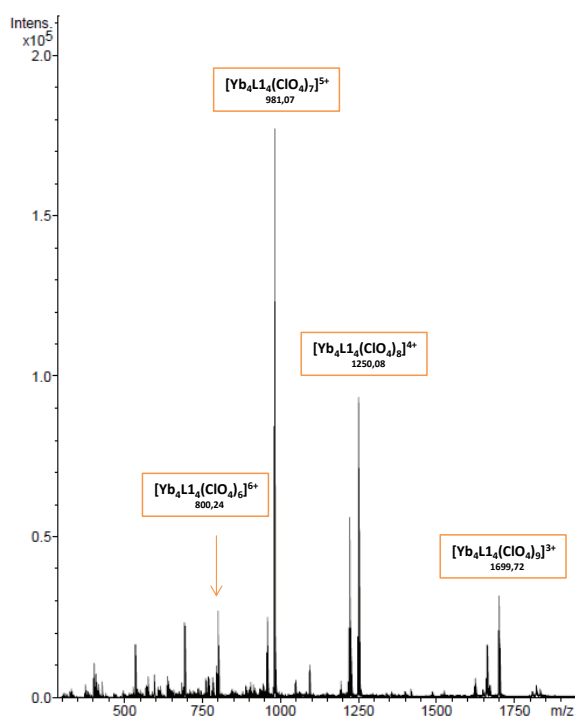


Figure II - 24 : Spectre HRMS (ESI, Mode positif) du complexe $[\text{Yb}_4\text{L1}_4]^{12+}$

Le titrage ^1H RMN a été poursuivi avec un excès de métal. Plusieurs nouvelles espèces sont apparues mais difficilement caractérisables du fait du paramagnétisme de l'ytterbium. Toutefois, les analyses de SM ont permis d'identifier une espèce de type trinucéaire $[\text{Yb}_3\text{L1}_4]^{9+}$ coexistant avec le complexe tétranucéaire formé pour une stœchiométrie 1 :1.

En ce qui concerne la complexation avec le lutécium, la formation du complexe tétranucéaire est aussi observée pour $[\text{Ln}]/[\text{L1}] = 1$ (Figure II - 25). Toutefois lors des analyses de SM pour confirmer la structure tétranucéaire, il est observé la présence du complexe de type 4 :4 mais aussi des espèces de type 2 :3. Ces espèces non observées sur les analyses ^1H RMN sont issues de la dissociation du complexe lors de l'ionisation en phase gazeuse. Ces résultats peuvent s'expliquer par une faible stabilité du complexe. En effet, le lutécium étant le plus petit cation, la disposition des différents ligands autour du lanthanide est plus contrainte que pour les autres lanthanides.

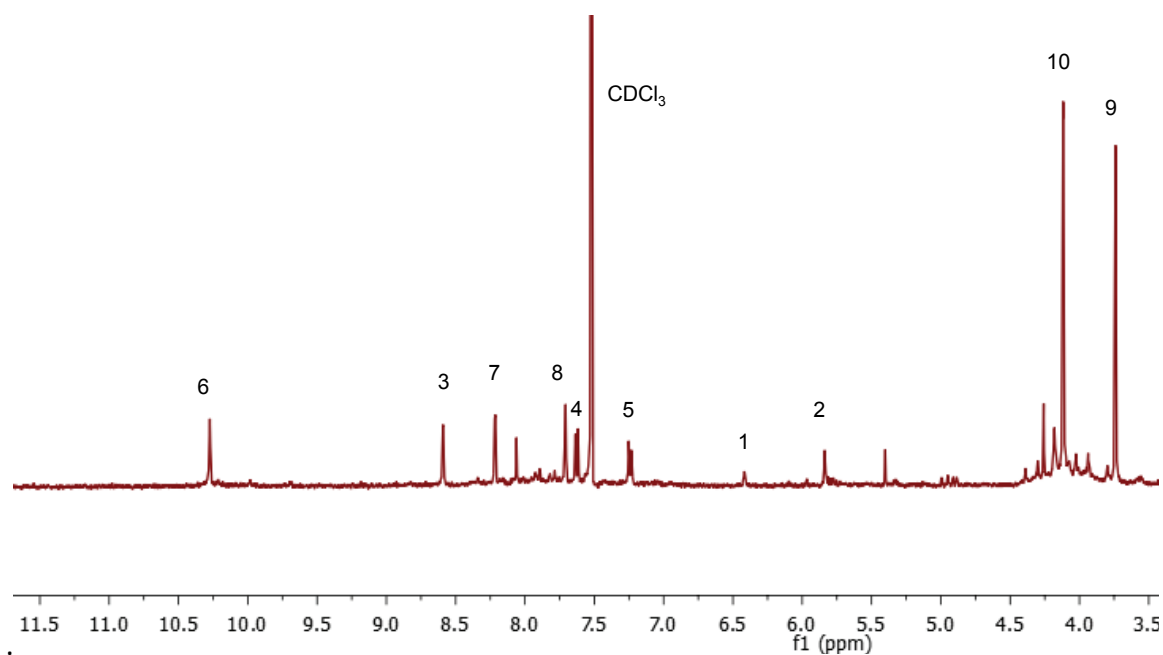


Figure II - 25 : Spectre ^1H RMN du complexe $[\text{Lu}_4\text{L1}_4]^{12+}$ (600 MHz, 298 K)

6. Conclusions sur les études de complexation du ligand L1

Le ligand **L1** (Figure II - 26) a été synthétisé afin d'en étudier la complexation avec différents lanthanides.

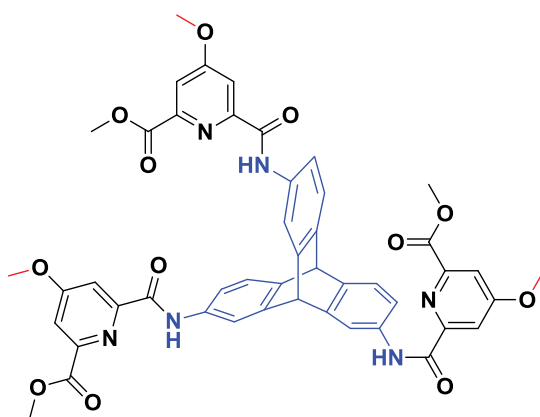


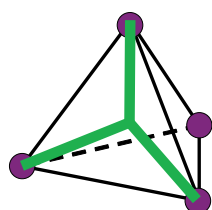
Figure II - 26 : Ligand L1

Le tableau ci-dessous (Tableau II - 1) est un récapitulatif des espèces majoritaires obtenues dans les conditions décrites précédemment. Pour chaque lanthanide étudié, il est observé la formation d'une espèce tétranucléaire symétrique pour une stœchiométrie 1 : 1. L'arrangement est de type tétraédrique (Figure II - 27). Il est remarqué que le complexe tétranucléaire est stable même en présence d'un excès de métal pour les cations les plus gros (La(III) et Nd(III)). La formation d'une seconde espèce de type trinucéaire est observée pour le reste des lanthanides étudiés. Ce système pourrait être de type sandwich (Figure II - 27). Les complexes tétra et trinucéaire coexistent en solution en excès de métal, mais l'équilibre se déplace progressivement vers l'espèce trinucéaire.

Tableau II - 1: Récapitulatif des espèces majoritairement formées pour le ligand L1

Ln^{3+} Equivalents	La	Nd	Sm	Eu	Yb	Lu
1	4:4	4:4	4:4	4:4	4:4	4:4
3	4:4	4:4	3:2	3:2	3:2	3:2

Sur la Figure II - 27, les ligands tripodaux sont représentés en vert et les lanthanides en violet. Pour le complexe tétranucléaire, les quatre ligands sont disposés sur les faces et les métaux pointent aux extrémités. Pour le complexe trinucéaire, les deux ligands sont disposés de part et d'autre tel un sandwich. L'intérêt pour les complexes trinucéaires est limité car ils présentent une sphère de coordination insaturée.



Complexe tétraédrique



Complexe « sandwich »

Figure II - 27 : Géométrie des complexes

IV. Synthèse du ligand L2

La fonctionnalisation du ligand, précédemment étudié, par une chaîne pégylée a pour but d'augmenter l'hydrosolubilité du ligand et à terme les complexes formés, en vue d'une application en milieu biologique.

La synthèse du ligand **L2** consiste à coupler le précurseur **(12)** avec l'ancre **(4)**. La synthèse du précurseur **(12)** suit le schéma suivant (Schéma II - 4). La synthèse se fait en trois étapes.

1. Synthèse du précurseur (12)

a) Synthèse du diester (9)

Dans un premier temps, il a été synthétisé un précurseur de type méthylique mais lors des étapes suivantes de fonctionnalisation, il s'est avéré que le méthyl ester était peu résistant à l'hydrolyse ce qui engendrait l'hydrolyse des deux fonctions ester. C'est pourquoi dans cette voie de synthèse, les deux acides carboxyliques de l'acide chélidamique sont protégés par des esters éthyliques.

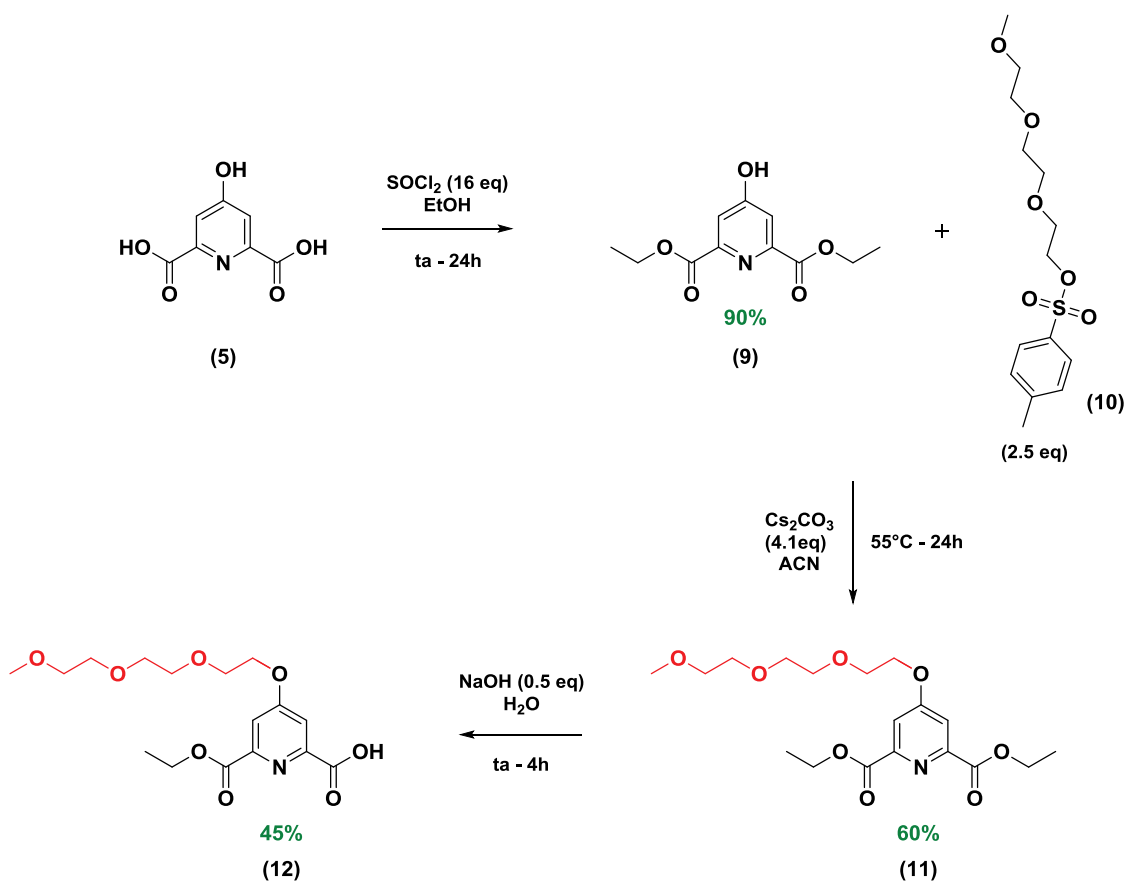


Schéma II - 4 : Synthèse du précurseur (12)

Le dérivé diester **(9)** est synthétisé par réaction de l'acide chélidamique **(5)** avec un large excès de chlorure de thionyle dans l'éthanol à température ambiante pendant 24h. Il est purifié par chromatographie sur colonne (silice, DCM/MeOH 2%) avec un rendement de 90%. L'estérification des fonctions acides carboxyliques a aussi été réalisée par réaction de l'éthanol et de l'acide sulfurique, chauffés à reflux, mais les rendements se sont avérés plus faibles.

b) Fonctionnalisation de la pyridine

Pour faciliter le couplage de la chaîne pégylée sur la fonction alcool du dérivé chélidamique, il a été choisi d'y ajouter un groupement tosylo en bout de chaîne. Pour cela, le triéthylène glycol monométhyléther et le chlorure de 4-toluènesulfonyl sont mis en présence d'une base dans le DCM.

Une fois purifié par chromatographie sur colonne, le dérivé pégylé activé par le groupement tosylate (**10**) est couplé à la fonction hydroxyle en position para de la pyridine. La substitution nucléophile se fait en présence de carbonate de césium dans l'ACN pendant 24h à 55°C. Une base faible a été utilisée afin de ne pas hydrolyser les esters lors du couplage. Le composé (**11**) est purifié par chromatographie sur colonne (silice, DCM/MeOH 2%).

c) Synthèse du composé (**12**)

Afin de coupler le dérivé chélidamique fonctionnalisé par la chaîne pégylée (**11**), sur la plateforme d'ancrage (**4**), l'hydrolyse d'un des esters éthyliques du composé doit être réalisée.

Pour cela, le composé (**11**) est mis en suspension dans l'eau, et 0.5 équivalent de NaOH est ajouté. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. Il s'est avéré plus simple pour isoler le produit désiré (Figure II - 28) de n'ajouter qu'un demi équivalent de base. En effet, à 0.6 équivalent et plus, une nette tendance à l'hydrolyse des deux fonctions esters est observée. Le produit (**12**) est isolé par des lavages acido-basiques successifs.

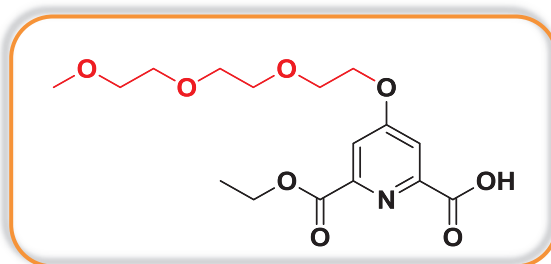


Figure II - 28 : Précurseur (**12**)

2. Couplage sur l'ancre pour obtenir le ligand L2

Le couplage final suit la même méthodologie de synthèse que pour le ligand **L1** (Schéma II - 5). Dans un premier temps, le chlorure d'acyle est formé in situ grâce à l'activation de l'acide carboxylique par le chlorure de thionyle, puis l'amino triptycène (**4**) est ajoutée. En utilisant un léger excès de dérivé chélidamique activé, et en évaporant à sec sous vide le solvant lors de l'étape intermédiaire (formation du chlorure d'acyle), la réaction est quasi totale. De plus, il n'a pas été nécessaire de procéder à une purification par chromatographie sur colonne pour isoler le produit.

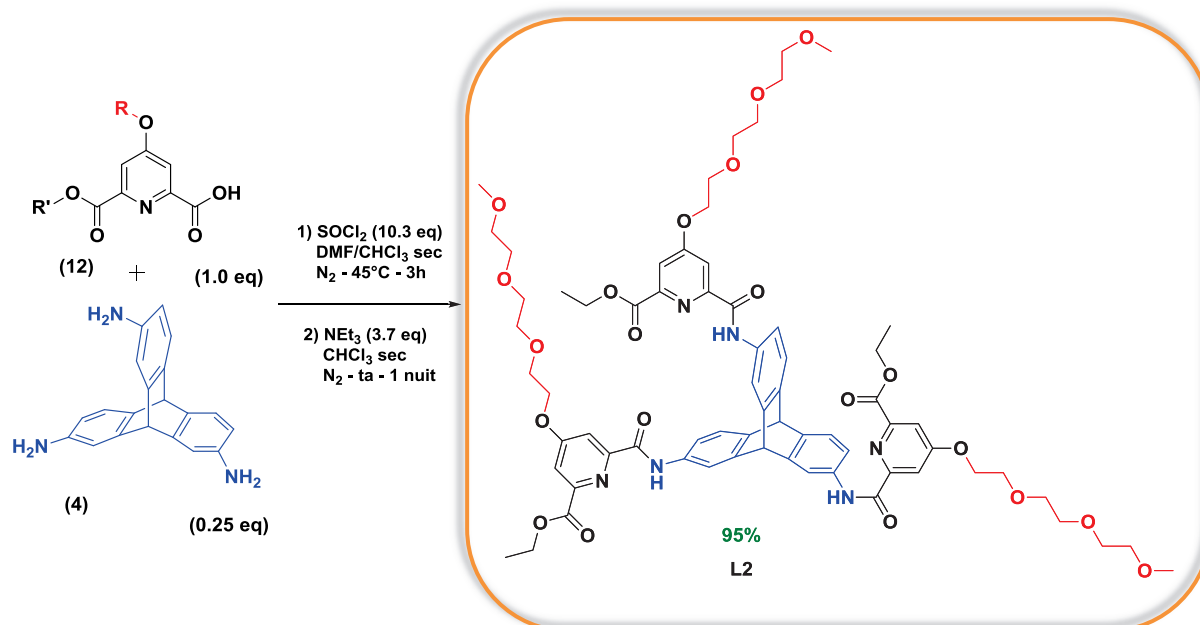
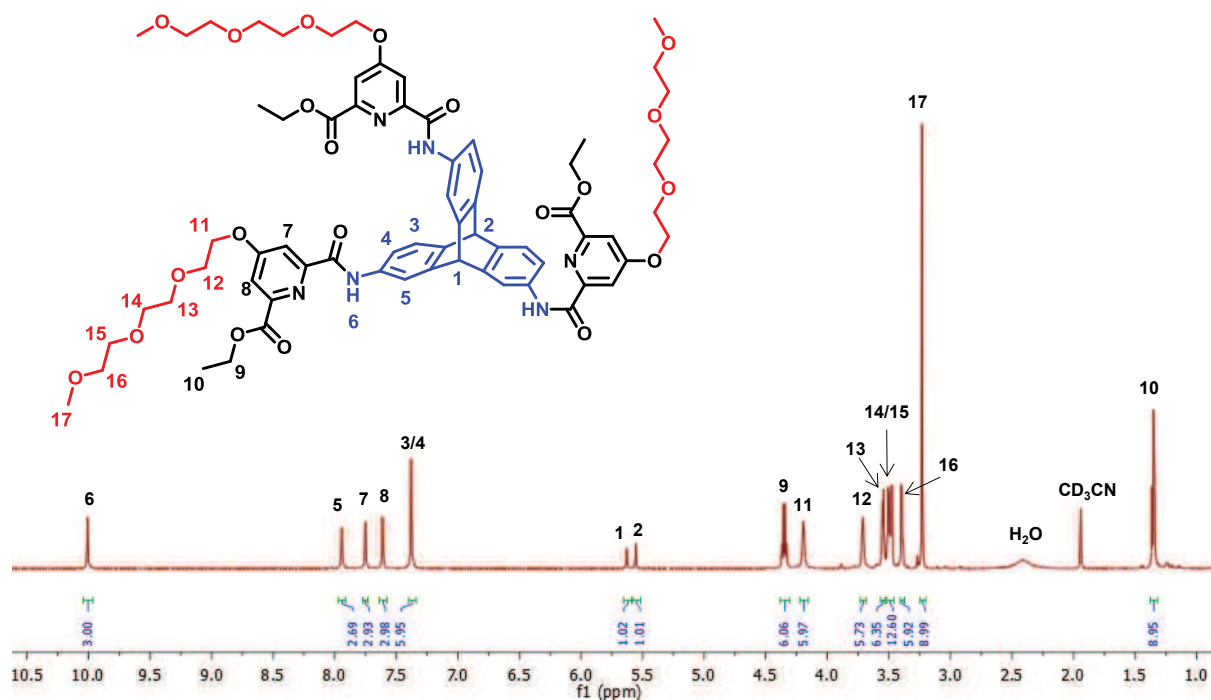


Schéma II - 5 : Dernière étape de synthèse du ligand **L2**

Le ligand **L2** a été caractérisé par ^1H RMN, ^{13}C RMN. L'attribution du spectre ^1H est représentée ci-dessous (Figure II - 29). Le spectre RMN a été acquis dans l'acétonitrile deutéré pour obtenir une meilleure résolution de la multiplicité des pics et s'affranchir du pic résiduel de chloroforme deutéré à 7,26 ppm. Comme pour le tripode précédent, une symétrie C_{3v} est observée. Un ensemble de 17 pics distincts reflète le même environnement chimique des trois bras.

Figure II - 29 : Spectre ^1H RMN du ligand L2 (600 MHz, 298 K)

V. Complexations du ligand L2 avec Ln(III)

Comme pour le ligand **L1**, différentes études ont été menées afin d'étudier le comportement de la formation du complexe avec la présence d'un groupement fonctionnel tel que le PEG. Pour cela, des titrages ^1H RMN, avec divers lanthanides ont été effectués. Le ligand **L2** étant soluble dans l'acétonitrile, les titrages ont donc été réalisés dans le CD_3CN uniquement.

1. Complexations avec le lanthane

Comme pour les études précédentes, la complexation a été suivie par ^1H RMN, suite à des ajouts successifs de $\text{La}(\text{ClO}_4)_3$ (Figure II - 30). La formation d'une seule et unique espèce est observée, à partir d'un équivalent de métal puis en présence d'excès (jusqu'à 3.2 équivalents).

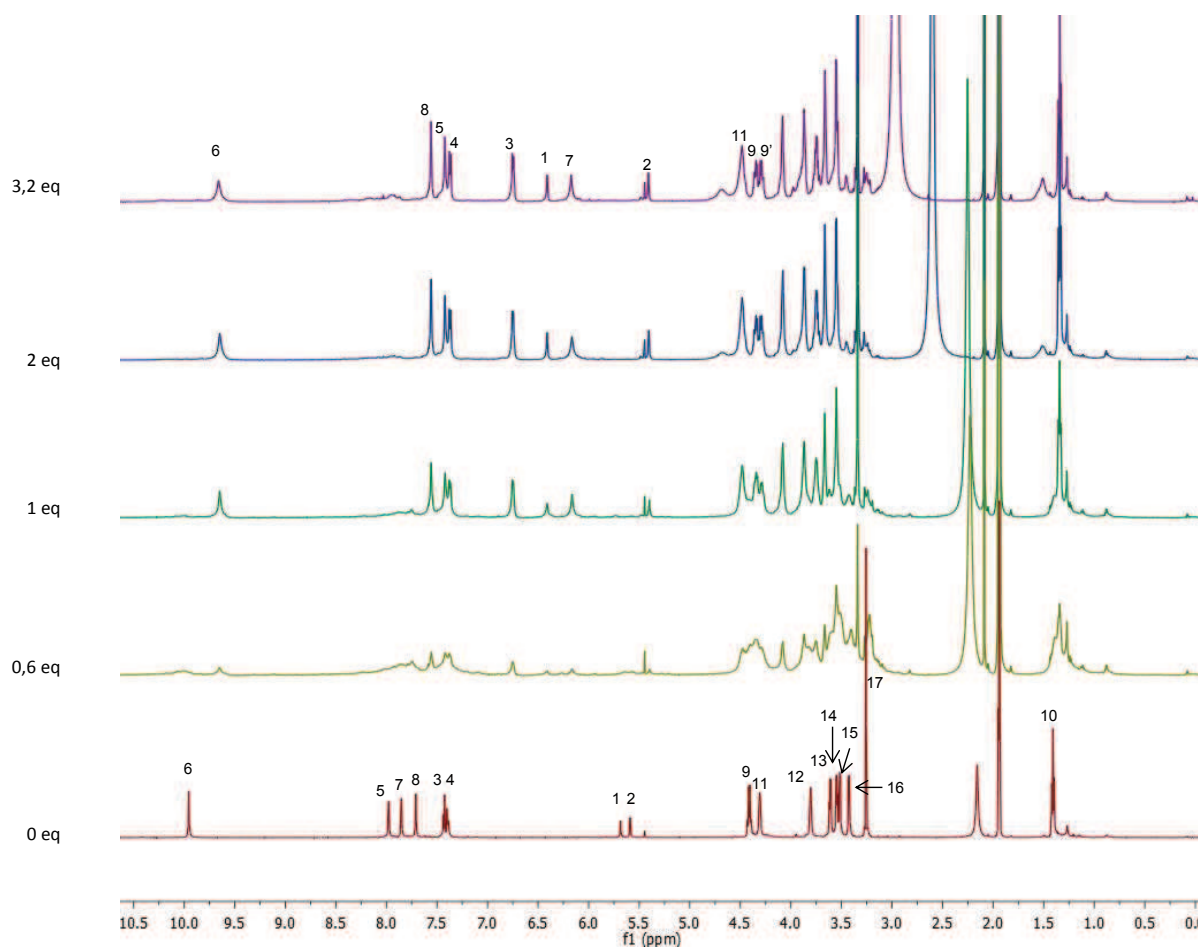


Figure II - 30 : Spectre ^1H RMN du titrage de **L2** avec $\text{La}(\text{ClO}_4)_3$ dans CD_3CN (600 MHz, 298 K)

Sur la figure suivante (Figure II - 31) sont comparés les spectres ^1H RMN du complexe $[\text{La}_4\text{L1}_4]^{12+}$ en rouge et du complexe $[\text{La}_4\text{L2}_4]^{12+}$ en noir. Il est observé les mêmes déplacements chimiques entre les deux complexes, ce qui peut s'expliquer par la similarité de l'unité coordinante. Il est observé un léger déplacement chimique pour certains protons (H_8 et H_5). Ceci pourrait être dû au mélange de solvants $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ ou à une position différente des ligands **L2** autour du lanthanide, par rapport au complexe $[\text{La}_4\text{L1}_4]^{12+}$.

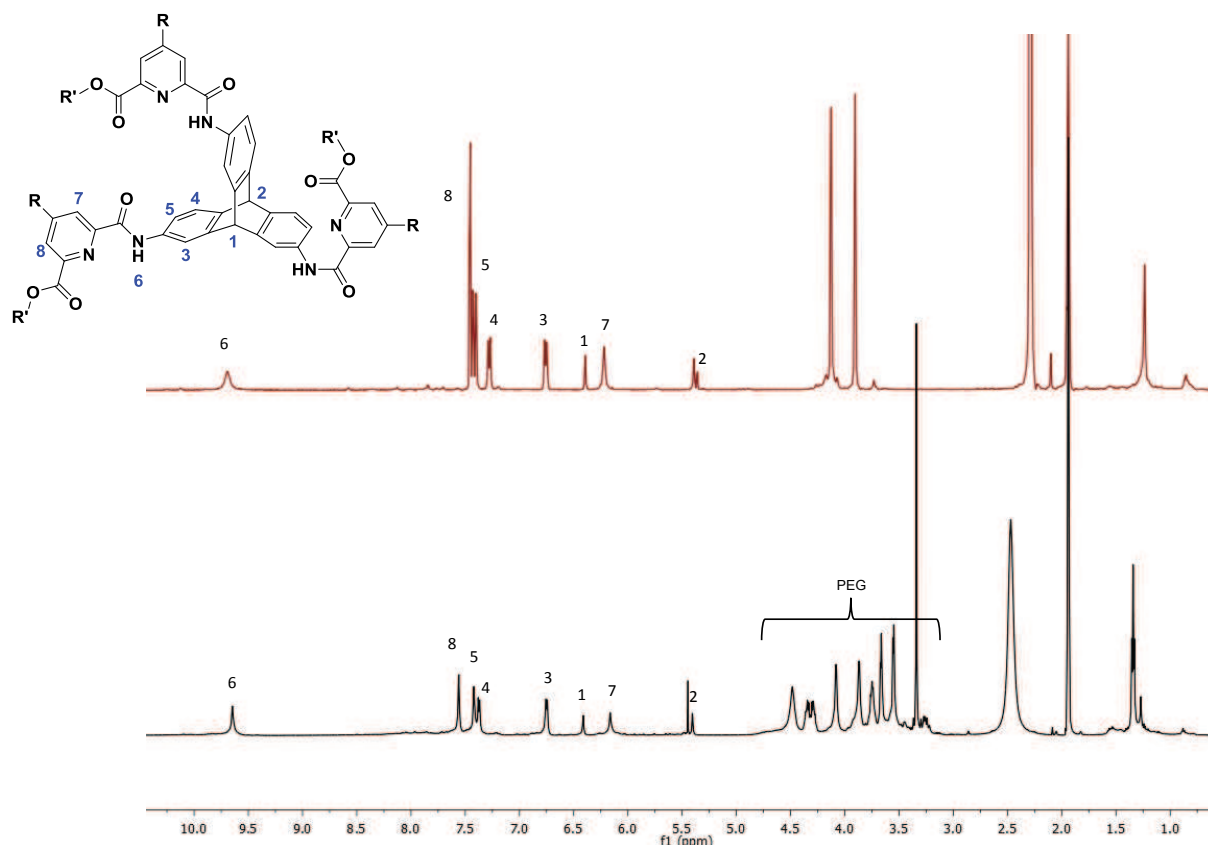


Figure II - 31 : Comparaison des spectres ^1H RMN du complexe $[\text{La}_4\text{L}_{24}]^{12+}$ (noir) et du complexe $[\text{La}_4\text{L}_{14}]^{12+}$ (rouge) (600 MHz, 298 K)

Le groupement PEG n'influe pas et n'est pas trop influencé par la formation du complexe. Toutefois, il est observé un dédoublement des protons H₉, groupement méthyle à l'extrémité de l'ester, qui peut s'expliquer par l'orientation prise par les protons lors de la complexation.

Des essais de cristallisation de ce complexe ont été réalisés, mais se sont révélés infructueux car la structure des bras PEG est trop flexible. Des conditions de diffusion lente optimum n'ont pas encore été trouvées.

Suite à ces observations, il est proposé un modèle moléculaire du complexe (Figure II - 32). La structure générale du complexe correspond à la structure obtenue par RX. Chacun des quatre cations lanthanides est coordonné par trois ligands différents pour former un tétraèdre de symétrie C₃ et les groupements PEG pointent à l'extérieur du complexe sans intervenir dans la complexation.

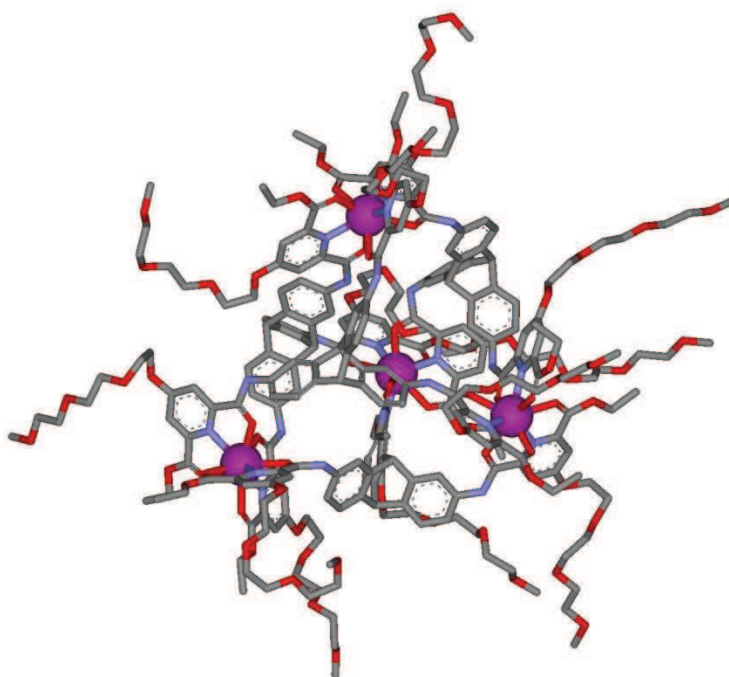


Figure II - 32 : Modèle moléculaire du complexe $[\text{La}_4\text{L2}_4]^{12+}$ optimisé avec ACD/3D Viewer

Des analyses de spectrométrie de masse ont été réalisées sur le complexe formé pour une stœchiométrie [M:L] 1:1 et montrent la présence du complexe de type $[\text{La}_4\text{L2}_4]^{12+}$ sous forme d'adduits avec des anions perchlorate (Figure II - 33).

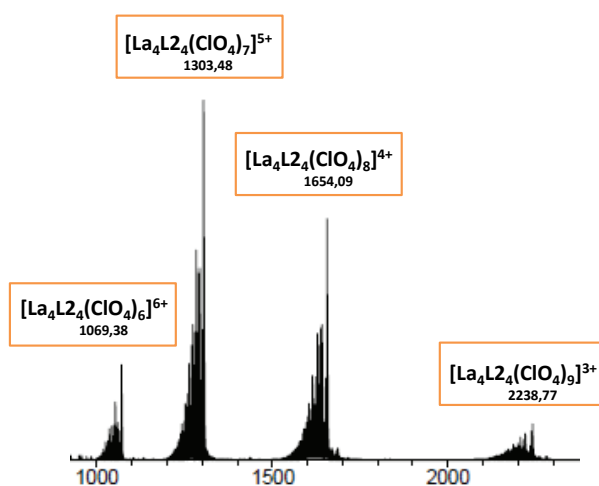


Figure II - 33 : Spectre HRMS (ESI, Mode positif) du complexe $[\text{La}_4\text{L2}_4]^{12+}$

Une analyse de SM a été réalisée en présence d'un excès de métal (3.2 équivalent de $\text{La}(\text{ClO}_4)_3$ afin de confirmer la présence d'une seule espèce. Sur la figure suivante (Figure II - 34), il est confirmé la présence de l'espèce tétranucléaire. Une seconde espèce est observable de type dinucléaire $[\text{La}_2\text{L}_2]$. Cette espèce est issue d'une dissociation du complexe initial lors de l'analyse en phase gazeuse de l'électrospray. Une troisième espèce est observable en SM et non en ^1H RMN. Il s'agit d'un système composé de cinq métaux et quatre ligands $[\text{La}_5\text{L}_4]$. Il pourrait s'agir d'un adduit $[\text{La}_4\text{L}_4(\text{ClO}_4)_n]^{12-n}\text{La}(\text{ClO}_4)_3$, entre le complexe tétranucléaire et un métal en excès. Le non changement du spectre RMN montre que le métal supplémentaire ne présente pas de liaisons de coordination directe avec le ligand.

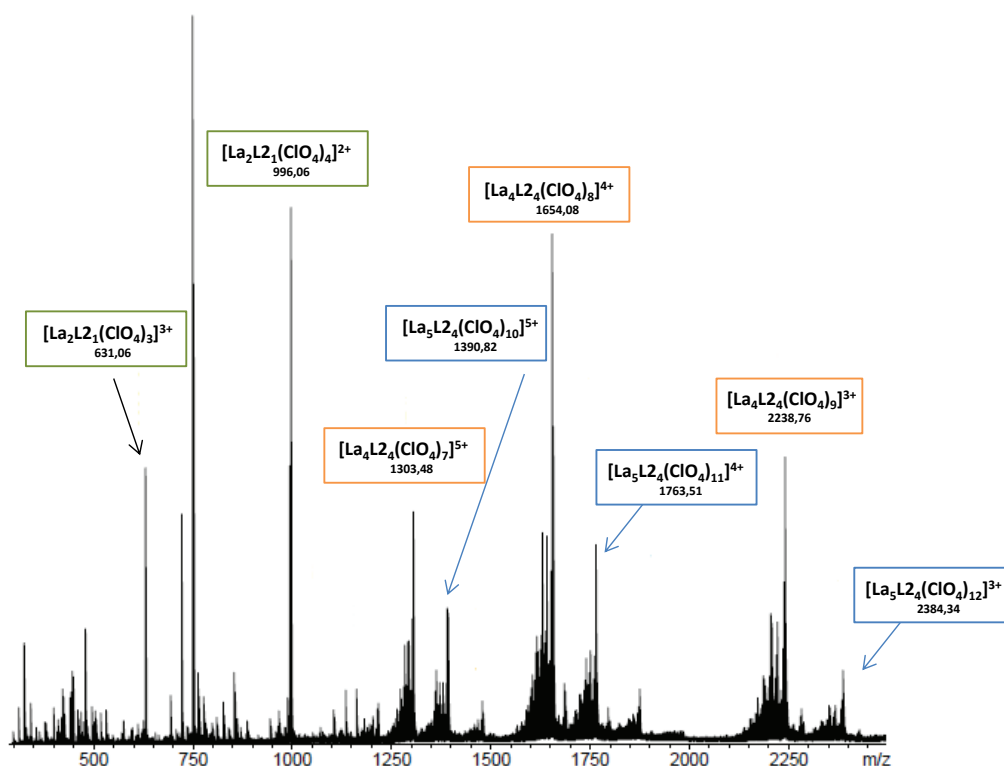


Figure II - 34 : Spectre HRMS de la solution pour $[\text{La}/\text{L}_2] = 4$

2. Complexes avec des lanthanides paramagnétiques

a) Complexations avec le néodyme

Le ligand **L2** fonctionnalisé par le groupement PEG, se comporte de la même façon que le ligand **L1**, lors de la complexation avec le néodyme. Il est observé une unique espèce même en excès de métal lors du titrage ^1H RMN. Du fait du paramagnétisme du néodyme, certains protons n'ont pu être attribués : les deux protons H_1 et H_2 de l'ancre ainsi que le proton H_5 . Ces protons sont probablement très proches du lanthanide lors de la complexation d'où le déplacement important de ces derniers. Les protons des groupements PEG n'ont pas été spécifiquement attribués sur la Figure II - 35 car ces derniers n'interviennent pas dans la sphère de coordination du lanthanide.

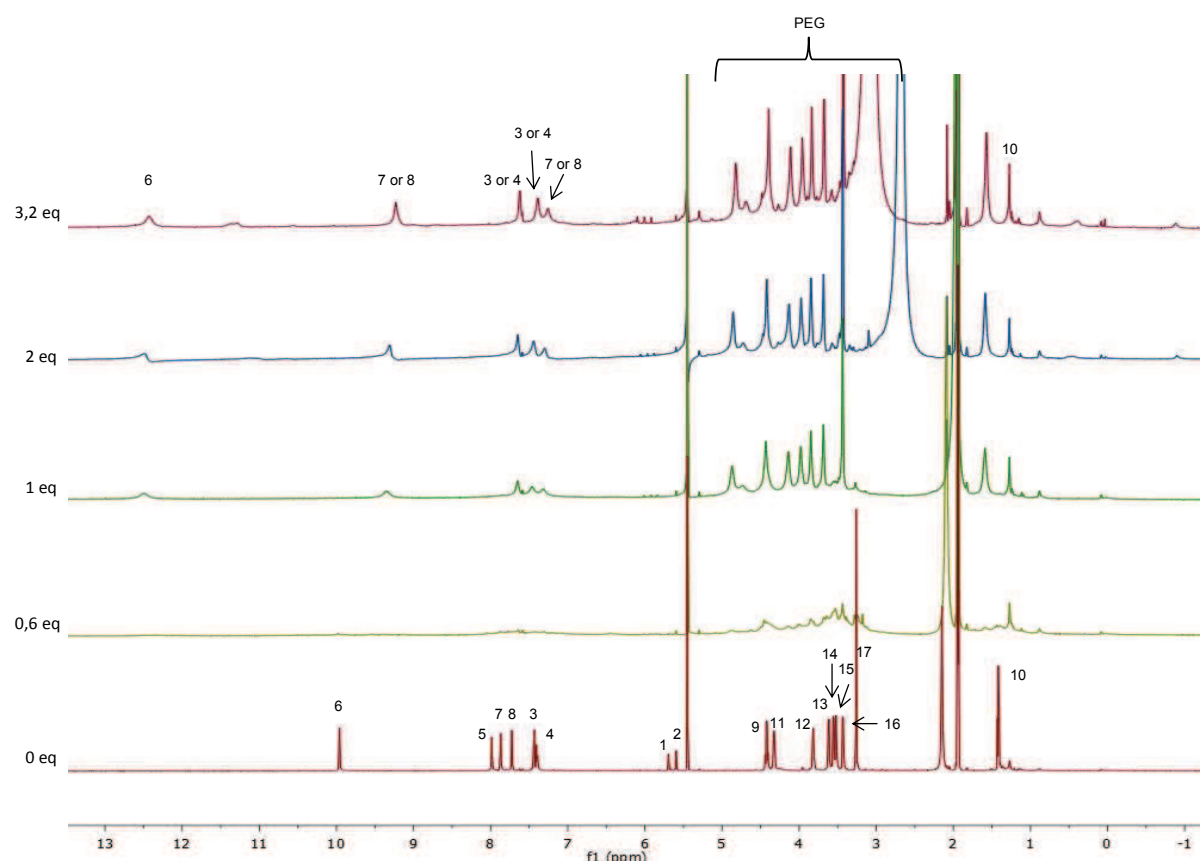


Figure II - 35 Spectre ^1H RMN du titrage de L2 avec $\text{Nd}(\text{ClO}_4)_3$ dans CD_3CN (600 MHz, 298 K)

Le spectre de masse ci-dessous (Figure II - 36) du composé de stœchiométrie [M:L] 1:1 montre la présence d'une seule espèce correspondant au complexe tétranucléaire $[\text{Nd}_4\text{L}_4]^{12+}$.

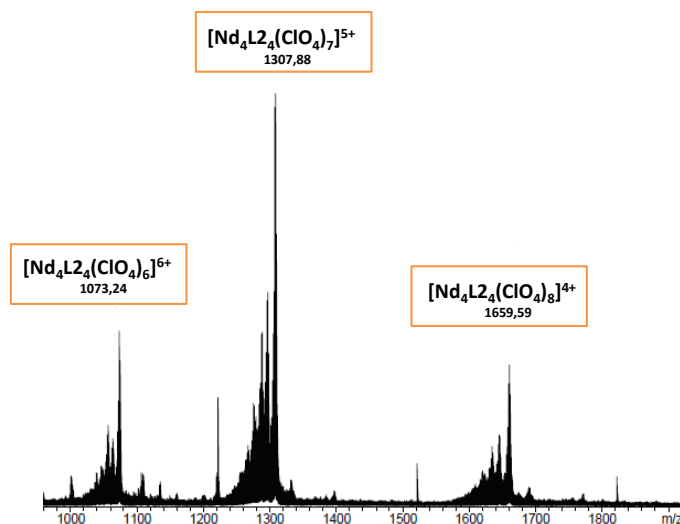


Figure II - 36 : Spectre HRMS du complexe $[\text{Nd}_4\text{L}_4]^{12+}$

b) Complexations avec le samarium

Lors du titrage ^1H RMN (Figure II - 37), il est observé la formation d'une première espèce à un équivalent. L'attribution des protons du complexe (Figure II - 38) et les analyses SM (Figure II - 39) confirment la formation du complexe tétranucléaire, comme observé avec les autres métaux. Une seconde espèce se forme après l'ajout d'excès de métal. Les deux espèces coexistent en solution et démontrent une déstabilisation du complexe tétranucléaire au profit de l'espèce trinuécléaire.

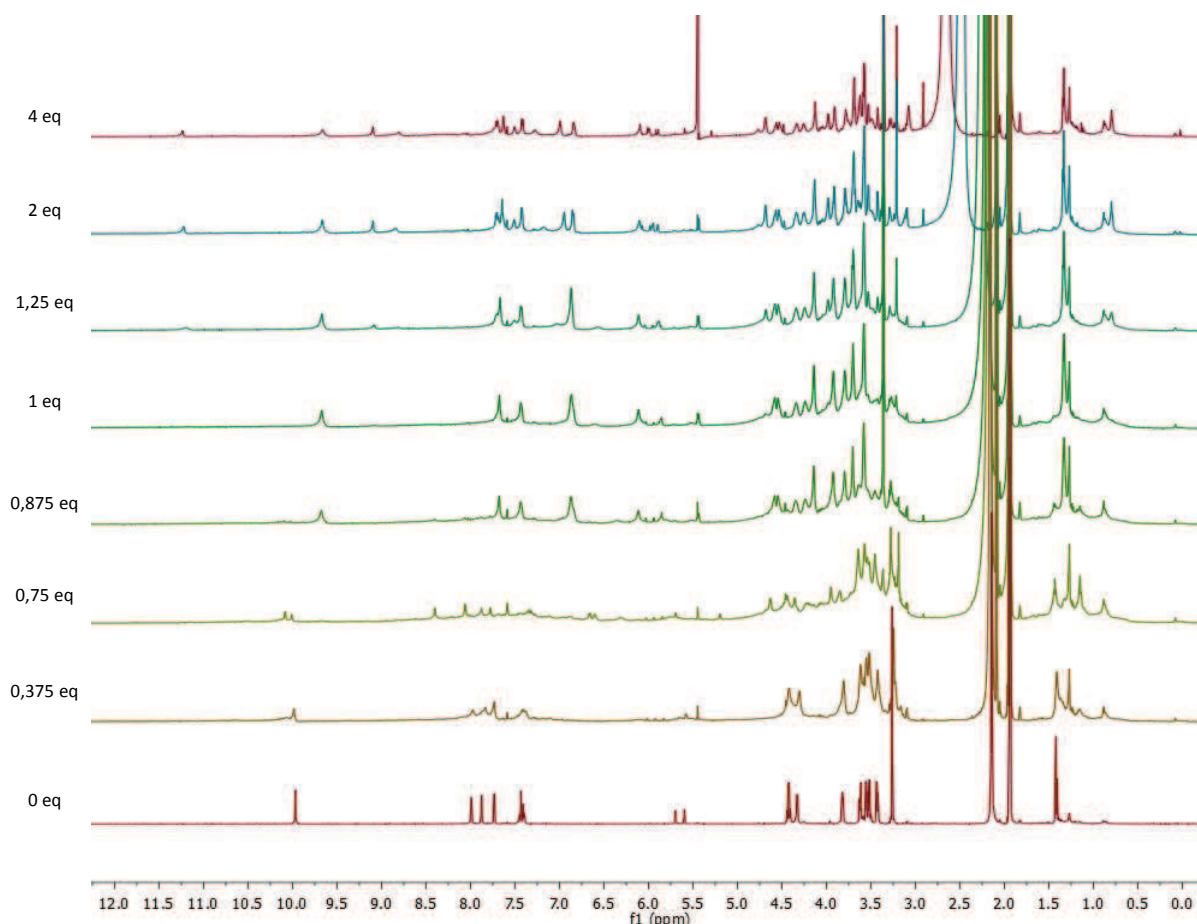


Figure II - 37 : Spectre ^1H RMN du titrage de L2 avec $\text{Sm}(\text{ClO}_4)_3$ dans CD_3CN (600 MHz, 298 K)

La Figure II - 38 présente la comparaison des deux complexes tétranucléaires obtenus, soit avec le ligand **L1** soit avec le ligand **L2**. Il est observé un comportement similaire lors de la complexation. En effet les déplacements chimiques sont identiques et seuls les protons impliqués dans la coordination du métal en subissent les effets. Le modèle proposé (Figure II - 32) pour le complexe à base de lanthane peut être confirmé. Les chaînes pégylées n'interviennent pas dans la coordination du lanthanide et n'ont pas d'influence sur les déplacements chimiques. Ainsi, les chaînes pointent vers l'extérieur de la structure.

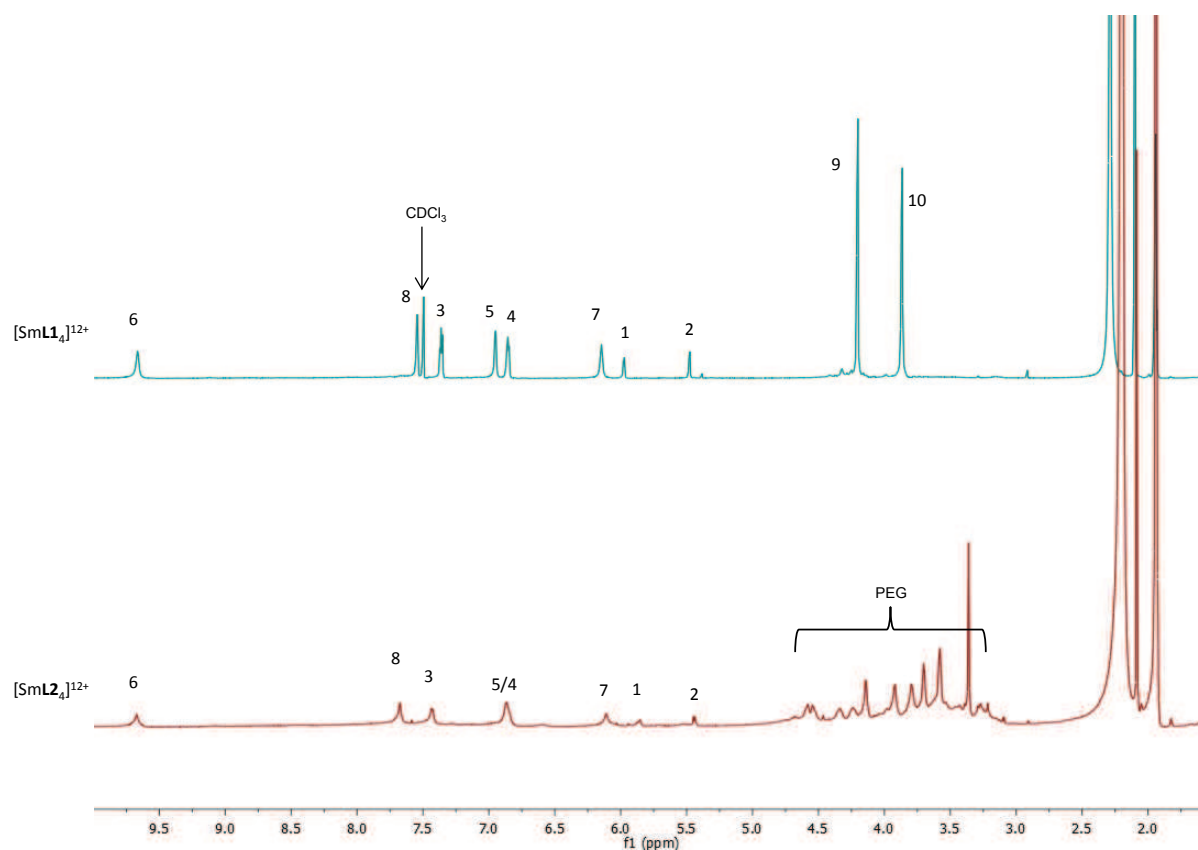


Figure II - 38 : Comparaison des spectres ^1H RMN du complexe $[\text{Sm}_4\text{L2}_4]^{12+}$ (rouge) et du complexe $[\text{Sm}_4\text{L1}_4]^{12+}$ (bleu) (600 MHz, 298 K)

La seconde espèce apparaissant sur le titrage ^1H RMN en présence d'excès de métal (entre 1.25 et 4.0 équivalents) est un complexe de type trinucéaire. Les analyses de masse (Figure II - 39) confirment cette hypothèse. Une espèce de stœchiométrie $[\text{M}:\text{L}] = 5:4$ est aussi visible mais comme pour le complexe de lanthane, il est supposé que cet adduit se forme lors de l'analyse de masse, le spectre RMN ne révélant pas de pics supplémentaires.

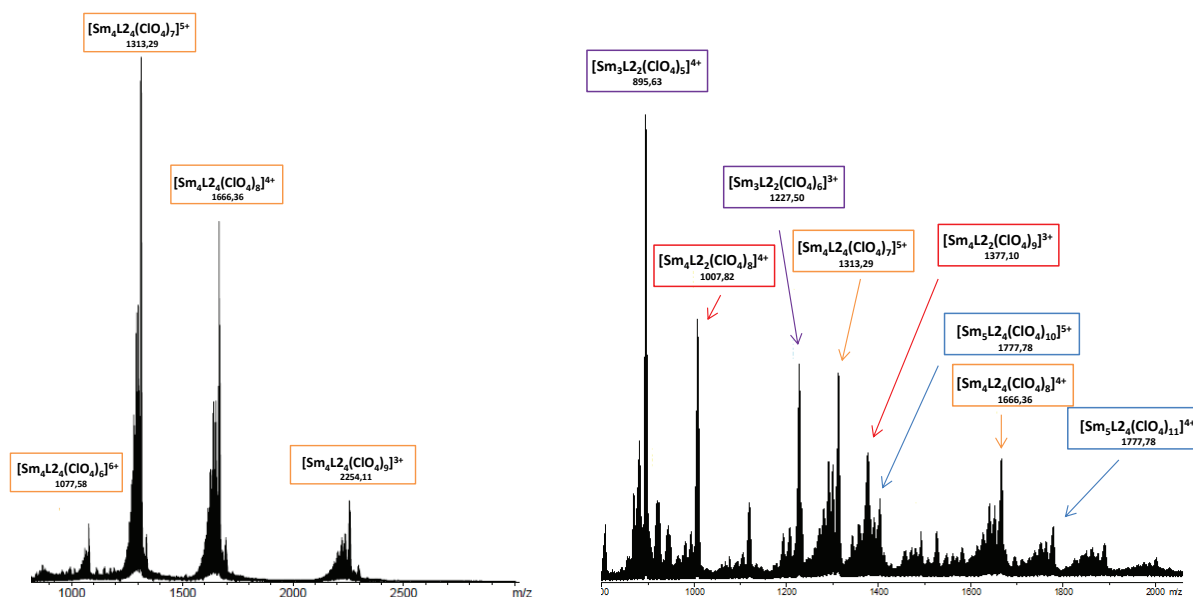


Figure II - 39 : Spectre HRMS pour le complexe $[\text{Sm}_4\text{L}_{24}]^{12+}$ (gauche), et spectre HRMS de la solution pour $[\text{Sm}/\text{L}_2] = 4$ (droite)

Parallèlement, il est observé un système de type $[\text{M}:\text{L}] = 4:2$. Ce système pourrait être un complexe tétranucléaire avec un réarrangement schématisé sur la Figure II - 40. Cependant, l'étude des spectres RMN et la non-présence de nouveaux pics, amènent à supposer que l'espèce obtenue est un adduit $[\text{Sm}_3\text{L}_2\text{L}_4(\text{ClO}_4)_n]^{9-n} \cdot \text{Sm}(\text{ClO}_4)_3$, issu du complexe trinuécléaire formé en présence d'excès de métal.

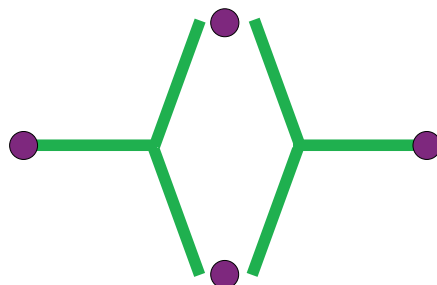


Figure II - 40 : Schématisation de la complexation du système de type 4:2

3. Complexations avec des lanthanides plus petits

a) Etudes avec l'euprium

Les études de complexation avec le cation euprium ont montré la formation d'une espèce tétranucléaire pour une stœchiométrie 1 :1. Cependant, il est aussi observé sur le spectre ^1H RMN l'apparition d'autres espèces (Figure II - 41).

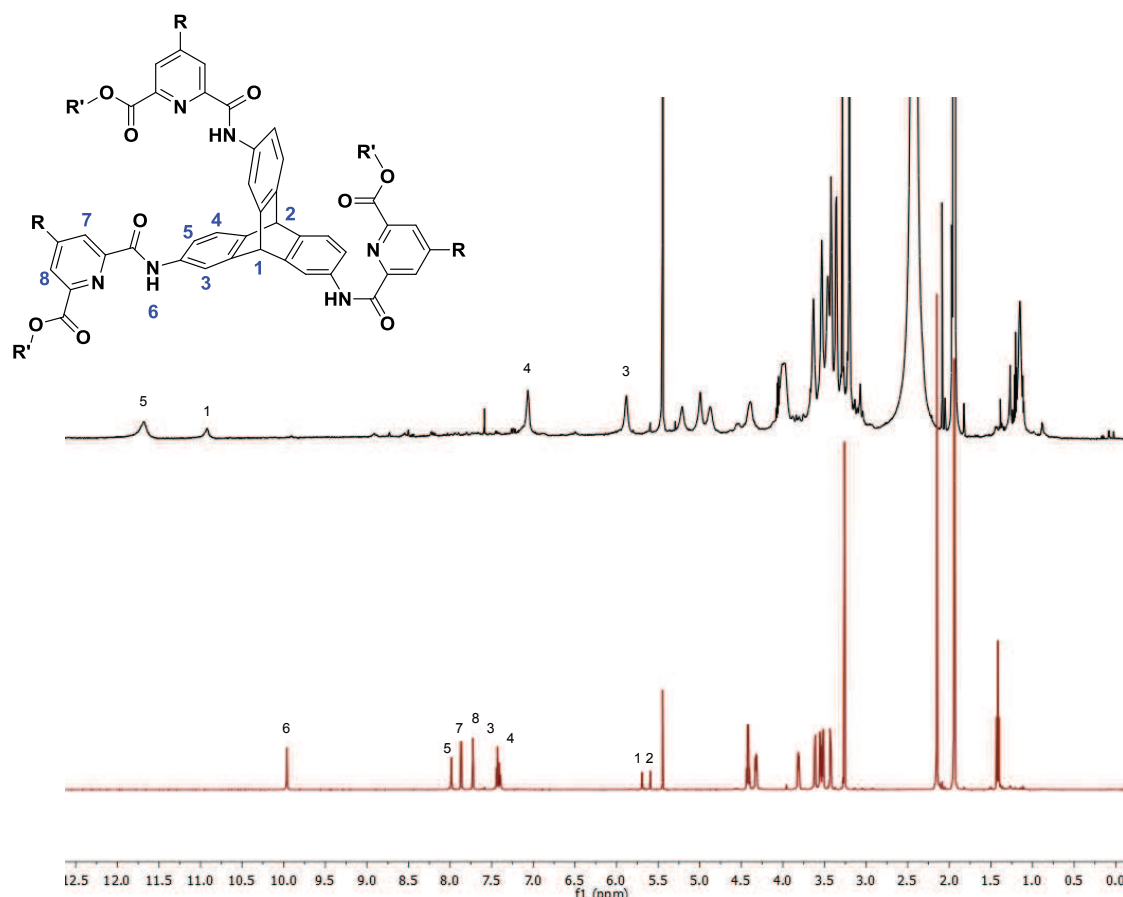


Figure II - 41 : Comparaison du spectre ^1H RMN du ligand L2 (rouge) et du complexe $[\text{Eu}_4\text{L}_{24}]^{12+}$ (noir) (600 MHz, 298 K)

Des espèces sont identifiées par des analyses de SM (Figure II - 42). Le système tétranucléaire est majoritaire, comme observé sur le spectre ^1H RMN. L'espèce de type $[\text{M}/\text{L}] : [5:4]$ peut s'expliquer par la formation d'un adduit issu du complexe tétranucléaire. De plus, il est remarqué la formation d'un complexe de type trinucéaire malgré la stœchiométrie 1 :1. Ceci peut s'expliquer par la faible stabilité du complexe tétranucléaire. En effet, la petite taille de l'euprium entraîne un environnement plus contraint avec ce

ligand **L2**. L'unité chélatante est identique à celle du ligand **L1**, il est donc envisagé que les chaînes pégyliées influent sur la stabilité du complexe et donc sur la coordination.

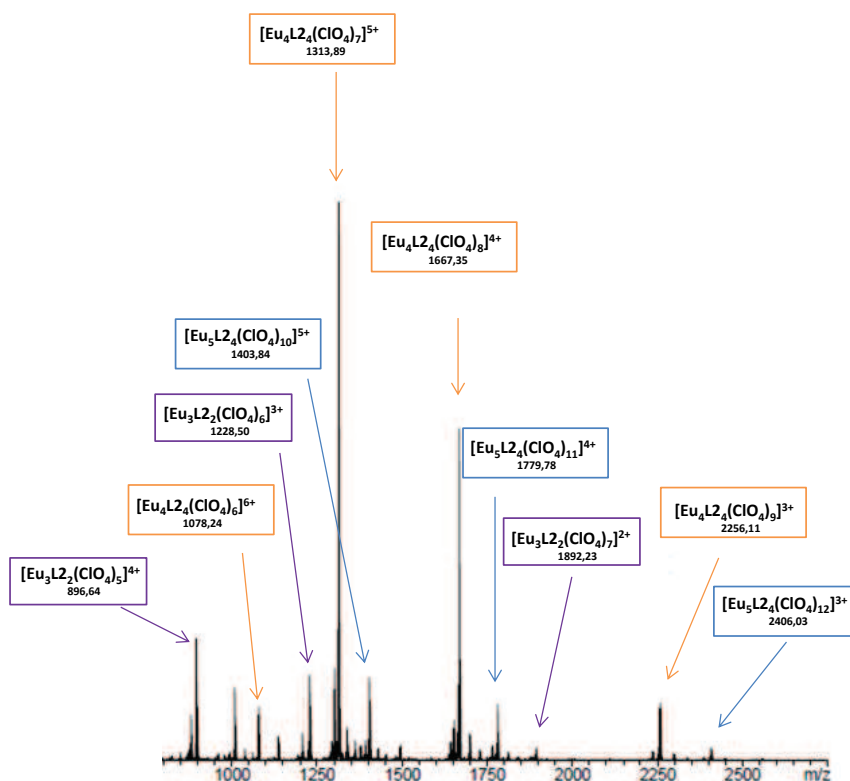


Figure II - 42 : Spectre HRMS pour le complexe composé d'euprimum pour une stœchiométrie 1:1

b) Etudes avec l'ytterbium et le lutécium

Des études de complexations ont été réalisées avec le cation ytterbium. Le titrage ^1H RMN ne montre pas la formation du complexe tétranucléaire pour une stœchiométrie 1:1. Toutefois, en présence d'excès de métal, la formation du complexe trinucéaire est observée. Ceci peut s'expliquer par la petite taille du cation, en effet, le métal est moins encombré dans le cas d'un complexe trinucéaire. Seuls deux ligands coordinent le cation, contrairement à trois pour un complexe tétranucléaire. La formation du complexe tétranucléaire avait été observée pour le ligand **L1**, ce qui prouve que la chaîne PEG empêche la formation du système tétranucléaire.

Pour rappel, le lutécium est le lanthanide ayant le rayon ionique le plus petit de la série. Les spectres ^1H RMN correspondant au titrage effectué ne sont pas présentés ici. Cependant, il a été observé la formation de plusieurs espèces très rapidement (à partir de 0.6 équivalents) ce qui n'a pas permis l'attribution des différents signaux. Les analyses de SM n'ont pas permis d'identifier les différentes espèces formées. En effet, des fragmentations des systèmes sont observées, ce qui rend l'identification des espèces difficiles.

Dans ce le cas présent, comme pour l'ytterbium, il est supposé que la petite taille du lanthanide ne favorise pas la formation du complexe fonctionnalisé par les chaînes PEG.

4. Conclusions sur les études de complexations du ligand L2

Le tableau ci-dessous (Tableau II - 2) est un récapitulatif des différentes espèces obtenues avec le ligand **L2**. Pour les gros lanthanides étudiés (La(III), Nd(III) et Sm(III)), il est observé la formation d'une espèce tétranucléaire symétrique pour une stœchiométrie 1:1. La structure de ces complexes peut être décrite comme un tétraèdre avec les lanthanides aux sommets. Il est remarqué que le complexe tétranucléaire est stable même en présence d'un excès de métal.

La formation d'une seconde espèce de type trinucéaire est observée pour l'euprécium en excès. Ce système pourrait être de type sandwich. Les complexes tétra et trinucéaire coexistent en solution. Pour l'ytterbium, seul le complexe trinucéaire est observé en présence d'excès de métal. Dans le cas du lutécium, les études n'ont pu montrer la formation de complexes polynucléaires.

Tableau II - 2 : Récapitulatif des espèces formées pour le ligand L2

Ln^{3+} Equivalents	La	Nd	Sm	Eu		Yb	Lu
1	4:4	4:4	4:4	4:4	3:2	X	X
3	4:4	4:4	3:2	3:2		3:2	X

En plus de la taille des cations, la fonctionnalisation plus encombrante du ligand induit donc une discrimination de la complexation malgré la présence d'une unité coordinante commune.

VI. Etudes des complexes par la technique DOSY

Des études de DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy) RMN dans l'acétonitrile ont été menées sur certains complexes tétranucléaires $[\text{Ln}_4\text{L}_4]^{12+}$. Cette méthode permet de mesurer les coefficients d'autodiffusion des molécules dans une solution. Ces coefficients peuvent être reliés à la masse molaire de la molécule étudiée et permettent d'évaluer le rayon hydrodynamique en utilisant une molécule de référence, par exemple l'acétonitrile.

Pour le complexe $[\text{Eu}_4\text{L1}_4]^{12+}$, le coefficient de diffusion est égal à $D = 5.0(2) \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. Pour les complexes $[\text{La}_4\text{L2}_4]^{12+}$ et $[\text{Nd}_4\text{L2}_4]^{12+}$, les coefficients de diffusion sont respectivement $4.1(2) \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ et $4.1(3) \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, ce qui est en accord avec leurs masses moléculaires similaires. Ces valeurs sont significativement plus petites que pour le complexe $[\text{Eu}_4\text{L1}_4]^{12+}$. Ceci s'explique par la présence de la chaîne pégylée. Le complexe étant plus gros, celui-ci diffuse moins vite. Ces valeurs confirment également que les complexes se trouvent en solution comme particules isolés sans agrégation.

Ces valeurs sont en étroites corrélations avec les coefficients de diffusion déterminés précédemment sur des complexes analogues tétranucléaires [6] et octanucléaires [7] et les masses moléculaires attendues.

VII. *Caractérisations spectroscopiques*

La longueur d'onde d'excitation du complexe $[\text{Eu}_4\text{LX}_4]^{12+}$ ($X = 1, 2$) est déplacée à 350 nm grâce à la présence du cycle polyaromatique triptycène, contrairement à 279 nm avec une ancre aliphatique [8]. Etant donné que les unités coordinantes sont les mêmes pour les ligands **L1** et **L2**, la longueur d'onde d'excitation (λ_{ex}) peut aussi être fixée à 350 nm.

La formation des complexes avec différents lanthanides permet de collecter un spectre d'émission spécifique en fonction du cation utilisé. Ainsi, nous obtenons une famille de complexes dont les longueurs d'ondes d'émission de fluorescence s'étendent du visible vers le proche infrarouge.

Les spectres d'excitation et d'émission de quelques complexes tétranucléaires luminescents, émettant dans le visible et/ou proche IR sont présentés ci-dessous.

1. Complexes d'euporium

Les spectres d'excitation et d'émission des deux complexes tétranucléaires d'euporium sont présentés dans la Figure II - 43. . Les spectres d'émission entre 550 nm et 750 nm montrent les bandes d'émission typiques de l'euporium dans le visible. Ces bandes correspondent aux différentes transitions $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_j$ pour $J = 1$ à 4.

Les spectres d'émission pour les deux complexes sont similaires, ce qui montre une sensibilisation similaire. La durée de vie mesurée dans l'acétonitrile pour $[\text{Eu}_4\text{L1}_4]^{12+}$ et $[\text{Eu}_4\text{L2}_4]^{12+}$ sont, respectivement, 0.63(4) et 0.46(2) ms. Ces valeurs sont relativement petites comparées aux complexes tétranucléaires, où le cation d'euporium est nona-coordiné avec

$t = 1.85(3)$ ms [6b]. Cela signifie, que les molécules d'eau restent également coordonnées sur le métal en solution, et est en accord avec la structure cristalline.

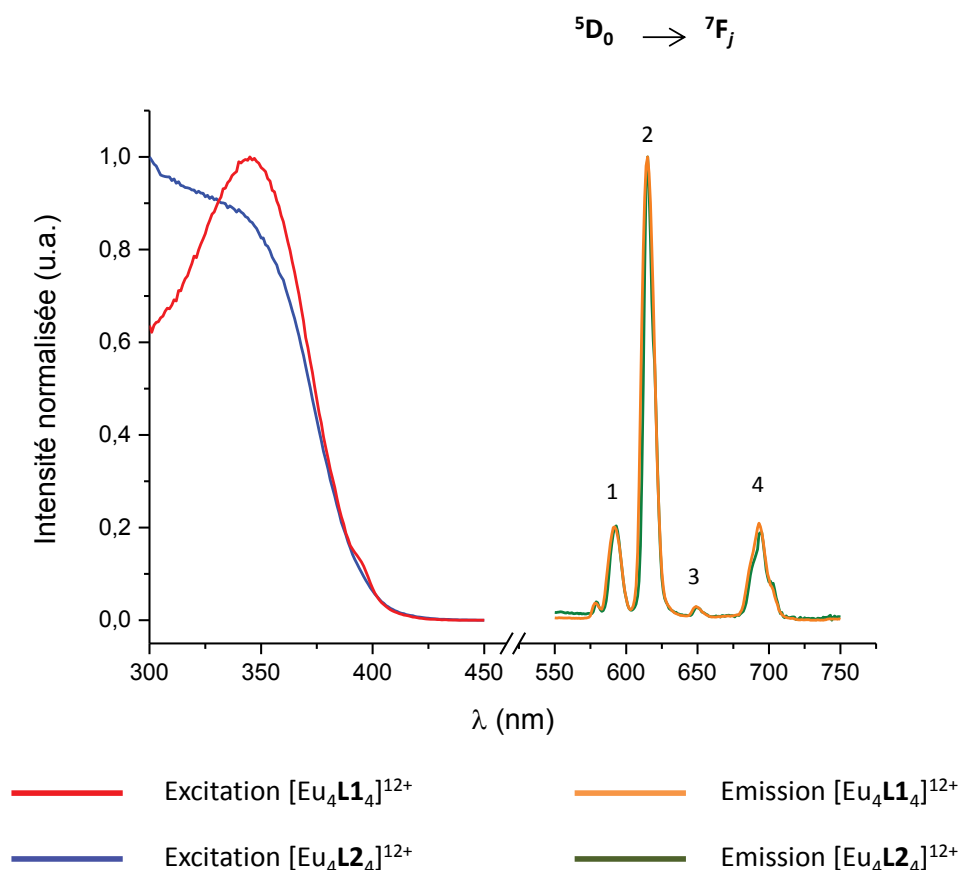


Figure II - 43 : Spectre d'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 615$ nm) et d'émission ($\lambda_{\text{ex}} = 350$ nm) des deux complexes d'euprémium dans l'acétonitrile

2. Complexes de néodyme

Comme précédemment, les spectres pour les deux complexes de néodyme ont été superposés (Figure II - 44). L'excitation des complexes se fait toujours à 350 nm. Les spectres d'émissions pour les deux complexes sont similaires. A 1060 nm, il est observé la bande spécifique du néodyme correspondant à la transition $^4F_{3/2} \rightarrow ^4I_{11/2}$. La présence de la bande d'émission confirme un transfert d'énergie efficace pour exciter le lanthanide.

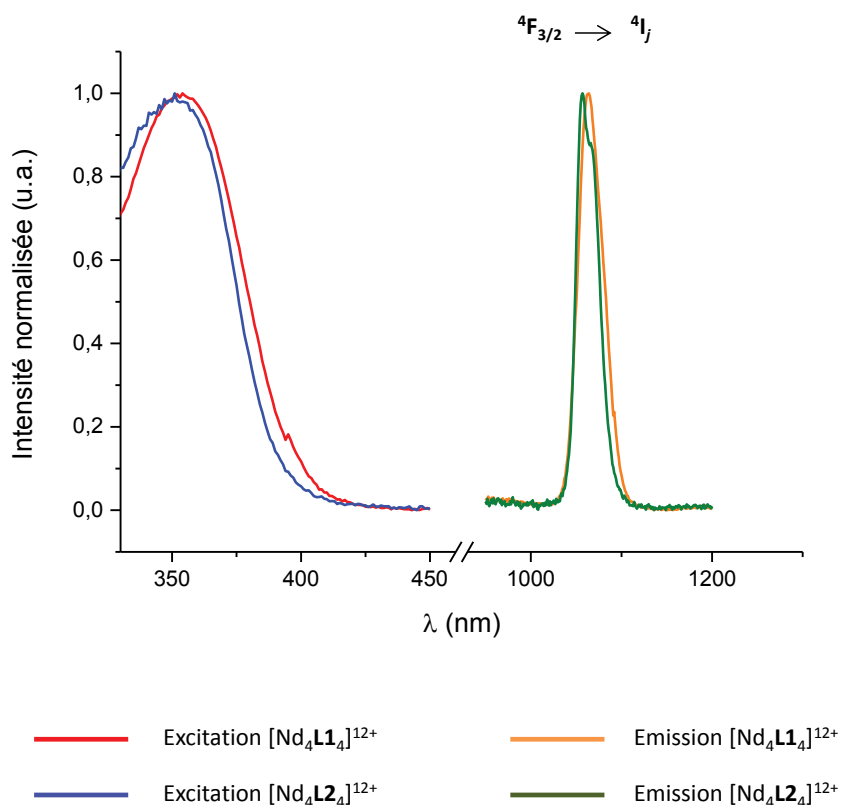


Figure II - 44 : Spectre d'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 1060 \text{ nm}$) et d'émission ($\lambda_{\text{ex}} = 350 \text{ nm}$) des deux complexes de néodyme dans l'acétonitrile

3. Complexes de samarium

Des études spectroscopiques ont été menées sur les complexes de samarium en solution.

Ce lanthanide est particulièrement intéressant car il possède des bandes d'émission à la fois dans le visible et l'infrarouge. Des complexes de samarium possèdent donc des propriétés intéressantes pour des applications en imagerie optique multimodale.

Les spectres d'émission et d'excitation des deux complexes ont été superposés (Figure II - 45). Dans un premier temps il est observé l'émission du samarium, ce qui sous-entend un transfert d'énergie suffisant pour sensibiliser le lanthanide à la fois dans le visible et dans l'infrarouge.

Les bandes d'émission entre 550 nm et 750 nm correspondent respectivement aux transitions $^4G_{5/2} \rightarrow ^6H_{5/2}$, $^4G_{5/2} \rightarrow ^6H_{7/2}$, $^4G_{5/2} \rightarrow ^6H_{9/2}$ et $^4G_{5/2} \rightarrow ^6H_{11/2}$. Les bandes d'émission entre 850 nm et 1250 nm correspondent aux transitions $^4G_{5/2} \rightarrow ^6F_j$.

Dans le cas du samarium, il est observé une différence d'intensité aux niveaux des bandes d'émission. Cette différence d'intensité peut refléter une différence structurale locale au niveau de la coordination des lanthanides. La présence d'une molécule d'eau dans la sphère de coordination du lanthanide est également considérée dans le cas du complexe $[Sm_4L1_4]^{12+}$.

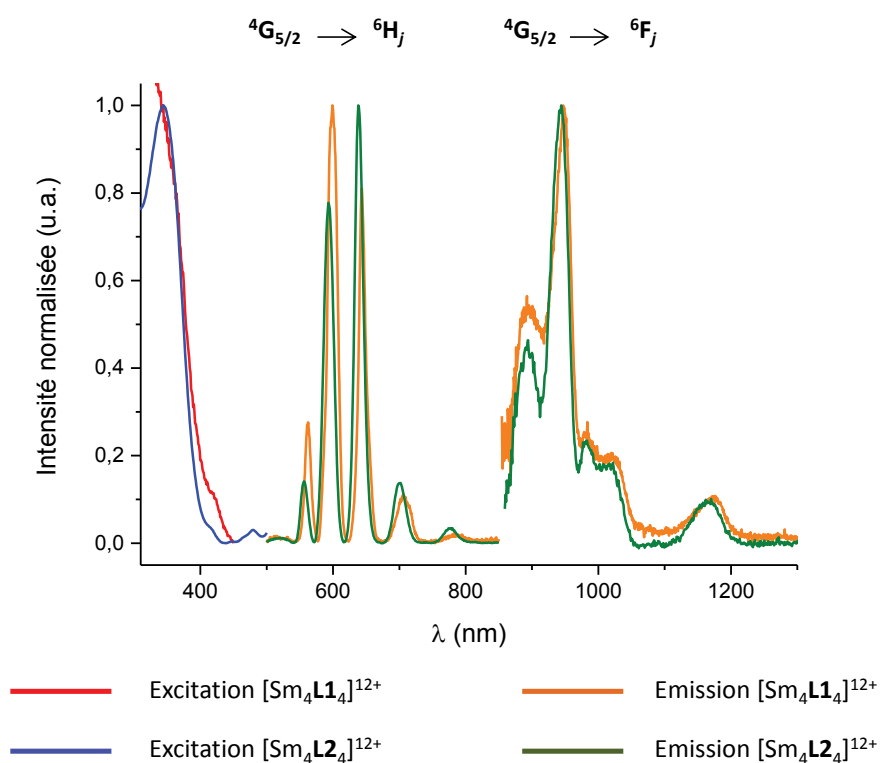


Figure II - 45 : Spectre d'excitation ($\lambda_{em} = 593$ nm) et d'émission ($\lambda_{ex} = 350$ nm) des deux complexes de samarium dans l'acétonitrile

VIII. Hydrolyse contrôlée du ligand **L2** et de ses complexes

La présence des chaînes pégylées sur le ligand **L2** a permis d'augmenter la solubilité dans l'acétonitrile. De plus, il a été observé une solubilité du complexe $[\text{La}_4\text{L2}_4]^{12+}$ dans une solution d'acétonitrile/méthanol/eau (65%/30%/5%). Malheureusement au-delà de 5% d'eau, il est observé une décomplexation totale du système tétranucléaire.

Afin de pouvoir utiliser les systèmes polynucléaires développés en milieu biologique. Il est nécessaire d'effectuer une hydrolyse des fonctions ester des ligands. En effet, la présence d'un groupement carboxylate stabilisera de manière significative les complexes tétranucléaires avec le ligand **L2** et favorisera la solubilité dans un milieu aqueux.

Pour cela le ligand **L2** a été hydrolysé en présence de NaOH dans un mélange d'eau et d'acétonitrile (Figure II - 46).

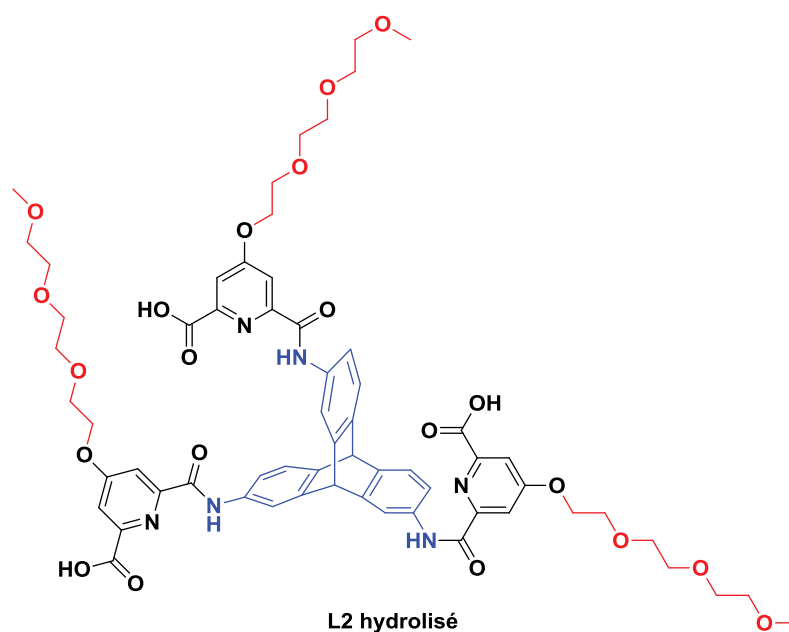


Figure II - 46 : Ligand **L2** hydrolysé

Un titrage ^1H RMN a été réalisé en ajoutant des équivalents de ligand **L2** hydrolysé dans une solution de métal, dans l'acétonitrile. Mais rapidement, un précipité a été observé.

Suite à cette observation, une stratégie alternative consistant en l'hydrolyse des complexes déjà formés a été envisagée. Cela nécessite des conditions douces qui préservent le complexe mais permettent de couper les liaisons ester.

Différents essais d'hydrolyse du complexe de lanthane ont été menés. Des ajouts d'urée [9], ou de NaH dans la solution de complexe ont été réalisés mais la décomplexation des lanthanides et la récupération du ligand libre non hydrolysé ont été obtenues.

Une autre méthode d'hydrolyse a été envisagée en utilisant les micro-ondes. Cette réaction sans solvant se réalise en présence de silice et permet un clivage de l'ester selon la littérature [10]. Les conditions proposées pour les complexes de **L2** et d'autres complexes modèles ont été testées. Il est observé une coupure partielle des esters ou une décomplexation totale du système.

IX. Conclusions du Chapitre II

Les ligands **L1** et **L2** ont été synthétisés. Des études de complexation ont été réalisées et ont permis de décrire la spéciation dans ces systèmes. Il a été mis en évidence la stabilité relative des complexes tétraédriques obtenus avec des cations légers. Pour les cations à la fin de la série, les complexes avec **L2** ne sont pas observés dans nos conditions. Cela est attribué à une diminution de rayon ionique en combinaison avec la présence de la chaîne PEG.

Des études spectroscopiques ont permis de montrer le potentiel de ces systèmes pour des applications en imagerie optique. En effet, l'observation de l'émission des lanthanides permet de conclure que le transfert d'énergie via un effet d'antenne est relativement efficace. Malgré la présence d'eau dans la sphère de coordination des lanthanides, la luminescence des complexes tétranucléaires avec des métaux émetteurs a pu être observée dans le visible et dans le proche infrarouge.

En outre, les systèmes restent à être optimisés pour des applications en milieu biologique. En effet, la solubilité de ces derniers n'est pas suffisante mais la présence des chaînes PEG permettent d'augmenter l'hydrosolubilité du ligand **L2** par rapport au ligand **L1**.

Cependant, les essais d'hydrolyse douce des groupes ester se sont avérés infructueux et les bonnes conditions restent à trouver.

X. Références

1. Zhang, C.; Chen, C.-F., Synthesis and Structure of 2,6,14- and 2,7,14-Trisubstituted Triptycene Derivatives. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (17), 6626-6629.
2. Pellegatti, L.; Zhang, J.; Drahos, B.; Villette, S.; Suzenet, F.; Guillaumet, G.; Petoud, S.; Toth, E., Pyridine-based lanthanide complexes: towards bimodal agents operating as near infrared luminescent and MRI reporters. *Chem. Commun. (Camb)* **2008**, (48), 6591-6593.
3. Haldar, D.; Jiang, H.; Léger, J.-M.; Huc, I., Double versus single helical structures of oligopyridine-dicarboxamide strands. Part 2: The role of side chains. *Tetrahedron* **2007**, *63* (27), 6322-6330.
4. Zebret, S.; Besnard, C.; Bernardinelli, G.; Hamacek, J., Thermodynamic Discrimination in the Formation of Tetranuclear Lanthanide Helicates. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012* (14), 2409-2417.
5. Hamacek, J.; Poggiali, D.; Zebret, S.; El Aroussi, B.; Schneider, M. W.; Mastalerz, M., Building large supramolecular nanocapsules with europium cations. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (9), 1281-1283.
6. (a) Hamacek, J.; Bernardinelli, G.; Filinchuk, Y., Tetrahedral Assembly with Lanthanides: Toward Discrete Polynuclear Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, (22), 3419-3422; (b) Hamacek, J.; Besnard, C.; Penhouet, T.; Morgantini, P. Y., Thermodynamics, structure and properties of polynuclear lanthanide complexes with a tripodal ligand: insight into their self-assembly. *Chemistry* **2011**, *17* (24), 6753-64.
7. Zebret, S.; Vögele, E.; Klumpler, T.; Hamacek, J., Designing Artificial 3D Helicates: Unprecedented Self-Assembly of Homo-octanuclear Tetrapods with Europium. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (18), 6695-6699.
8. El Aroussi, B.; Guenee, L.; Pal, P.; Hamacek, J., Lanthanide-mediated supramolecular cages and host-guest interactions. *Inorg. Chem.* **2011**, *50* (17), 8588-8597.
9. Boschini, F.; Robertz, B.; Rulmont, A.; Cloots, R., Preparation of nanosized barium zirconate powder by thermal decomposition of urea in an aqueous solution containing barium and zirconium, and by calcination of the precipitate. *J. Eur. Ceram. Soc.* **2003**, (23), 3035-3042.
10. Park, D. H.; Park, J. H., Solvent-free Cleavage of tert-Butyl Esters under Microwave Condition. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30* (1), 230-232.

CHAPITRE III :

***Synthèse de nouveaux
systèmes moléculaires pour
la PDT***

SOMMAIRE DU CHAPITRE III :

CHAPITRE III :	128
SYNTHÈSE DE NOUVEAUX SYSTÈMES MOLÉCULAIRES POUR LA PDT	128
I. Ligand porphyrine-dendrimère	132
1. Synthèse de la porphyrine (14)	133
2. Couplage porphyrine-dendrimère	134
3. Résultats des études spectroscopiques	134
II. Ligand porphyrine-triptycène	136
1. Voie de synthèse à partir du dérivé de l'acide chélidamique	137
2. Voie de synthèse à partir de la porphyrine	138
3. Voie de synthèse avec la TPP-COOH	140
4. Voie de synthèse avec la TPP-OH	142
a) Synthèse de la TPP-OH	143
b) Synthèse du dérivé pegylé (25)	143
5. Préparation du précurseur pour couplage sur ancre	145
III. Conclusions et perspectives	147
IV. Références	149

Figure III - 1 : Spectre d'absorption (noir) et spectre d'excitation (rouge, $\lambda_{em} = 977$ nm) normalisés à 650nm du complexe Yb-G3-TPP dans le DMSO.....	135
Figure III - 2 : Spectre non corrigé d'émission du complexe Yb-G3P-TPP (ligne pleine) et G3P-TPP (pointillé) dans le DMSO ($\lambda_{ex} = 520$ nm)	136
Figure III - 3 : Ligand L3.....	137
Figure III - 4 : Dérivés lactames synthétisés	140

Schéma III - 1 : Synthèse de la porphyrine TPP-NH ₂	133
Schéma III - 2 : Synthèse de la molécule G3-TPP	134
Schéma III - 3 : Synthèse de (16)	138
Schéma III - 4 : Synthèse de la molécule (17).....	138
Schéma III - 5 : Réaction de couplage entre (17) et (9).....	139
Schéma III - 6 : Synthèse de la porphyrine TPP-COOH (19)	141
Schéma III - 7 : Synthèse du composé (21)	142
Schéma III - 8 : Synthèse de la molécule (22).....	143
Schéma III - 9 : Synthèse du dérivé pégylé (25)	144
Schéma III - 10 : Synthèse du composé (26)	145
Schéma III - 11 : Synthèse du composé (25')	146
Schéma III - 12 : Etapes de synthèse à réaliser pour obtenir le ligand L3.....	147

Ce chapitre présente la préparation de nouveaux systèmes moléculaires combinant des complexes de lanthanides avec une antenne convenable pour la PDT, par exemple la porphyrine, et ainsi utiliser un précurseur pour plusieurs systèmes polynucléaires.

Dans la première partie, il a été envisagé de coupler des dérivés porphyrines sur la surface d'un dendrimère (PAMAM-G3). Ce travail a été effectué en collaboration avec le Dr Iuliia Nazarenko (ancienne doctorante de l'équipe). La stratégie décrite permet d'associer l'imagerie optique avec une thérapie PDT. Pour la première partie, la sensibilisation d'un lanthanide sera atteinte par effet d'antenne *via* la porphyrine. Concernant la PDT, les entités porphyriniques joueront le rôle de producteur de ROS. Le projet étant soumis au dépôt d'un brevet, le caractère confidentiel de cette partie ne permet de présenter que la synthèse et quelques résultats spectroscopiques dans ce chapitre. La synthèse du chromophore de type porphyrinique a été réalisée par moi-même. Le couplage du chromophore sur le dendrimère ainsi que les études de sensibilisation et de production de ROS ont été réalisés par Iuliia Nazarenko lors de sa thèse [1].

La deuxième partie décrit le couplage de la porphyrine au ligand tripodal, développé dans le **Chapitre II**, pour étudier l'assemblage supramoléculaire avec ce nouveau ligand, ainsi que la possibilité de former une nouvelle sonde bimodale.

I. Ligand porphyrine-dendrimère

Une tétraphénylporphyrine mono substituée NH_2 (**14**) a été synthétisée comme précurseur, afin de la coupler à un dendrimère commercial, de type poly(amidoamine) de génération trois (PAMAM-G3) fonctionnalisé par trente-deux acides succiniques monoamide à sa surface. Le couplage sur le dendrimère a été effectué par le Dr Nazarenko.

1. Synthèse de la porphyrine (14)

La tétraphénylporphyrine (TPPH) (**13**) a été synthétisée en suivant la méthode de Alder-Rothmund [2] à partir d'un mélange de benzaldéhyde et de pyrrole dans l'acide propionique, chauffé à 130°C pendant deux heures. Le produit cristallin a été isolé par filtration avec un rendement de 6 %. Le faible rendement est en accord avec la littérature et la voie de synthèse employée.

L'étape suivante est une substitution électrophile aromatique, appelée aussi nitration aromatique. Cette dernière est contrôlable de façon régiosélective en position *para* du phényle, en faisant varier la quantité de nitrite de sodium et le temps de réaction dans le TFA [3]. En effet, après avoir concentré la TPPH (**13**) dans du TFA, cette dernière a été traitée par 1.8 équivalent de nitrite de sodium pendant exactement 3 minutes. Le mélange réactionnel a été réengagé sans purification intermédiaire afin de réduire le groupement nitro en groupement amino en présence d'excès de chlorure d'étain et d'acide chlorhydrique. La porphyrine dissymétrique monoamino (**14**) a été isolée par chromatographie sur colonne (silice, DCM/Hexane, 9:1).

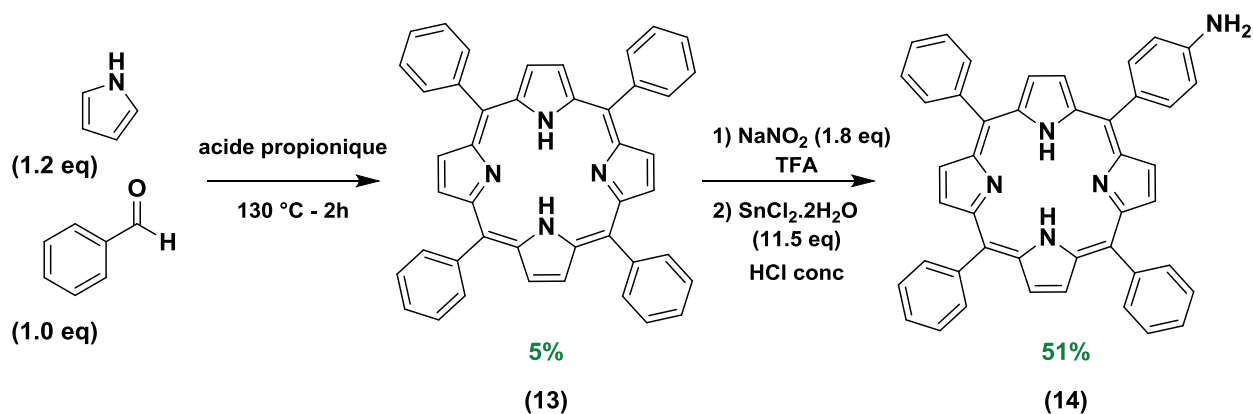


Schéma III - 1 : Synthèse de la porphyrine TPP-NH₂

2. Couplage porphyrine-dendrimère

Dans le but de conjuguer le dérivé porphyrine (**14**) au dendrimère PAMAM-G3 par des liaisons amide, les trente-deux acides succiniques monoamide en surface du dendrimère sont activés par un mélange de HATU et DIPEA dans le DMF [4]. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes, puis la porphyrine monoamino (**14**) est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 jours (Schéma III - 2). Le produit final est isolé par dialyse dans le DMSO, grâce à une membrane de type cut-off MWCO 10kDa.

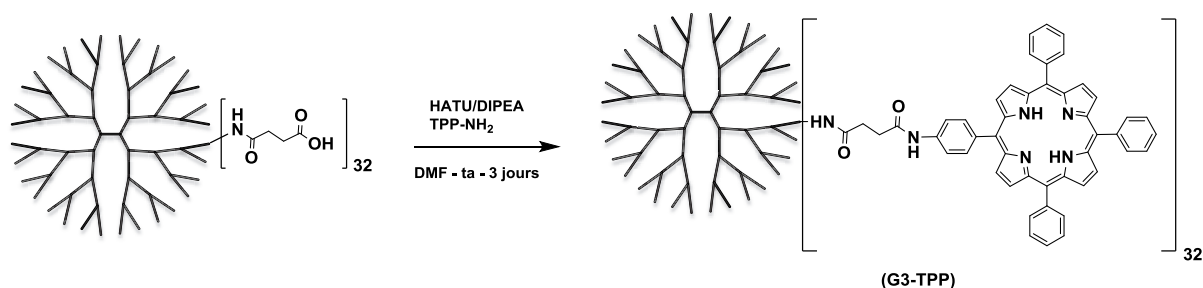


Schéma III - 2 : Synthèse de la molécule G3-TPP

Le produit (**G3-TPP**) est caractérisé par ^1H RMN dans le DMSO- d_6 et montre la substitution complète du dendrimère par trente-deux porphyrines. Les caractérisations de ce composé et les étapes de complexation sont décrites dans la thèse du Dr Nazarenko [1].

3. Résultats des études spectroscopiques

Des études spectroscopiques ont été menées par le Dr Nazarenko et le Dr Eliseeva (CBM). Les spectres d'absorption et d'excitation du complexe à base d'ytterbium sont présentés dans la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Les spectres ont été normalisés arbitrairement à 650 nm.

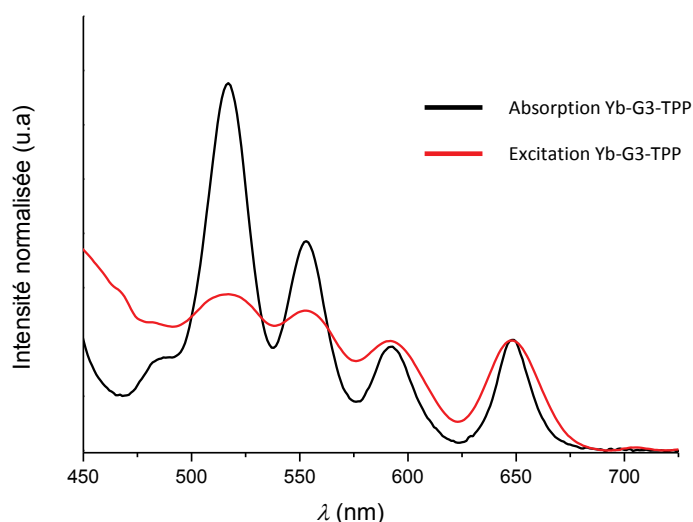


Figure III - 1 : Spectre d'absorption (noir) et spectre d'excitation (rouge, $\lambda_{\text{em}} = 977 \text{ nm}$) normalisés à 650nm du complexe Yb-G3-TPP dans le DMSO

Les bandes observées correspondent aux bandes Q caractéristiques de la porphyrine. La bande de Soret très intense aux alentours de 400 nm n'a pas été montrée afin de conserver une échelle visible des bandes Q. Ces dernières sont aux nombres de quatre ce qui correspond à une porphyrine non métallée. Lors de la métallation d'une porphyrine, seulement deux bandes sont observées dues à une modification de la géométrie du macrocycle, tendant vers une forme plus planaire. Toutefois, le nombre de bandes peut varier lors d'une complexation avec un lanthanide.

Afin d'étudier les propriétés émissives de ce complexe, il a été choisi d'exciter la transition à 520 nm, correspondant à la bande d'absorption Q de la porphyrine la plus intense.

Dans la Figure III - 2, les spectres d'émission du complexe d'ytterbium [Yb-G3-TPP] et du ligand dendrimère-porphyrine (**G3-TPP**) après une excitation à 520 nm, sont présentés. Le spectre en pointillé a été attribué à l'émission résiduelle du ligand libre. Le deuxième spectre correspond au spectre d'émission du complexe d'ytterbium. Il est observé une bande à 977 nm correspondant à l'émission spécifique du cation ytterbium. Il existe donc un transfert d'énergie entre la porphyrine en tant qu'antenne et le lanthanide choisi (Yb (III)).

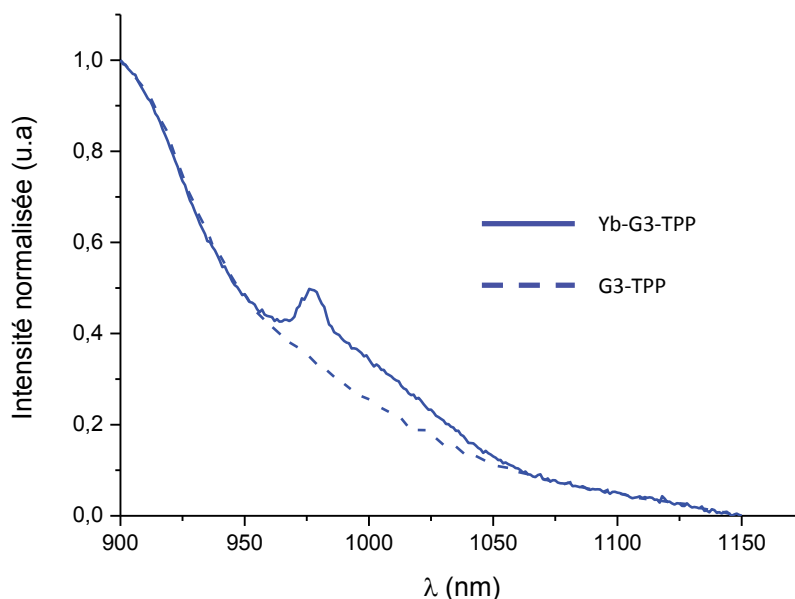


Figure III - 2 : Spectre non corrigé d'émission du complexe Yb-G3P-TPP (ligne pleine) et G3P-TPP (pointillé) dans le DMSO ($\lambda_{\text{ex}} = 520 \text{ nm}$)

Des résultats spectroscopiques plus détaillés, des images de cellules et les études sur la production de ROS sont décrits dans la thèse du Dr Nazarenko [1].

II. Ligand porphyrine-triptycène

Afin de tirer avantage de la préparation du dérivé porphyrine (**14**), il a été envisagé de l'utiliser comme antenne supplémentaire, conjuguée au ligand **L2** précédemment décrit dans le **Chapitre II**. La porphyrine est un macrocycle de grande taille (environ 9 Å pour le cœur tétrapyrrolique), il est donc préférable d'ajouter un espaceur entre cette dernière et le dérivé chélidamique, afin de ne pas gêner la complexation du ligand dans les études ultérieures. Le choix le plus adéquat s'est donc porté sur une longueur de chaîne comprise entre 4 et 6 atomes de carbone [5]. En travaillant avec une chaîne plus courte et moins flexible, la porphyrine aurait pu encombrer le ligand, et avec une chaîne plus longue, un repliement peut être possible et ainsi empêcher la complexation. De plus, il a été montré dans le chapitre précédent, que la chaîne PEG influençait la complexation des petits lanthanides.

Afin d'obtenir le ligand final souhaité **L3** (Figure III - 3), deux voies de synthèse ont été testées : une première voie de synthèse à partir du dérivé chélidamique et une seconde voie, à partir de la porphyrine.

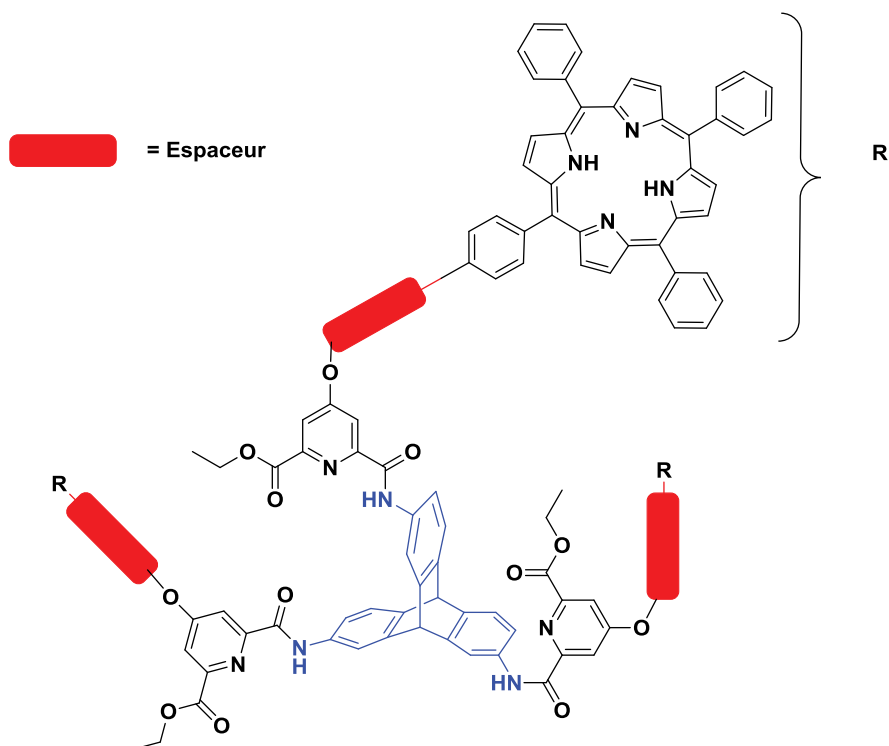


Figure III - 3 : Ligand L3

1. Voie de synthèse à partir du dérivé de l'acide chélidamique

Dans un premier temps, il a été choisi de réaliser une substitution nucléophile entre le dérivé chélidamique (**9**) et l'espaceur. Le choix de l'espaceur s'est porté sur l'acide 6-bromohexanoïque (**15**). L'acide carboxylique en bout de chaîne aliphatique servira lors du couplage par liaison amide avec la porphyrine monoamino (**14**). Malheureusement, cette étape de synthèse s'est révélée infructueuse. En effet, l'acide 6-bromohexanoïque forme un sel en présence du carbonate de césium et précipite dans le solvant utilisé.

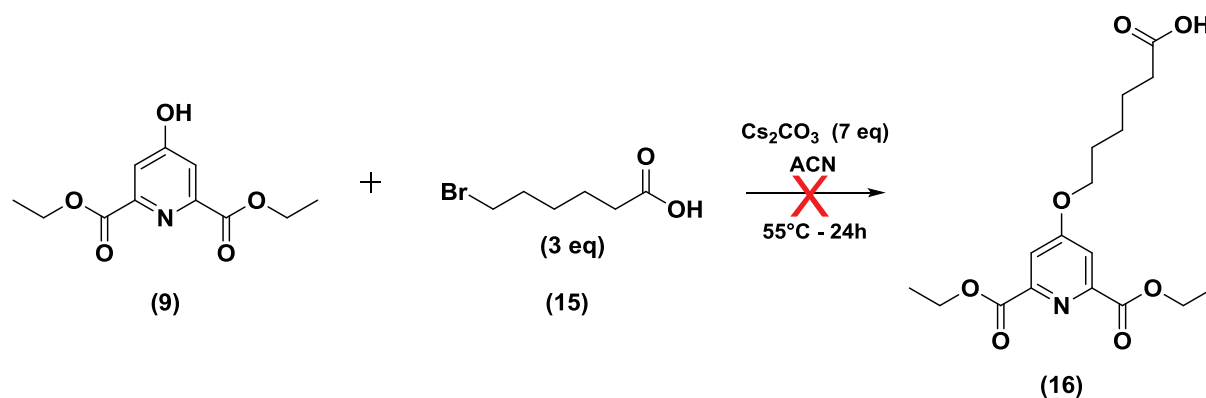


Schéma III - 3 : Synthèse de (16)

2. Voie de synthèse à partir de la porphyrine

Une voie de synthèse alternative a été envisagée. Il a été choisi de réaliser un couplage par liaison amide entre la porphyrine (**14**) et l'espaceur (**15**). Ainsi, le brome au bout de la chaîne aliphatique servira lors du couplage sur la fonction alcool du dérivé chélidamique (**9**).

Dans un premier temps, l'acide carboxylique du composé **(15)** est activé par le chlorure de thionyle sous atmosphère inerte, et dans un solvant anhydre, afin de former *in situ* le chlorure d'acyle qui réagira par la suite sur l'amine aromatique de la porphyrine **(14)**.

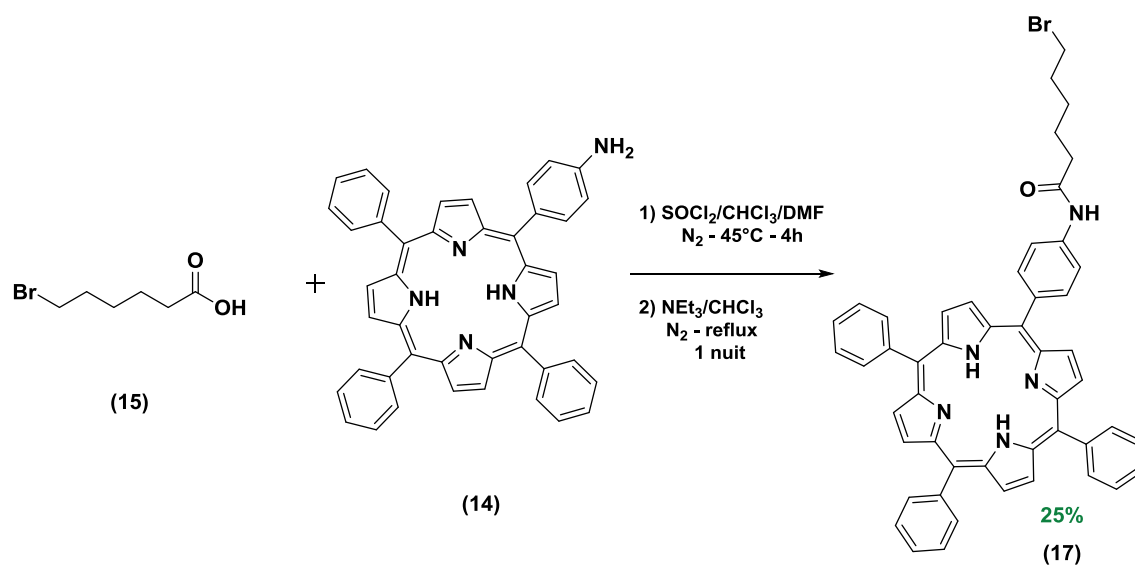


Schéma III - 4 : Synthèse de la molécule (17)

Une fois le composé **(17)** isolé, celui-ci est mis en présence du dérivé de l'acide chélidamique **(9)**. La fonction alcool est déprotonée grâce à une base, le carbonate de césium, afin de ne pas hydrolyser les esters éthyliques (Schéma III - 5). La réaction a été réalisée dans l'acétonitrile dans un premier temps mais des problèmes de solubilité ont été rencontrés.

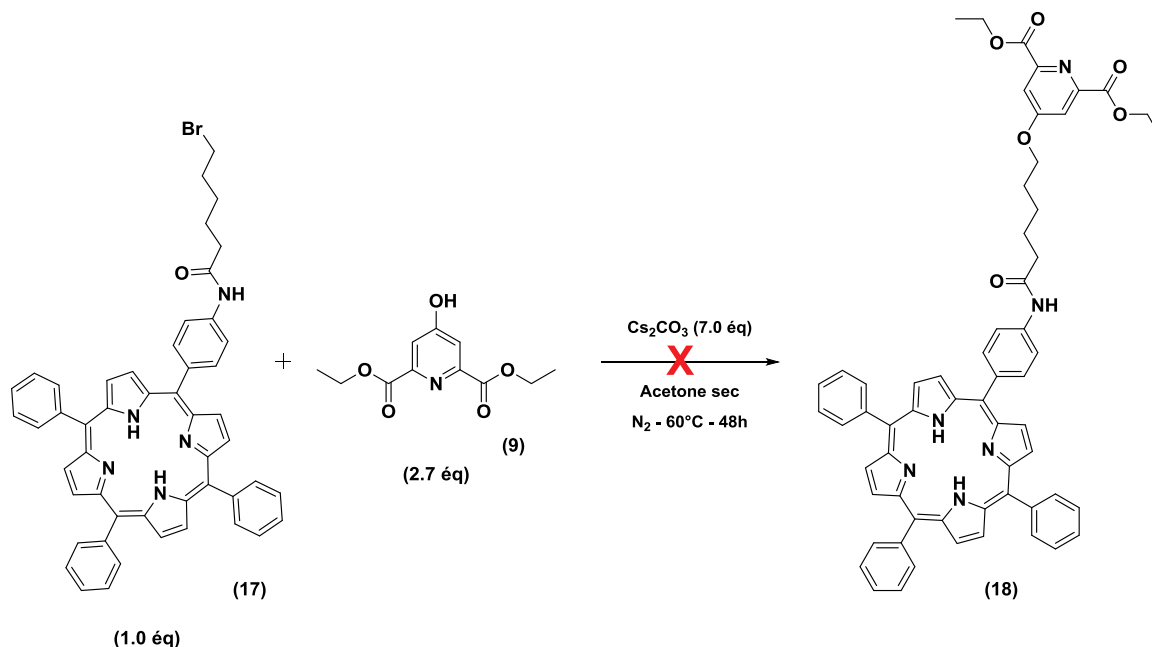


Schéma III - 5 : Réaction de couplage entre **(17)** et **(9)**

Pour pallier le manque de solubilité, la réaction a été réalisée soit dans le DMF, soit dans l'acétone. Dans ces conditions de synthèse, il est observé une cyclisation intramoléculaire de la porphyrine substituée **(17)**. Le dérivé lactame **(17')** (Figure III - 4) a été caractérisé par ^1H RMN et spectrométrie de masse.

Il semblerait que le proton libre de l'amide soit plus acide que le proton de la fonction hydroxyle du dérivé chélidamique malgré des contraintes stériques.

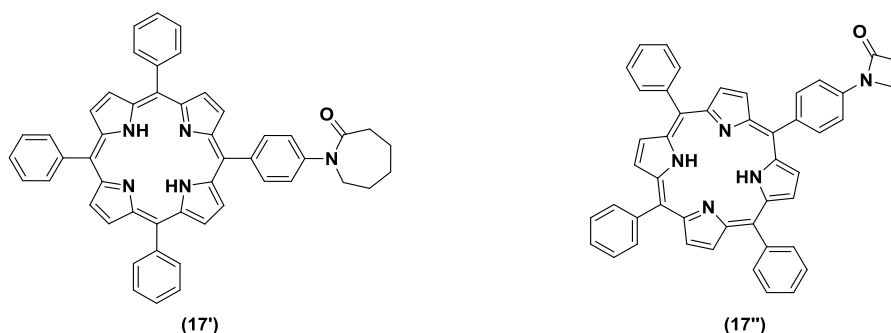


Figure III - 4 : Dérivés lactames synthétisés

Afin d'éviter la cyclisation intramoléculaire, il a été choisi d'utiliser un espaceur plus court. Pour cela, il a été choisi l'acide 3-bromopropionique, malheureusement, le même cas s'est présenté. Une cyclisation intramoléculaire et la formation d'un dérivé lactame (**17''**) ont eu lieu (Figure III - 4).

Il a été envisagé de protéger le proton de l'amide par une méthylation en présence d'iodure de méthyle, mais une cyclisation a été observée.

3. Voie de synthèse avec la TPP-COOH

Afin de contourner les problèmes rencontrés dans la synthèse précédente, il a été décidé de réaliser le couplage à partir d'une porphyrine fonctionnalisée par un groupe acide carboxylique (**19**).

La synthèse suit le même schéma que pour la tétraphénylporphyrine (**13**) en présence dans ce cas, de trois équivalents de benzaldéhyde et un équivalent de 4-carboxybenzaldéhyde (Schéma III - 6).

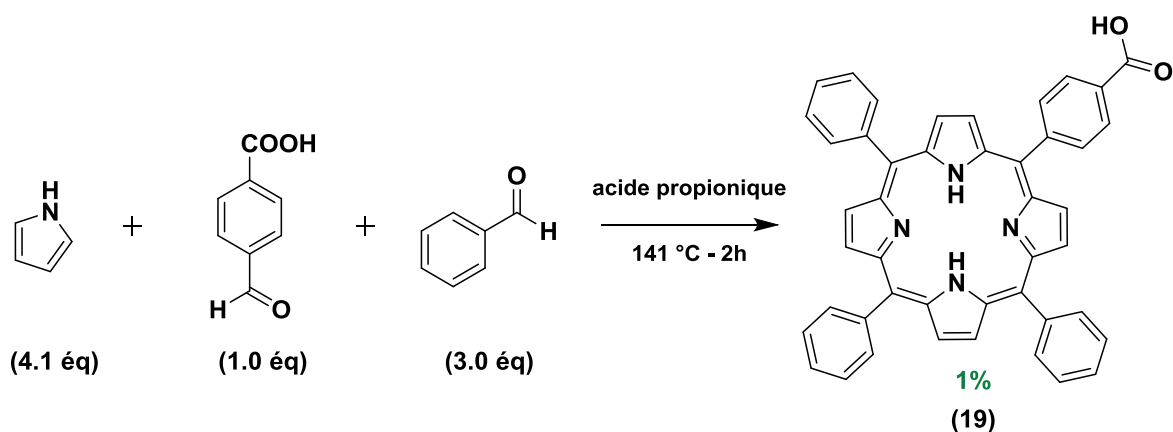
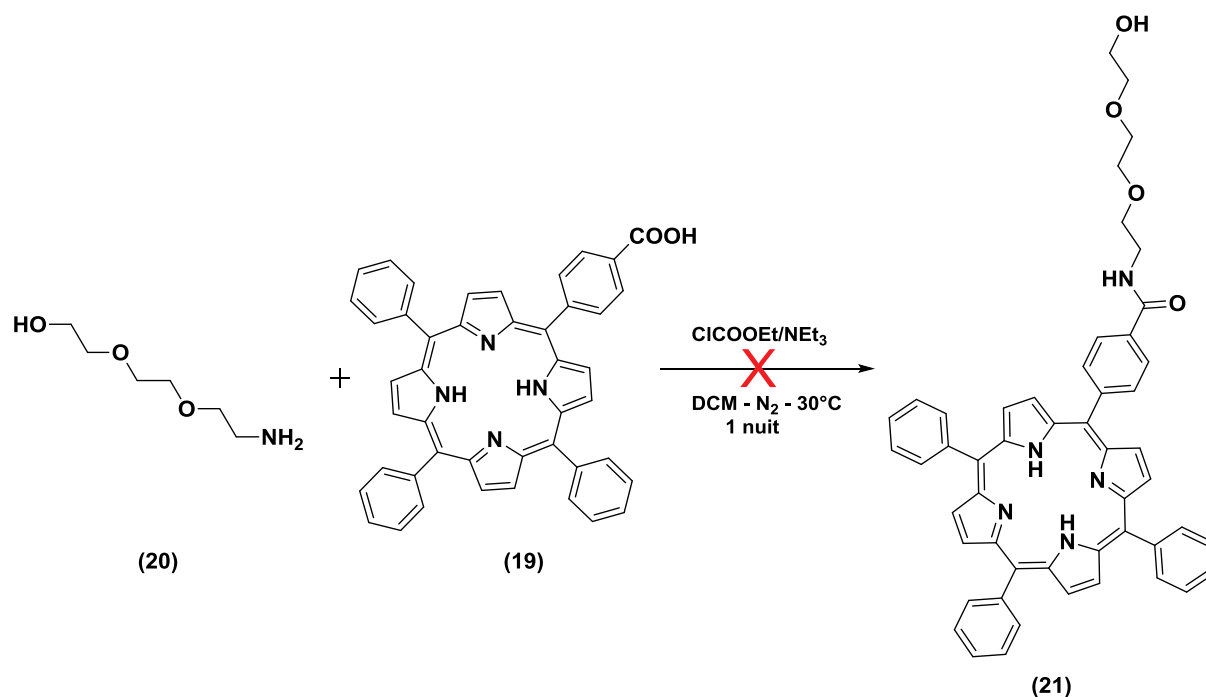


Schéma III - 6 : Synthèse de la porphyrine TPP-COOH (19)

Des difficultés de purification ont été rencontrées pour ce composé. Plusieurs chromatographies sur colonnes ont été nécessaires et n'ont permis d'obtenir que 1% de rendement. Ce qui est, toutefois, en accord avec la littérature.

L'espaceur choisi est la triéthylèneglycol monoamine (**20**) synthétisé au préalable en trois étapes à partir de triéthylène glycol. La fonction amino en bout de chaîne sera mise en jeu pour la formation de la liaison amide et la fonction alcool servira pour le couplage sur le dérivé chélidamique (**9**).

La synthèse suit le schéma suivant (Schéma III - 7). Dans un premier temps, la porphyrine TPP-COOH (**19**) est activée pour former le chlorure d'acyle *in situ*, s'en suit l'addition de l'amine.

Schéma III - 7 : Synthèse du composé **(21)**

Il a été observé la présence du produit souhaité **(21)** en ^1H RMN et SM, sous forme de traces. Le produit n'a pu être isolé. De nouvelles conditions de réactions ont été utilisées pour optimiser la réaction, avec notamment le changement de la base avec l'utilisation de 1,1' carbonyldiimidazole dans le THF. Malheureusement, la dégradation du cycle porphyrinique est observée.

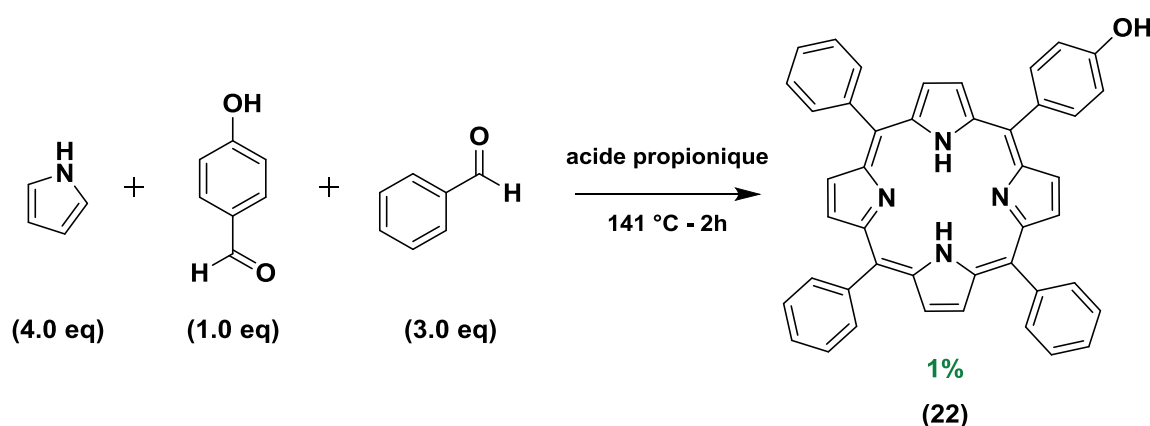
Le faible rendement du composé **(19)** a été un facteur pris en compte pour ne pas continuer les essais.

4. Voie de synthèse avec la TPP-OH

La synthèse d'un autre dérivé porphyrinique **(22)** est proposée afin d'éviter la présence de protons libres susceptibles d'interagir dans les différentes étapes de synthèse. La synthèse d'une porphyrine substituée par une fonction alcool s'avère être un bon compromis.

a) Synthèse de la TPP-OH

La synthèse du dérivé dissymétrique **(22)** suit aussi la méthode Alder-Rothemund [2,6]. Le pyrrole, le benzaldéhyde et le 4-hydroxybenzaldéhyde sont mis en présence d'acide propionique et sont chauffés à reflux. La 5,10,15-triphenyl-20-(4-hydroxyphenyl)porphyrine **(22)** est obtenue par purification par chromatographie sur colonne (silice, DCM/Hexane 8:2).

Schéma III - 8 : Synthèse de la molécule **(22)**b) Synthèse du dérivé pegylé **(25)**

La synthèse du dérivé pégylé **(25)**, suit le Schéma III - 9. La porphyrine TPP-OH **(22)** est mise en présence du 2-(2-chloroéthoxy)éthanol afin de réaliser une substitution nucléophile de type S_N2 en milieu basique dans le DMF [7]. Une fois le composé **(23)** isolé et purifié, la fonction alcool en bout de chaîne PEG est substitué par un groupement tosylate, s'avérant être un meilleur groupe partant. De plus, la présence du groupement tosylate a déjà montré son efficacité pour le couplage sur le dérivé chélidamique **(9)**, dans la synthèse du ligand **L2**. La réaction est réalisée à température ambiante, dans le dichlorométhane et en présence de triéthylamine. Le produit **(24)** est purifié par chromatographie sur colonne (silice, EtOAc).

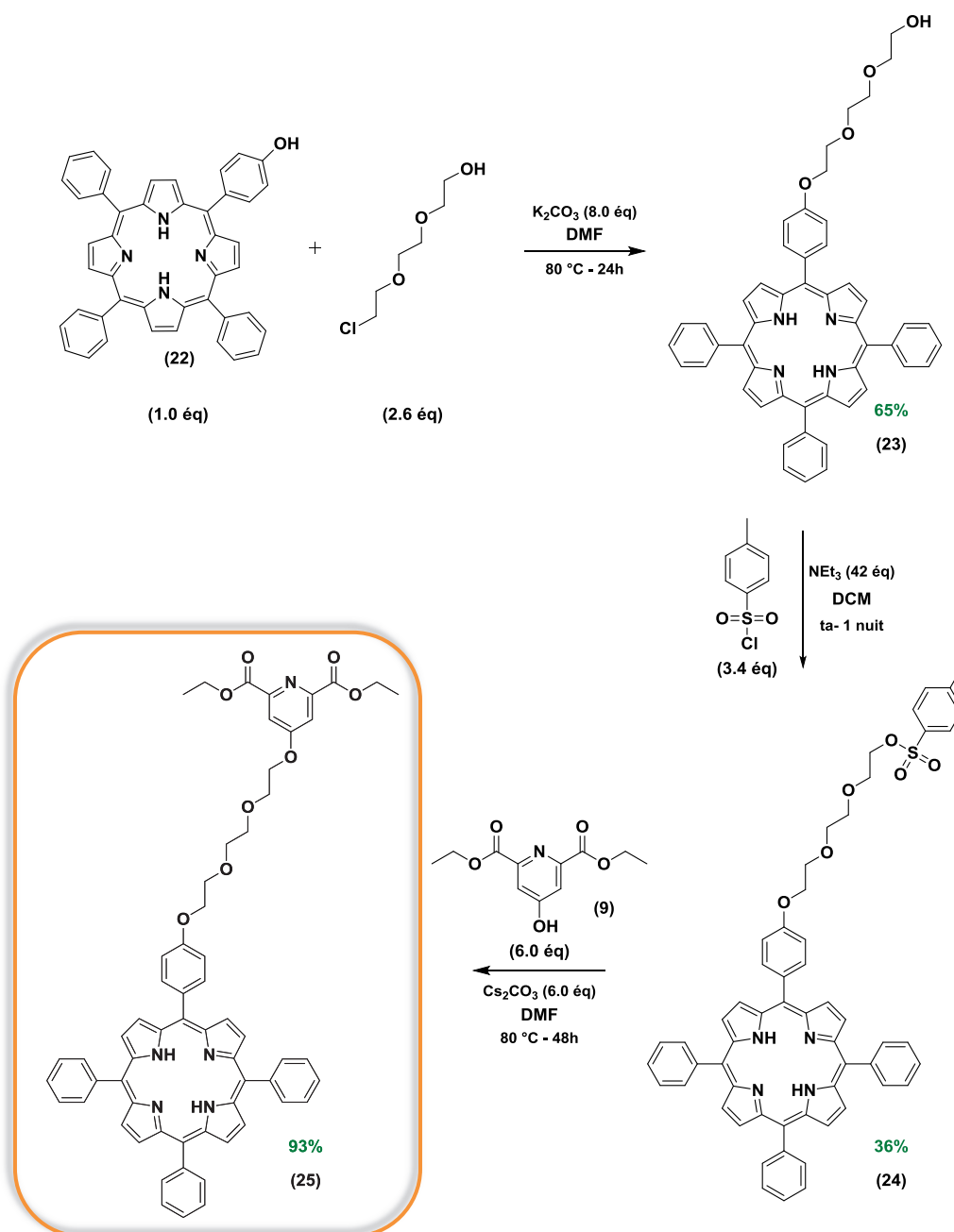


Schéma III - 9 : Synthèse du dérivé pégylé (25)

Une fois le dérivé porphyrinique (24) substitué par un groupement tosylo isolé et caractérisé, celui-ci est couplé au dérivé chélidamique estérifié (9), dans les mêmes conditions de réaction que celles déjà décrites pour le précurseur (11) du ligand L2. Le composé (25) est purifié par colonne chromatographique (silice, DCM) et caractérisé par RMN et SM.

5. Préparation du précurseur pour couplage sur ancre

Comme pour les ligands **L1** et **L2** décrits dans le **Chapitre II**, il est nécessaire d'hydrolyser sélectivement un des deux esters. Ainsi, la fonction carboxylique libre pourra réagir sur les amines de l'ancre aromatique (**4**). La réaction d'hydrolyse des esters (Schéma III - 10) a été réalisée en présence de NaOH dans un mélange d'H₂O/ACN. Malheureusement, ces conditions de réaction n'ont pas mené au produit (**26**) escompté, ni au dérivé dihydrolysé. Une dégradation du produit de départ et une coupure au niveau de la chaîne PEG et du dérivé chélidamique sont observées.

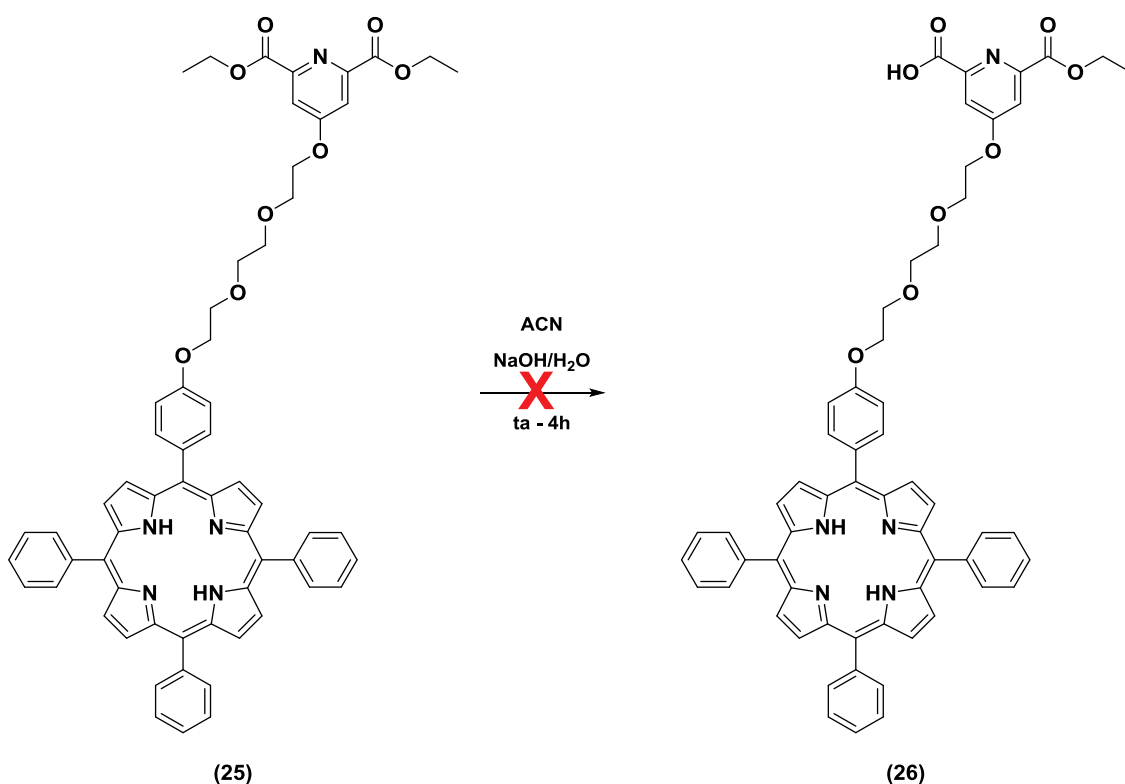


Schéma III - 10 : Synthèse du composé (**26**)

La métallation de la porphyrine par du zinc a été proposée [6], afin de s'affranchir des deux protons du cœur tétrapyrrolique. De plus, la présence d'un métal au cœur de la porphyrine permettra de s'affranchir d'une éventuelle chélation d'un lanthanide par le macrocycle.

Dans un premier temps, la métallation a été faite sur le dérivé **(24)**. Le dérivé porphyrinique est solubilisé dans un mélange DCM/MeOH, puis l'acétate de zinc dihydrate est ajouté. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24h et le rendement est quantitatif.

Une fois le produit métallé **(24')**, ce dernier est engagé dans l'étape de réaction suivante (Schéma III - 11). Le couplage sur le dérivé chélidamique **(9)** se fait dans les mêmes conditions que précédemment. Dans un premier temps, la fonction hydroxyle du dérivé chélidamique **(9)** est déprotonée par du carbonate de césium, puis le dérivé porphyrinique est ajouté. La réaction est maintenue sous agitation à 80°C durant 48h mais malheureusement le produit désiré **(25')** n'est pas obtenu. L'analyse du produit montre la coupure du groupe protecteur tosylate et la génération d'un dérivé de type **(23)** avec la présence du zinc au centre de la porphyrine.

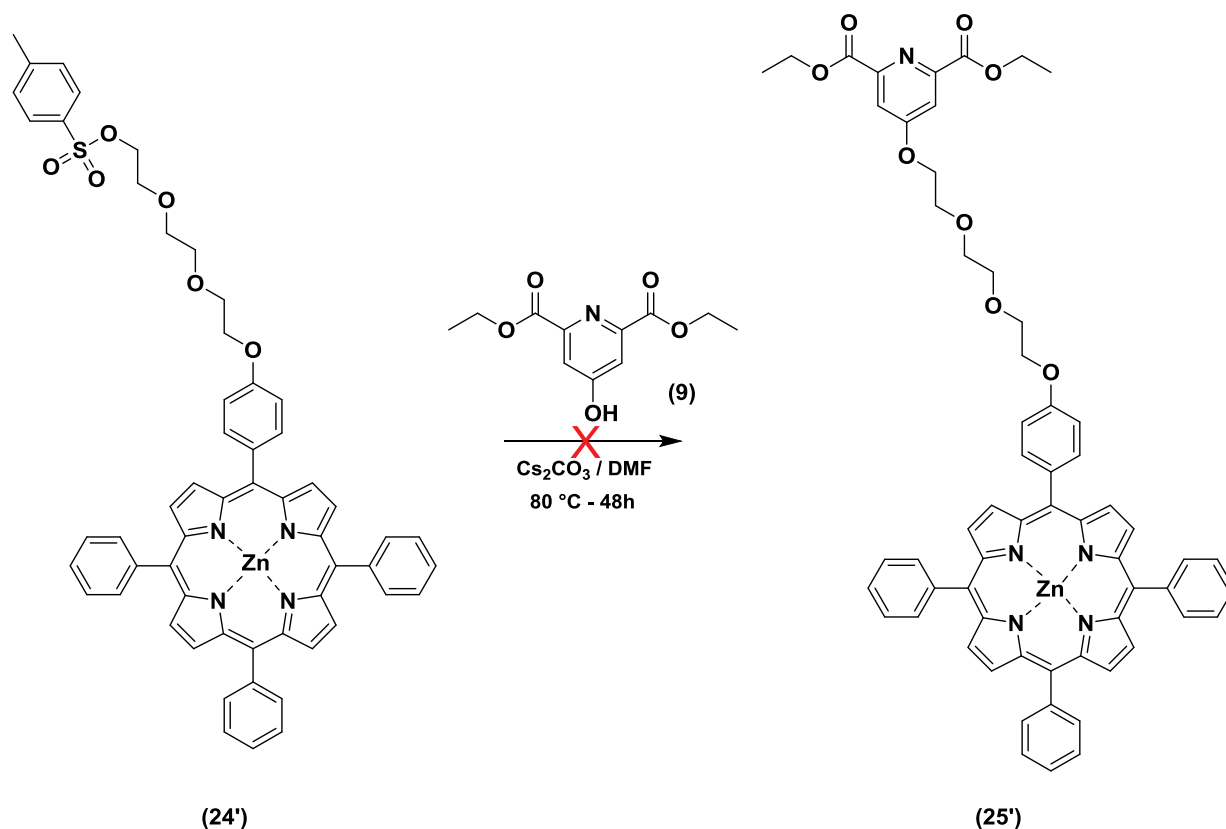


Schéma III - 11 : Synthèse du composé **(25')**

III. Conclusions et perspectives

La synthèse d'un nouveau système dendrimère-porphyrine a été réalisée avec succès et les résultats obtenus de ce complexe sont prometteurs pour des applications en imagerie et en PDT.

La fonctionnalisation du ligand **L2** par une antenne supplémentaire, la porphyrine, est en cours de réalisation. La synthèse du ligand désiré s'est avérée plus complexe que prévu.

De nouvelles conditions de réaction ont été envisagées. Les étapes de synthèse restantes sont décrites dans le Schéma III - 12. Il a donc été envisagé de métalliser dans un premier temps le dérivé (**25**) puis d'effectuer l'hydrolyse sélective de l'ester afin d'obtenir un groupe acide carboxylique susceptible de se coupler sur la plateforme aromatique par une liaison amide.

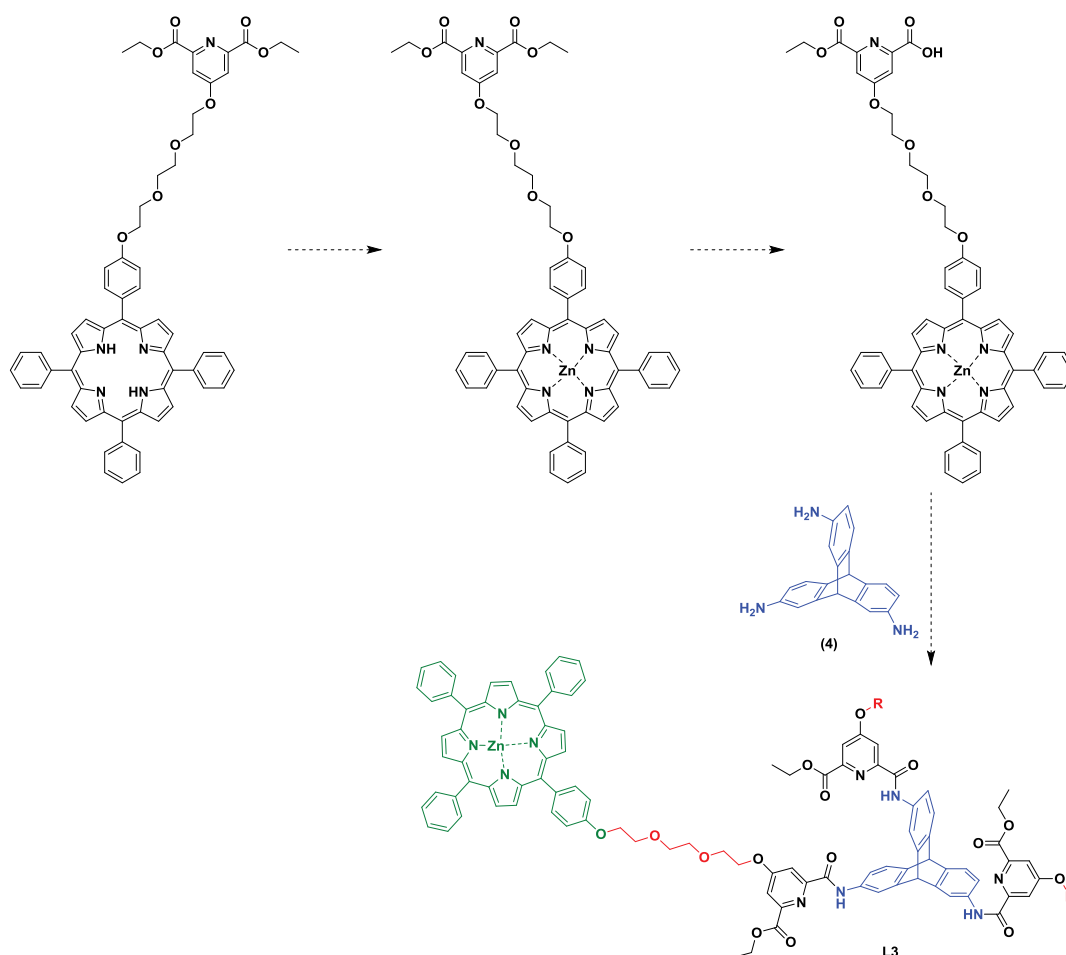


Schéma III - 12 : Etapes de synthèse à réaliser pour obtenir le ligand **L3**

Une fois le ligand obtenu, des études de complexation devront être réalisées. Des études de spectroscopies sont aussi à prévoir, afin d'évaluer le potentiel de ces nouveaux complexes.

IV. Références

1. Nazarenko, I., Lanthanide Based Dendrimers for Photodynamic Therapy and Biological Optical Imaging. *Thèse Chimie, CBM-CNRS Orléans* **2015**, 186p.
2. Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L., A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine. *J. Org. Chem.* **1967**, *32* (2), 476-476.
3. Luguya, R.; Jaquinod, L.; Fronczek, F. R.; Vicente, M. G. H.; Smith, K. M., Synthesis and reactions of meso-(p-nitrophenyl)porphyrins. *Tetrahedron* **2004**, *60* (12), 2757-2763.
4. Alcalá, M. A.; Shade, C. M.; Uh, H.; Kwan, S. Y.; Bischof, M.; Thompson, Z. P.; Gogick, K. A.; Meier, A. R.; Strein, T. G.; Bartlett, D. L.; Modzelewski, R. A.; Lee, Y. J.; Petoud, S.; Brown, C. K., Preferential accumulation within tumors and in vivo imaging by functionalized luminescent dendrimer lanthanide complexes. *Biomaterials* **2011**, *32* (35), 9343-9352.
5. Deiters, E.; Song, B.; Chauvin, A.-S.; Vandevyver, C. D. B.; Bunzli, J.-C. G., Effect of the length of polyoxyethylene substituents on luminescent bimetallic lanthanide bioprobes. *New J. Chem.* **2008**, *32* (7), 1140-1152.
6. Penon, O.; Marin, M. J.; Amabilino, D. B.; Russell, D. A.; Perez-Garcia, L., Iron oxide nanoparticles functionalized with novel hydrophobic and hydrophilic porphyrins as potential agents for photodynamic therapy. *J. Colloid Interface Sci.* **2016**, *462*, 154-165.
7. Borocci, S.; Marotti, F.; Mancini, G.; Monti, D.; Pastorini, A., Selectivity in the Oxidation of Limonene by Amphiphilized Metalloporphyrins in Micellar Media. *Langmuir* **2001**, *17* (23), 7198-7203.

CHAPITRE IV :

Nouvelles plateformes

tripodales pour les

assemblages polynucléaires

SOMMAIRE DU CHAPITRE IV :

CHAPITRE IV :.....	150
NOUVELLES PLATEFORMES TRIPODALES POUR LES ASSEMBLAGES POLYNUCLEAIRES	150
I. Ligands tripodaux avec la plateforme TACN	154
1. Synthèse convergente	155
2. Synthèse du TACN substitué	157
II. Plateforme basé sur le TREN	161
III. Conclusions et perspectives	165
IV. Références	166

Figure IV - 1 : (a) Exemple de substitution du TACN, (b) Arrangement tétraédrique du complexe, (c) Ligand supposant former la face du tétraèdre..... 155

Figure IV - 2 : Ligand L4 156

Figure IV - 3: Composé (32) 158

Figure IV - 4 : Ligand TACN (bas), complexe TACN-Zn (haut) (600 MHz, 298 K) 159

Figure IV - 5 : Ligand L5 160

Figure IV - 6 : Ligand hexasubstitué obtenu 160

Figure IV - 7 : Ligand L7 161

Schéma IV - 1 : Synthèse de (28) 155

Schéma IV - 2 : Synthèse du bras coordinant (29) 156

Schéma IV - 3 : Synthèse du composé (31) 157

Schéma IV - 4 : Synthèse du composé (33) 162

Schéma IV - 5 : Synthèse du composé (34) 162

Schéma IV - 6 : Synthèse du composé (35) 163

Schéma IV - 7 : Synthèse du composé (36) 163

Schéma IV - 8 : Synthèse du composé (37) 164

Dans ce chapitre, nous présentons le design et la synthèse de nouvelles plateformes tripodales, qui serviront prochainement comme ancres pour attacher des bras complexants, à l'image du triaminotriptycène (**4**) utilisé pour les ligands **L1** et **L2**. Comme discuté précédemment, la nature de l'ancre (flexibilité, aromaticité, hydrophilie) joue un rôle crucial pour le design de ligand, qui doit être minutieusement programmé avant l'assemblage avec les cations métalliques, et notamment avec Ln(III). Les plateformes préparées vont être utilisées ultérieurement pour la synthèse de ligands tripodaux, qui coordineront les lanthanides par leurs bras. En outre, l'ancre ne coordine pas le lanthanide, mais peut être préorganisée par la complexation d'autres métaux.

Il a été proposé de construire ces plateformes autour de deux amines de départ : le macrocyclique TACN (1,4,7-triazacyclononane) et le TREN (2,2',2''-triaminotriéthylamine), plus flexible.

1. Ligands tripodaux avec la plateforme TACN

Les dérivés de la plateforme macrocyclique TACN, sont bien connus pour complexer les lanthanides [1]. Dans le cas présent, cette plateforme sert de motif structural pour agrandir la cavité dans les complexes.

Dans la littérature, il est souvent proposé des réactions mettant en jeu un groupe fonctionnel espacé par un méthyle (Figure IV - 1(a)) (page 26, IV-1.). Dans le cas présent, il est nécessaire de conserver une rigidité structurelle du ligand, afin de tendre vers une complexation avec un arrangement tétraédrique des métaux (Figure IV - 1(b) et (c)).

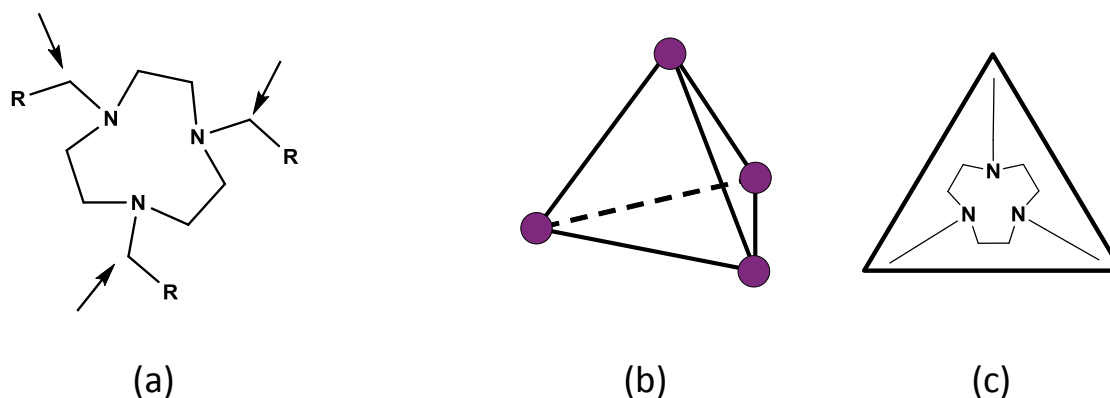


Figure IV - 1 : (a) Exemple de substitution du TACN, (b) Arrangement tétraédrique du complexe, (c) Ligand supposant former la face du tétraèdre

1. Synthèse convergente

Dans un premier temps, un premier bras constitué de l'unité coordinante d'un lanthanide est synthétisé afin de le coupler au TACN, pour obtenir le ligand **L4** (Figure IV - 2).

Un des deux acides carboxyliques de l'acide dipicolinique, unité coordinante, est estérifié en présence de méthanol et d'acide sulfurique (Schéma IV - 1). En limitant la réaction à 30 minutes à reflux, il est possible d'obtenir le mélange de diester et de monoester [2]. Contrairement à l'estérification de l'acide chélidamique pour les ligands **L1** et **L2**, une seule étape est nécessaire pour obtenir le dérivé monoester (**28**).

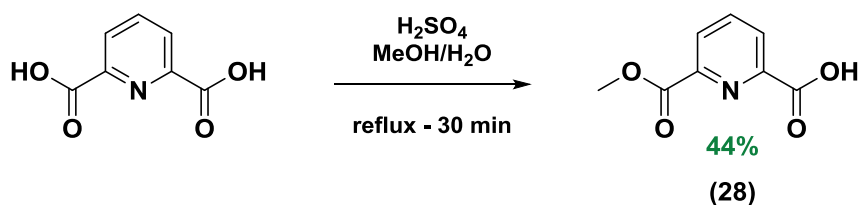
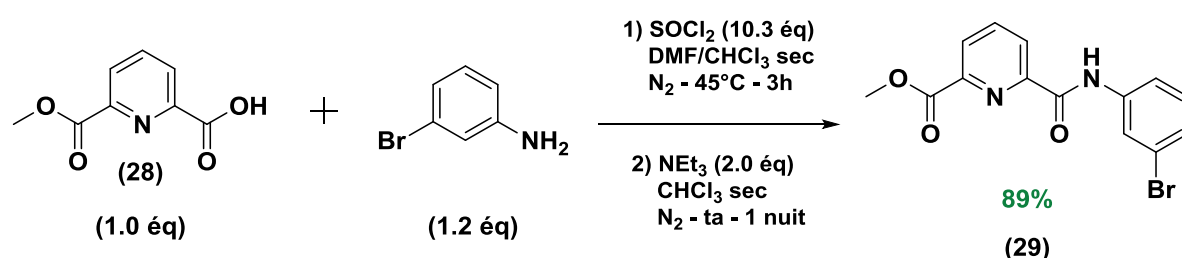
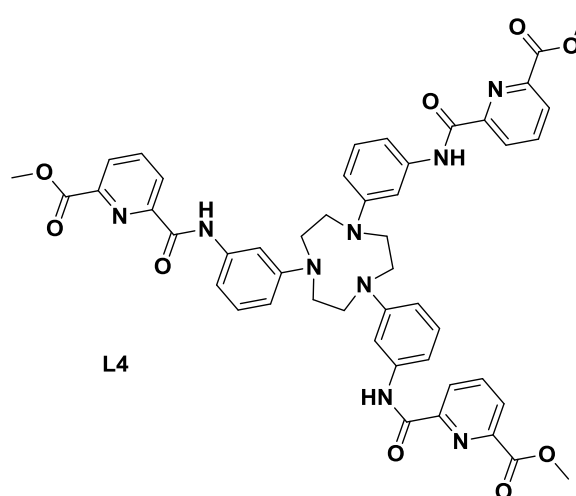


Schéma IV - 1 : Synthèse de (28)

Une fois le dérivé monoester **(28)** purifié par chromatographie sur colonne (silice, DCM/MeOH 5%), celui-ci est engagé dans l'étape suivante (Schéma IV - 2). Un espaceur aromatique a été couplé au dérivé **(28)**. Il a été choisi une 3-bromoaniline. La position du substituant bromo est importante. En effet, le proton amide formé interviendra dans la coordination d'un métal au sein du TACN. La réaction de couplage est effectuée dans les mêmes conditions que pour les ligands **L1** et **L2**. Dans un premier temps, le chlorure d'acyle est généré in situ, puis la bromo aniline est ajoutée afin d'obtenir le composé **(29)**. Le produit est purifié et isolé par chromatographie sur colonne (silice, DCM)

Schéma IV - 2 : Synthèse du bras coordinant **(29)**

La dernière étape de synthèse, pour obtenir le ligand **L4**, est le couplage du composé **(29)** sur le macrocycle TACN commercial. A l'heure actuelle, malgré les différentes conditions de réaction utilisées [3,4], le ligand final n'a pas été obtenu. Il est supposé que la réactivité du précurseur n'est pas suffisante pour réaliser le couplage sur l'amine du TACN.

Figure IV - 2 : Ligand **L4**

2. Synthèse du TACN substitué

Une alternative a été envisagée avec l'utilisation d'une voie de synthèse qui envisage d'abord la modification du TACN suivi du couplage des bras complexants. La synthèse du composé **(31)** est décrite dans le Schéma IV - 3.

La première étape consiste à coupler le 2,4-dinitrochlorobenzène sur le TACN, par substitution nucléophile en présence de carbonate de potassium dans l'acétonitrile. La fonction nitro, une fois réduite en amino, en position 2 du cycle aromatique pourra participer à la chélation d'un métal dans le TACN. La même synthèse a été réalisée à partir du 2,4-dinitrofluorobenzène. Cette dernière présente un rendement similaire (63% contre 61% avec le 2,4-dinitrochlorobenzène). Il a donc été décidé de poursuivre la synthèse avec le dérivé chloré, moins coûteux.

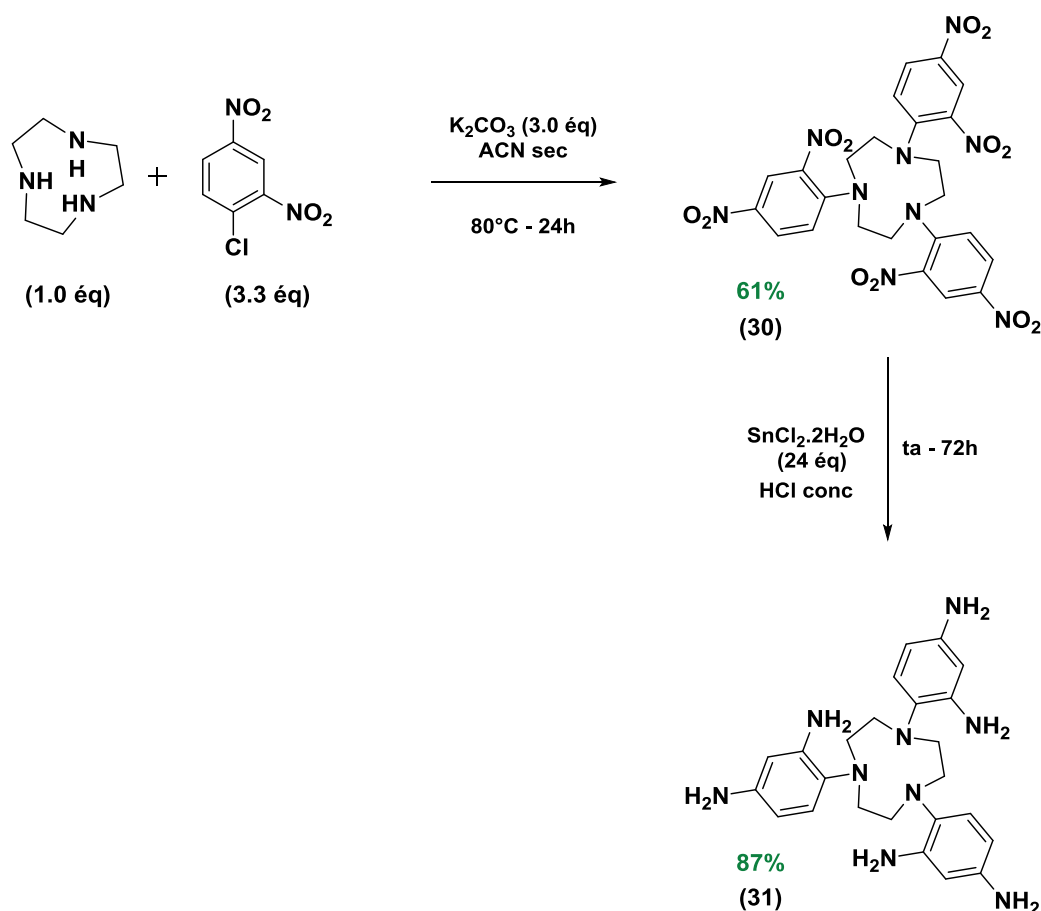


Schéma IV - 3 : Synthèse du composé **(31)**

La seconde étape consiste à réduire les fonctions nitro sur les deux positions du cycle aromatique. Une première tentative de réduction par hydrogénation catalytique en présence de Pd/C avec chauffage ou non, a été réalisée. Des problèmes de solubilité du composé de départ (**30**), ainsi qu'une réduction partielle des fonctions nitro ont été observés. La réduction sélective des fonctions nitro en position para n'a pu être effectuée.

La réaction de réduction a donc été réalisée en présence de chlorure d'étain dihydraté dans de l'acide chlorhydrique concentré. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 3 jours. Le rendement du produit (**31**) hexaréduit est quantitatif. La purification du produit se fait par lavages acido-basiques successifs. Lors de cette étape, il est important de garder une agitation à température ambiante. Des essais à 60°C et 80°C ont été réalisés, mais dans ces conditions, le produit désiré n'était présent que sous la forme de traces. De plus, nous avons observé des problèmes de solubilité, produit moins soluble, dans ces conditions probablement dus à des produits secondaires.

L'étape suivante est un couplage sélectif de l'unité chélatante sur les trois fonctions amino en position para du phényl du composé (**31**). Pour réaliser cette étape, une métallation du ligand TACN au préalable est nécessaire. Cette dernière est réalisée en présence d'acétate de zinc.

Le produit désiré (**32**) (Figure IV - 3) est obtenu avec un rendement quantitatif et sa structure est confirmée par ^1H RMN et SM.

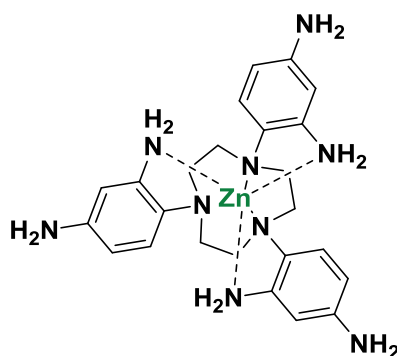


Figure IV - 3: Composé (**32**)

Il est observé un dédoublement du signal correspondant au CH₂ de la molécule de départ. (Figure IV - 4). Les deux spectres ¹H RMN n'ont pas été enregistrés dans le même solvant pour des raisons de solubilité. Toutefois, seuls les déplacements chimiques sont influencés par la différence de solvant. Le dédoublement correspond donc à un changement d'environnement des chaînes éthyle et confirme la coordination du zinc au sein du TACN.

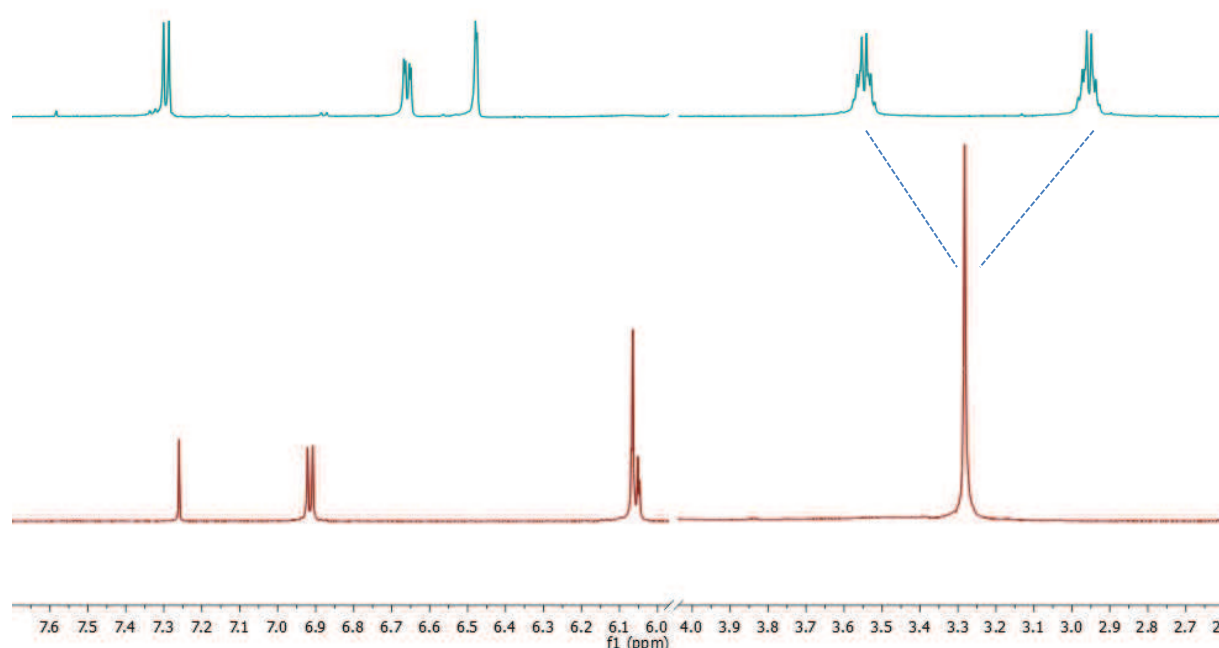


Figure IV - 4 : Ligand TACN (bas), complexe TACN-Zn (haut) (600 MHz, 298 K)

Dans le but d'obtenir les ligands **L5** (Figure IV - 5) par la formation d'une liaison amide, le monométhyl dipicolinate (**28**) est mis en présence de chlorure de thionyle dans le chloroforme sec, pour former le chlorure d'acyle *in situ*. S'en suit l'addition du macrocycle TACN métallé (**32**).

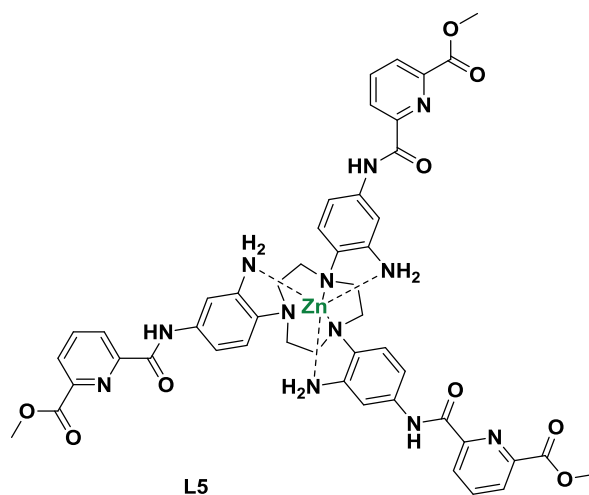


Figure IV - 5 : Ligand L5

Il est observé une démétallation du macrocycle (**32**) conduisant à une substitution des six fonctions amine (Figure IV - 6). Ces résultats sont confirmés par ^1H RMN et MS.

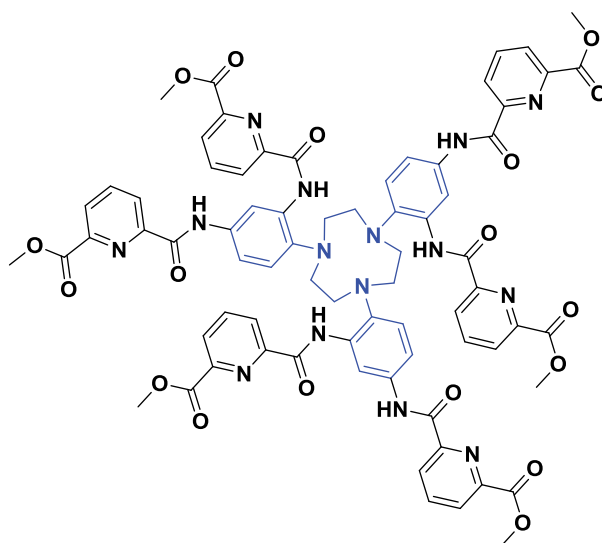


Figure IV - 6 : Ligand hexasubstitué obtenu

Dans ces conditions de réactions, le complexe de zinc (**32**) n'est donc pas assez stable.

L'hexasubstitution ne permet pas de conserver la pré-organisation du ligand. De plus, la présence de six unités coordinantes empêchera significativement de suivre l'évolution de l'auto assemblage de complexes tétranucléaires.

II. Plateforme basé sur le TREN

Le ligand **L7** (Figure IV - 7) proposé est basé sur le TREN (2,2',2''-Triaminotriéthylamine), qui a une structure aliphatique flexible. Son utilisation pour les ligands tripodaux nécessite une préorganisation des bras en chélatant des métaux au centre du tripode. Cela peut se faire par exemple avec le zinc, grâce à des groupements pyridine. La seconde partie servira comme l'unité coordinante pour les lanthanides.

Les premières étapes de synthèse de ce ligand ont été réalisées avec la participation de Sami Ben Salah lors de son stage de Licence 3 Chimie.

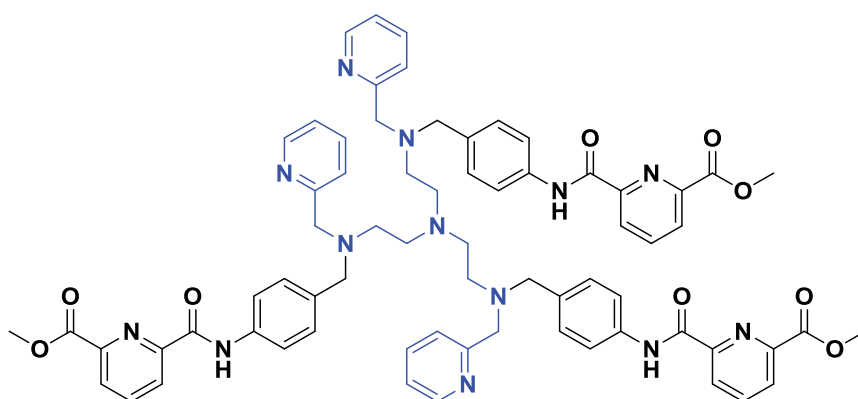


Figure IV - 7 : Ligand L7

Afin de synthétiser ce ligand **L7**, une première étape consiste à encombrer chaque amine du tris(2-aminoéthyl)amine, par un groupement tosyle. Ainsi, un seul proton de l'amine est libre et peut être substitué lors de l'étape suivante.

Dans un premier temps, la tri-amine commerciale a été diluée dans une solution aqueuse de NaOH. Le chlorure de 4-toluènesulfonyl en solution de diéthyl éther a ensuite été ajouté (Schéma IV - 4).

Un excès de chlorure de 4-toluènesulfonyle (4,2 équivalents) a été utilisé afin de favoriser la tri-substitution. Le produit désiré (**33**) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne (silice, DCM/MeOH 1%), avec un rendement de 76%.

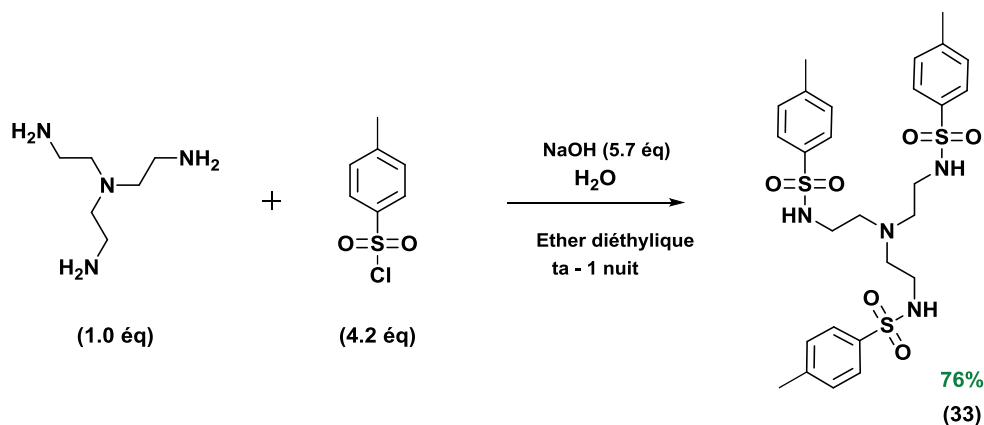


Schéma IV - 4 : Synthèse du composé (33)

La seconde étape (Schéma IV - 5) est le couplage du dérivé méthylpyridine, le hydrobromure de 2-(bromométhyl)pyridine, sur **(33)**. Le meilleur rendement (50%) pour la tri-substitution a été obtenu avec l'utilisation d'un agent de transfert de phase, l'iodure de tétrabutylammonium dans un mélange d'eau et de dichlorométhane pendant 48h à reflux.

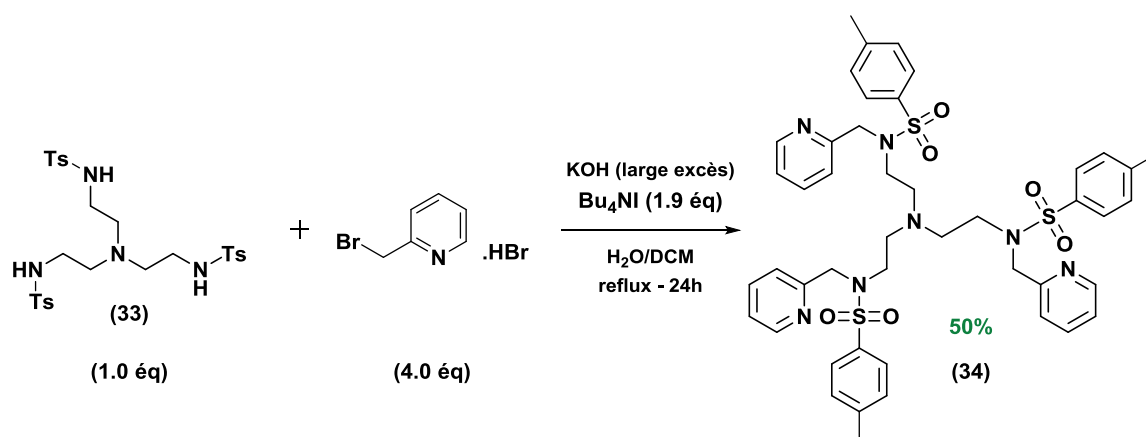


Schéma IV - 5 : Synthèse du composé (34)

La déprotection du dérivé tris(2-aminoéthyl)amine substitué par les pyridine a lieu en milieu acide (HBr 33 % dans l'acide acétique) en présence de phénol [5] (Schéma IV - 6).

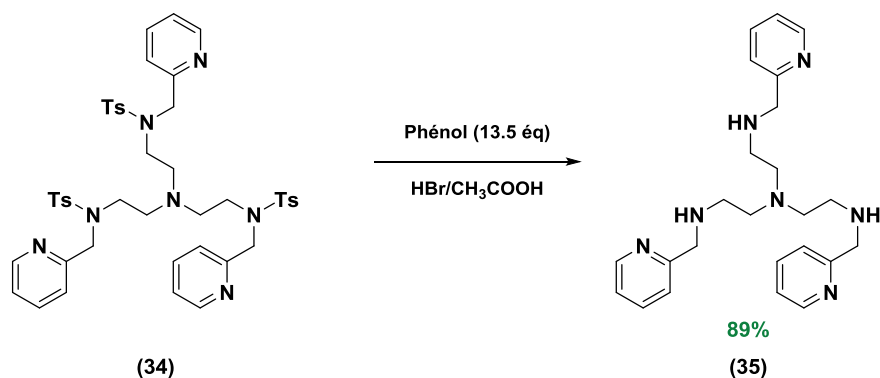


Schéma IV - 6 : Synthèse du composé (35)

Le produit **(35)**, obtenu sous forme de précipité, est engagé dans l'étape suivante (Schéma IV - 7) afin de greffer un groupement nitrophényl sur les amines déprotégées.

Plusieurs conditions de synthèse ont été examinées, en utilisant différentes bases telles que K₂CO₃, ou même des bases plus fortes comme NaOH sans succès. Les meilleures conditions réactionnelles sont l'utilisation de la triéthylamine et du THF.

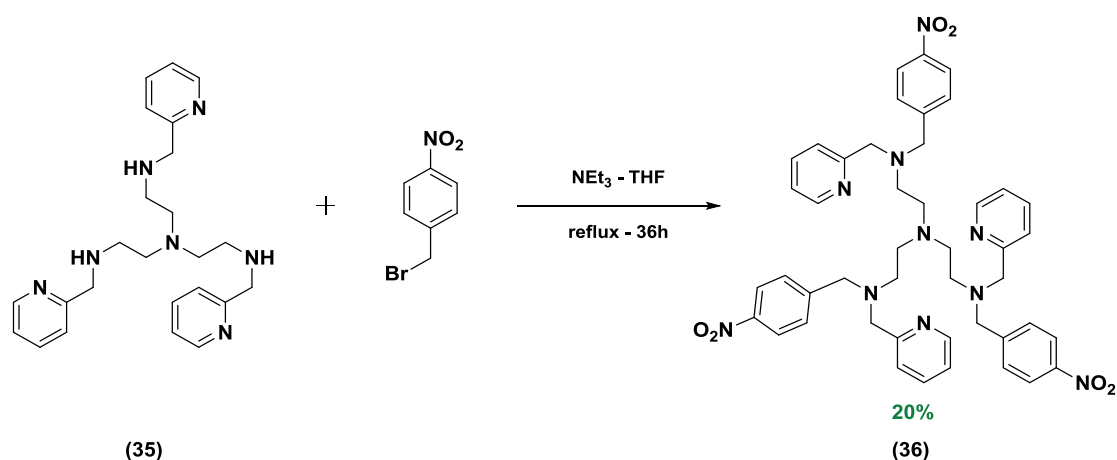
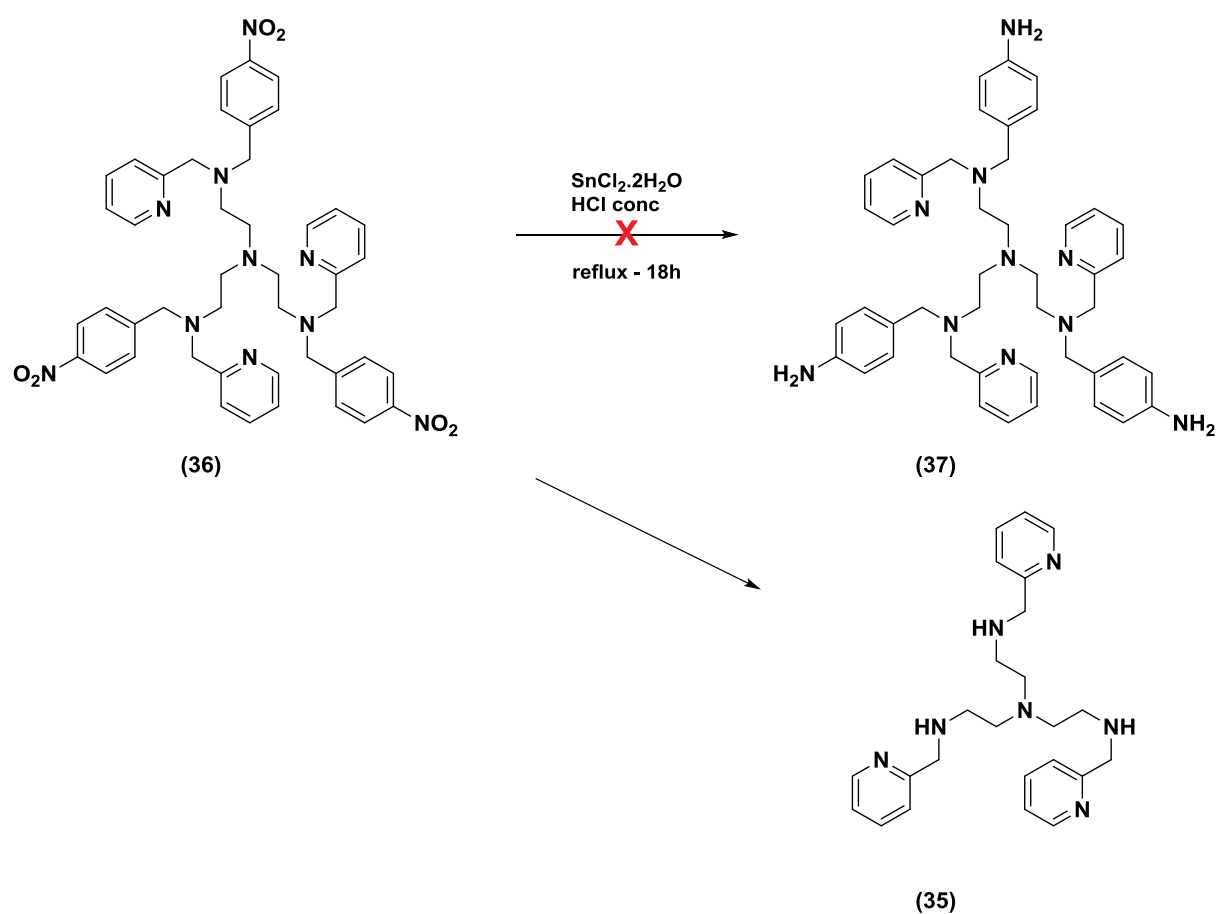


Schéma IV - 7 : Synthèse du composé (36)

Une fois le composé **(36)** isolé par chromatographie sur colonne (alumine, DCM/Hexane 8:2 puis DCM/MeOH 3%), les groupements nitro doivent être réduits afin de pouvoir faire une liaison amide avec l'unité chélatante choisie. Pour cela, il a été choisi de réaliser une réduction des fonctions nitro en présence de chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique concentré (Schéma IV - 8). Cette méthode de réduction a déjà fait ses preuves dans différentes étapes de synthèse proposées dans ce manuscrit. Malheureusement, il a été observé une coupure au niveau de l'azote, régénérant ainsi le composé **(35)**.

Schéma IV - 8 : Synthèse du composé **(37)**

III. Conclusions et perspectives

Les synthèses de nouveaux précurseurs en vue de la préparation de ligands tripodaux ont été réalisées.

TACN :

Le couplage direct des bras coordinantes rigides sur TACN n'a pas abouti.

La plateforme triaminé tripodale **(31)** basé sur le TACN a été synthétisée. Les réactions de couplages de l'unité coordinante sur un précurseur métallé **(32)** n'ont pas été concluantes. Il est envisagé de changer le métal situé au centre du TACN permettant une meilleure stabilisation du complexe.

Le nickel étant légèrement plus petit que le zinc, une meilleure stabilité du complexe est attendue. Actuellement, les caractérisations du complexe de nickel sont en cours.

Des conditions de couplages doivent être optimisées afin de pouvoir greffer les bras coordinants sur la plateforme. Une fois le ligand synthétisé, des études de complexation avec différents lanthanides doivent être entreprises.

TREN :

Les premières étapes de synthèse du ligand **L7** ont été décrites. Il est envisagé de réduire la fonction nitro par une réduction en présence de Pd/C et d'hydrazine. Une fois, la réduction réussie, le couplage entre les bras coordinants et la plateforme flexible doit être effectué. Il est possible de chélater le zinc, une fois que le ligand est synthétisé, ou bien de faire une chélation avant le couplage et la formation de la liaison amide.

Malgré le fait que les ligands tripodaux n'ont pu être finalisés, les deux nouvelles plateformes décrites présentes une solution intéressante pour le design de nouveaux tripodes.

IV. Références

1. Nonat, A.; Gateau, C.; Fries, P. H.; Mazzanti, M., Lanthanide Complexes of a Picolinate Ligand Derived from 1,4,7-Triazacyclononane with Potential Application in Magnetic Resonance Imaging and Time-Resolved Luminescence Imaging. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (27), 7133-7150.
2. Lemonnier, J.-F.; Guénée, L.; Beuchat, C.; Wesolowski, T. A.; Mukherjee, P.; Waldeck, D. H.; Gogick, K. A.; Petoud, S.; Piguet, C., Optimizing Sensitization Processes in Dinuclear Luminescent Lanthanide Oligomers: Selection of Rigid Aromatic Spacers. *J. Amer. Chem. Soc.* **2011**, *133* (40), 16219-16234.
3. Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D., Amino Acid Promoted CuI-Catalyzed C–N Bond Formation between Aryl Halides and Amines or N-Containing Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (13), 5164-5173.
4. Fallis, I. A.; Farley, R. D.; Malik, K. M. A.; Murphy, D. M.; Smith, H. J., Divalent first-row transition metal complexes of the rigid pendant-arm ligand 1,4,7-tris(2-aminophenyl)-1,4,7-triazacyclononane[†]. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, (20), 3632-3639.
5. Bencini, A.; Berni, E.; Bianchi, A.; Fornasari, P.; Giorgi, C.; Lima, J. C.; Lodeiro, C.; Melo, M. J.; de Melo, J. S.; Parola, A. J.; Pina, F.; Pina, J.; Valtancoli, B., A fluorescent chemosensor for Zn(II). Exciplex formation in solution and the solid state. *Dalton Trans.* **2004**, (14), 2180-2187.

CONCLUSIONS

Seulement quelques systèmes polynucléaires incluant des lanthanides décrits dans la littérature, sont susceptibles d'être utilisés comme sondes pour les applications de bioimagerie optique. Ces systèmes luminescents à base de lanthanides ont montré des propriétés intéressantes pour de telles applications.

Le but de cette thèse était de développer de nouveaux systèmes polynucléaires autoassemblés, en vue d'obtenir des agents potentiels d'imagerie.

Dans ce travail, la synthèse de deux nouveaux ligands **L1** et **L2** a été proposée. Ces ligands tripodaux ont permis d'obtenir des complexes tétranucléaires tridimensionnels autoassemblés. La caractérisation de ces complexes par différentes techniques (RMN, SM, spectroscopie) a permis d'évaluer la stabilité de ces derniers. Pour le ligand **L1** fonctionnalisé, sur la pyridine coordinante, par un groupement méthoxy, il est observé un arrangement tétraédrique du complexe pour chaque lanthanide de la série. En revanche, pour le ligand **L2** fonctionnalisé par une chaîne pégylée, une discrimination de la complexation en fonction du rayon ionique est observée. En effet, les complexes tétranucléaires avec **L2** ont été observés uniquement pour Ln = La-Eu. Les complexes avec le lanthane et le néodyme montrent une stabilité thermodynamique intéressante en excès de ligand et de métal.

Les études spectroscopiques ont démontré le potentiel de ces systèmes pour l'imagerie optique. Ces ligands associés dans le complexe sont capables de sensibiliser les lanthanides étudiés dans le visible et l'infrarouge, grâce au couplage sur une ancre aromatique de type triptycène. Les complexes luminescents tétranucléaires « pégylés » sont disponibles pour le Nd(III), le Sm(III) et l'Eu(III), ce qui couvre également les longueurs d'onde désirées. La luminescence reste satisfaisante malgré la présence d'une molécule d'eau coordonnée au métal.

La molécule d'eau coordonnée permet de potentiellement envisager une utilisation de ces complexes comme sondes de relaxation. Au vu des propriétés optiques et paramagnétiques, ces complexes peuvent fonctionner comme des sondes bimodales.

Il ne faut cependant pas perdre de vue que, pour une application en milieu biologique, ces systèmes doivent être solubles dans un milieu aqueux. L'hydrolyse des fonctions ester est donc nécessaire, mais les essais effectués ont été infructueux. Des conditions douces d'hydrolyse doivent être trouvées afin de ne pas décomplexer la structure tétraédrique.

Un autre système bimodal à base de porphyrines et d'un dendrimère a été synthétisé, en vue d'une application en imagerie et en PDT. La porphyrine joue un double rôle, celui d'antenne sensibilisatrice et celui de producteur de ROS. Il a été démontré un transfert d'énergie efficace pour la sensibilisation de l'ytterbium.

Les étapes de synthèse pour la création d'un nouveau ligand tripodal fonctionnalisé par une porphyrine ont été réalisées. Des conditions d'hydrolyse de la fonction ester sont à déterminer afin de pouvoir déprotéger l'acide carboxylique et engager le composé dans le couplage avec la plateforme triaminotriptycène. Une fois le ligand synthétisé, des études de complexations sont à prévoir. La présence de la porphyrine permettra l'excitation du complexe à plus basse énergie.

Afin de modifier les propriétés des ligands et des complexes, de nouvelles ancres pour des ligands tripodaux ont été imaginées. Le premier ligand comporte une plateforme cyclique (le TACN) permettant éventuellement une augmentation de la taille de la cavité du complexe et l'orientation contrôlée des bras dans la structure tétraédrique. Les premières étapes de synthèse du ligand ont été réalisées. Le complexe de zinc n'est pas assez stable pour permettre le couplage de trois bras uniquement. Des essais de chélation à partir de nickel sont en cours de caractérisation. Le nickel étant plus petit que le zinc, une meilleure stabilité du complexe est attendue. Une fois le complexe de nickel obtenu, le couplage de l'unité coordinante sur la plateforme est à envisager. Cette plateforme peut être rigidifiée par la complexation d'un métal de transition. Ainsi, il peut être envisagé une sensibilisation intramoléculaire des lanthanides complexés aux extrémités des bras du ligand tripodal.

La dernière plateforme proposée est dotée d'une base flexible issue du TREN. La substitution de cette triamine par des fonctions pyridine permettra également de chélater un métal et préorganiser les bras du ligand. La plateforme a été synthétisée, mais la synthèse du ligand final dépasse le cadre de cette thèse.

Les résultats obtenus pour les ligands **L1** et **L2** montrent l'importance de développer et optimiser de nouveaux systèmes pour des applications en imagerie biologique.

Il a été montré que selon la fonctionnalisation apportée sur les ligands, les propriétés physico-chimiques ou optiques peuvent être améliorées. L'étude des différents systèmes basés sur les nouvelles plateformes permettrait d'exploiter les interactions hôte-invité et pourraient servir comme systèmes de cargos moléculaires pour des applications thérapeutiques. La fonctionnalisation des ligands par des agents de ciblage, par exemple, permettrait d'étudier les différentes interactions au sein des cellules, notamment grâce à des sondes multimodales.

EXPERIMENTAL PART

I. Materials

a) Reagents

Molecules were purchased from commercial suppliers (Sigma Aldrich, Alfa Aesar, Acros Organics, Fluka, TCI, and Fisher). The lanthanide perchlorate salts ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Eu}, \text{Lu}$) were prepared from the corresponding oxides (Rhodia and Aldrich, 99.99%) and dried according to published procedures. The Ln(III) contents in solid salts were determined by complexometric titrations with Titriplex III (Merck) in the presence of urotropine and xylene orange.

Solvents were purchased from Carlo Erba Reagents, and Fisher and were used without any purification. DMF and THF were purchased under inert atmosphere and under septum.

Deuterated solvents were purchased from Aldrich and Euriso-top.

b) Chromatography

Thin layer chromatography (TLC) was performed on aluminium sheets pre-coated with silica gel 60 F_{254} or aluminium oxide 60 F_{254} , neutral (Merck). Visualisation was accomplished by an UV lamp ($\lambda = 254 \text{ nm}, 365 \text{ nm}$) or by coloration with a mixture of molybdenum/cerium then developed by heating

Column chromatography were carried out on silica gel 60 M, 0.040-0.063 mm from Macherey-Nagel or on activated basic aluminium oxide (Brockmann I) from Sigma-Aldrich, with the corresponding eluent.

c) NMR spectroscopy

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance III 600 MHz spectrometer equipped with a smart probe BBFO 5 mm, at respectively 600 MHz and 150 MHz, at 298 K.

The chemical shifts for ^1H NMR spectra are given in ppm relative to the signal of CDCl_3 (7.26 and 77.16 ppm for ^1H and ^{13}C respectively), DMSO-d_6 (2.50 and 39.52 ppm for ^1H and ^{13}C respectively), $\text{CD}_3\text{CN-d}_3$ (1.94 and 118.26 ppm, for ^1H and ^{13}C respectively).

The signals multiplicities for ^1H NMR are reported with the following abbreviations : singlet (s), doublet (d), doublet of doublets (dd), triplet (t), quartet (q), quintet (quint), and multiplet (m). Coupling constants (J) are given in Hertz (Hz). Assignments of NMR signals were made by COSY, NOESY, TOCSY experiments.

DOSY experiments were recorded on a Bruker Avance III 700 MHz HD spectrometer, equipped with a cryoprobe CPTCI.

The data were analysed with MestReNova software.

d) Mass spectrometry

Mass spectrometry were performed at "Plateforme CBM Orléans".

ElectroSpray Ionization - Ion Trap - Mass Spectrometry (ESI-IT-MS).

Samples were diluted at the micromolar range in a solution of 100% acetonitrile for the MS acquisitions in positive ion mode or 50 % acetonitrile and 50 % water for the MS acquisitions in negative ion mode. Samples were analyzed by direct infusion in a HCT Ultra PTM Discovery mass spectrometer from Bruker Daltonics (Germany) equipped with an electrospray ion source.

The nebulizer gas pressure was 11 psi and the spray voltage was 3.5kV. The drying gas flow was 5 liter/min and the temperature was 300°C. MS spectra were acquired over a 50–2000 m/z range until the ion charge control target had reached 90,000. The target mass was adjusted for each analyzed compound to promote its detection. The MS acquisitions were carried out at enhanced resolution (8100 m/z units per second). External calibration was performed with the ESI-L Low Concentration Tuning Mix (Agilent Technologies). The instrument was controlled using EsquireControl 6.2 software (Bruker Daltonics) and mass spectra were processed using DataAnalysis 4.0 SP2 software (Bruker Daltonics).

ElectroSpray Ionization - High Resolution Mass Spectrometry

Samples were prepared by 10-fold dilution into a solution of 50% acetonitrile, 49.8% water and 0.2% formic acid. Samples were analyzed by direct infusion in a 4-GHz MaXis ultrahigh resolution quadrupole-TOF mass spectrometer (Bruker Daltonics) equipped with an electrospray ion source. ESI-HRMS were acquired in positive ion MS mode over a 300–3000 m/z range with a nebulizer gas pressure of 1.1 bars. The drying gas flow was 3 liter/min, and the temperature was 120 °C. The acquisition rate was 1 Hz corresponding to spectra summations of 5494. External calibration was performed with the ESI-L Low Concentration Tuning Mix (Agilent Technologies). Mass spectra were processed and charge-deconvoluted using DataAnalysis 3.1 software (Bruker Daltonics) and the MaxEnt algorithm.

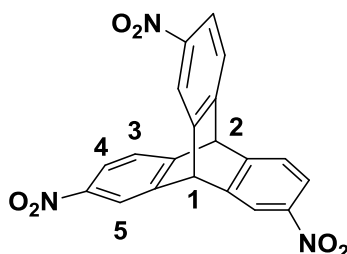
e) Photophysical measurements

UV/vis absorption spectra were recorded on a Jasco V670 UV-vis spectrophotometer.

Emission and excitation spectra were measured on a custom-designed Horiba Scientific Fluorolog 3 spectrofluorimeter equipped with either a visible photomultiplier tube (PMT) (220-850 nm, R928P; Hamamatsu), a NIR solid-state InGaAs detector cooled to 77 K (800-1600 nm, DSS-IGA020L; Horiba Scientific), or a NIR PMT (950-1650 nm, H10330-75; Hamamatsu). Excitation and emission spectra were corrected for the instrumental functions.

II. Synthesis

2,6,12-trinitrotriptycene (2) :



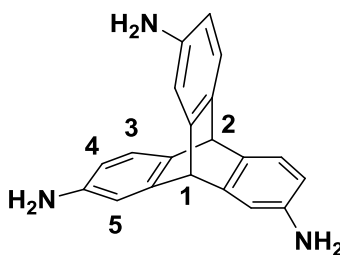
Triptycene (**1**) (2.0 g, 7.9 mmol, 1.0 equiv) was added to a mixture of 80 mL of HNO₃ conc. and 6 mL of H₂SO₄ conc. The reaction mixture was heated at 100 °C during 2h until all remaining solid had dissolved, then during 18h at 80°C. The reaction was poured carefully in 500 mL of cold water and stirred for 1h. The mixture was extracted with chloroform several times, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduce pressure. The obtained oil was purified by column chromatography (Silica, EtOAc/Cyclohexane 1:1). A yellow solid was obtained (435 mg, 1.1 mmol, yield = 15%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm = 5.80 (s, 1H, H₂); 5.84 (s, 1H, H₁); 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 3H, H₃); 8.03 (dd, J = 2.1 Hz, 8.2 Hz, 3H, H₄); 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 3H, H₅)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) = 53.23 (C₁); 53.67 (C₂); 119.91 (C₅); 122.64 (C₄); 125.16 (C₃); 144.82 (C_q); 146.41 (C_q); 148.93 (C_q)

ESI-MS m/z calc. for [C₂₀H₁₁N₃O₆] = 389.1; found : [M+H]⁺ = 390.1

2,6,12-triaminotriptycene (4) :



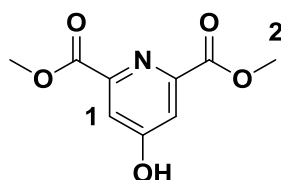
Under inert atmosphere, 2,6,12-trinitrotriptycene (**2**) (177 mg, $4.5 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.0 equiv) was dissolved in 10 mL of HCl conc. The reaction mixture was stirred at 60°C during 30 min, and then tin chloride (II) dihydrate (1.0 g, 4.4 mmol, 10.0 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at 60°C during 48h. The mixture was poured in 100 mL of water, basified with a solution of NH_4OH until pH 14 and extracted with DCM. The organic layer was collected, acidified with HCl conc until pH 1 and washed with water. The organic layers were collected and were basified a second time with a solution of NH_4OH until pH 14, and washed with water. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum to give the desired product (**4**) as a pale solid (25 mg, $8.4 \cdot 10^{-5}$ mol, yield = 19%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm = 5.00 (s, 1H, H_2); 5.07 (s, 1H, H_1); 6.25 (dd, $J = 2.1\text{Hz}$, 7.4 Hz, 3H, H_3); 6.72 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 3H, H_4); 7.05 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 3H, H_5)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ ppm = 51.57 (C_1); 54.58 (C_2); 111.00 (C_4); 111.85 (C_5); 123.49 (C_3); 137.43 (C_q); 143.49 (C_q); 146.45 (C_q)

ESI-MS m/z calc. for $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3] = 299.1$; found : $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 300.1$; $[\text{M}+2\text{H}^+]^{2+} = 150.5$

(**6**) :

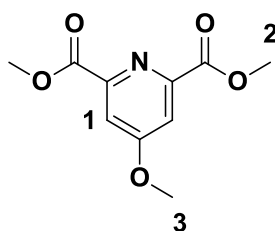


With an ice bath, thionyl chloride (12 mL, 0.16 mol, 12.8 equiv) was dropped into 20 mL of MeOH. Chelidamic acid (**5**) (2.3 g, 12.5 mmol, 1.0 equiv) was added. The solution was stirred at room temperature for 18h. The excess of SOCl_2 and the solvent were removed under vacuum. The crude solid was recrystallized from EtOH to obtain the compound (**6**) as a white solid (1.61 g, 7.6 mmol, yield = 61%).

^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ ppm = 3.97 (s, 6H, H_2); 7.60 (s, 2H, H_1)

^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) δ ppm = 53.4 (C_2); 101.4 (C_1); 116.9 (C_q); 166.1 (C_q); 167.6 (C_q)

ESI-MS m/z calculated for $[\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_5] = 211.05$; found : $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 212.4$; $[2\text{M}+\text{H}^+]^+ = 423.3$

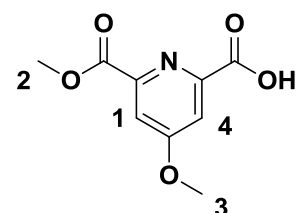
(7) :

(6) (1.2 g, 5.7 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in 60 mL of ACN. Potassium carbonate (1.2 g, 8.7 mmol, 1.5 equiv) was added. Methyl iodide (0.53 mL, 8.5 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise. The mixture was refluxed and strongly stirred during 18h. After cooled down at room temperature, the mixture was filtrated. The solution was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved in water and the aqueous layer was extract with DCM. Organics layers were collected, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The compound **(7)** was obtained as a white solid (1.2 g, 5.3 mmol, yield = 93%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm = 3.99 (s, 6H, H_3); 4.02 (s, 6H, H_2); 7.82 (s, 2H, H_1)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ ppm = 53.2 (C_2); 56.0 (C_3); 114.1 (C_1); 149.8 (C_q); 165.1 (C_q); 167.6 (C_q)

ESI-MS m/z calculated for $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_5] = 225.06$; found : $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 226.4$; $[2\text{M}+\text{H}^+]^+ = 451.4$

(8) :

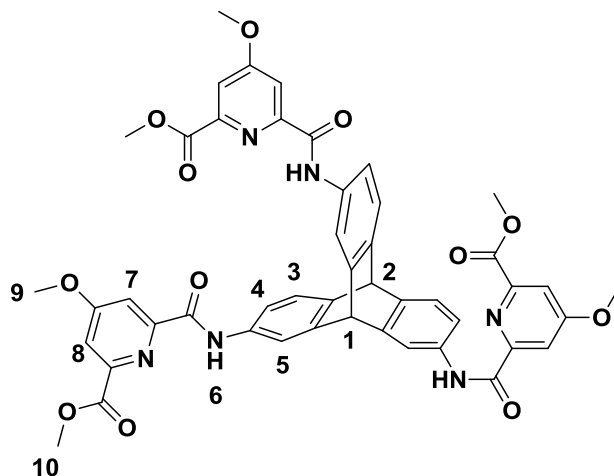
Under inert atmosphere, **(7)** (2.64 g, 11.7 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in 250 mL of toluene. Then, one equivalent of KOH (656 mg, 11.7 mmol) in a minimum amount of MeOH was added slowly to the solution. The mixture was stirred at room temperature. After 18h, the solvent was removed under vacuum. The solid was dissolved in 50 mL of water and then, quenched by acetic acid. The aqueous solution was extracted with DCM several times. The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum. The compound **(8)** still contained some traces of **(7)** but was used without purification.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm = 4.00 (s, 3H, H₂ or H₃); 4.01 (s, 3H, H₂ or H₃); 7.83 (s, 1H, H₁ or H₄); 7.88 (s, 1H, H₁ or H₄)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ ppm = 53.31 (C₂ or C₃); 56.53 (C₂ or C₃); 111.84 (C₁ or C₄); 115.78 (C₁ or C₄); 148.26 (C_q); 148.38 (C_q); 164.37 (C_q); 163.73 (C_q); 168.82 (C_q)

ESI-MS m/z calculated for [C₉H₉NO₅] = 211.2; found : [M+H]⁺ = 212.4

L1 :



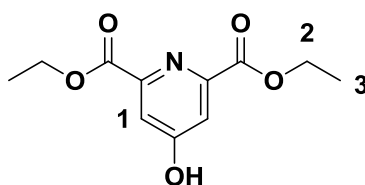
Under inert atmosphere, **(8)** (42 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in 10 mL of dry chloroform. Thionyl chloride (150 μ L, 2.1 mmol, 10.5 equiv) was added slowly, then 5 μ L of distilled DMF. The reaction was refluxed during 3 h. The mixture was cooled down at room temperature, and was evaporated under vacuum. The obtained residue was dissolved in 15 mL of dry chloroform, under inert atmosphere. The mixture of triamine **(4)** (15 mg, $5 \cdot 10^{-5}$ mol, 0.25 equiv) and 50 μ L of NEt₃ ($3.6 \cdot 10^{-4}$ mol, 3.2 equiv) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was stirred at 25°C overnight under inert atmosphere. The solvent was evaporated under vacuum. The oil was diluted in DCM and was washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution. The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Silica, DCM/MeOH 1%) afforded the desired compound **L1** (31 mg, $3.5 \cdot 10^{-5}$ mol, yield = 70 %).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm = 4.00 (s, 18H, H₉ and H₁₀); 5.61 (s, 1H, H₂); 5.68 (s, 1H, H₁); 7.41-7.47 (m, 6H, H₃ and H₄); 7.74 (s, 3H, H₈); 7.88 (s, 3H, H₇); 8.03 (s, 3H, H₅); 9.99 (s, 3H, H₆)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ ppm = 52.7 (C₂); 53.4 (C₉ or C₁₀); 54.45 (C₁); 57.01 (C₉ or C₁₀); 111.19 (C₇); 114.83 (C₈); 117.18 (C₅); 117.57 (C₃ or C₄); 124.54 (C₃ or C₄); 135.85 (C_q); 142.45 (C_q); 146.7 (C_q); 149.34 (C_q); 152.76 (C_q); 161.94 (C_q); 165.51 (C_q); 169.22 (C_q)

ESI-MS m/z calculated for [C₄₇H₃₈N₆O₁₂] = 878.25; found : [M+H]⁺ = 879.7; [2M+H]⁺ = 1758.2

(9) :



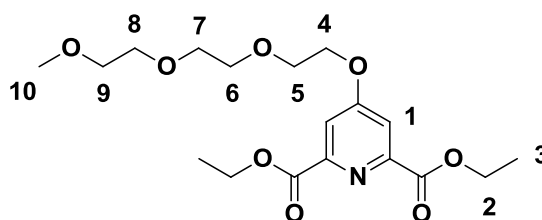
Under inert atmosphere, chelidamic acid (**5**) (926 mg, 5.1 mmol, 1.0 equiv) was suspended in 25 mL of EtOH at 0°C. Thionyl chloride (6.0 ml, 82.7 mmol, 16.2 equiv) was added carefully. The solution was stirred at 25°C during 24h. The reaction mixture was neutralised with saturated aqueous NaHCO₃ solution until pH 8. The aqueous solution was extracted with DCM three times. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum to give (**9**) as a pale solid (1.08 g, 4.5 mmol, yield = 90%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7.23 (s, 2H, H₁), 4.47 (q, *J* = 6.4 Hz, 4H, H₂), 1.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H, H₃)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ ppm = 14.20 (C₃); 63.76 (C₂); 120.66 (C₁), 136.85 (C_q); 161.50 (C_q); 181.17 (C_q)

ESI-MS *m/z* calc. for [C₁₁H₁₃NO₅] = 239.0; found : [M+H]⁺ = 240.0

(11) :



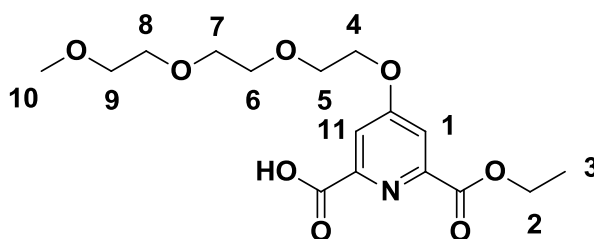
Under inert atmosphere, (**10**) (2.16 g, 6.8 mmol, 2.5 equiv) was dissolved in 20 mL of dry ACN. (**9**) (634 mg, 2.7 mmol, 1.0 equiv) was added, then dry cesium carbonate (3.62 g, 1.1.10⁻² mol, 4.1 equiv). The solution was stirred at 50°C overnight. The excess of cesium carbonate was filtered. The filtrate was diluted with DCM and washed with water three times. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum to give an oil, which was purified by column chromatography (Silica, DCM/MeOH 2%) to provide the desired product (**11**) as an oil (604 mg, 1.6 mmol, yield = 60%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.45 (t, *J* = 6 Hz, 6H, H₃); 3.37 (s, 3H, H₁₀); 3.54 (m, 2H, CH₂); 3.64 (m, 2H, CH₂); 3.68 (m, 2H, CH₂); 3.74 (m, 2H, CH₂); 3.91 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂); 4.30 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂); 4.46 (q, *J* = 6 Hz, 4H, H₂); 7.80 (s, 2H, H₁)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ ppm = 14.35 (C_3), 59.20 (C_{10}), 62.54 (C_2), 68.44 (C_{CH_2}), 69.28 (C_{CH_2}), 70.76 (C_{CH_2}), 70.81 (C_{CH_2}), 71.13 (C_{CH_2}), 72.07 (C_{CH_2}), 114.56 (C_1), 150.31 (C_q), 164.83 (C_q), 166.94 (C_q)

ESI-MS m/z calc. for $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_8] = 385.9$; found : $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 386.3$.

(12) :



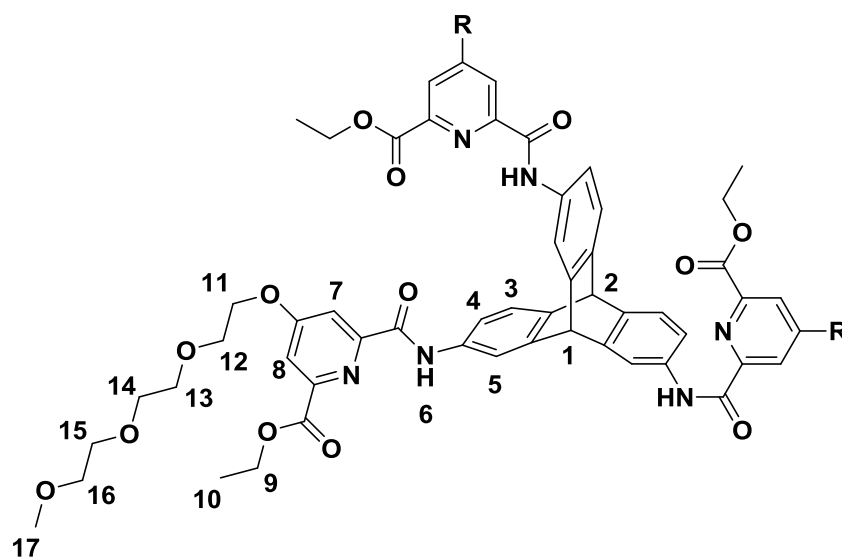
(11) (358 mg, 0.92 mmol, 1.0 equiv) was suspended in 60 mL of water. 0.5 equivalent of NaOH (1 mL, 0.46 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature during 4h. The completion of reaction was followed by TLC (DCM/MeOH 2%). The mixture was extracted with DCM. The aqueous layer was collected, acidified by HCl conc. until pH 2, and then extracted with DCM. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum to afford **(12)** as a pale oil (146 mg, $4.1 \cdot 10^{-4}$ mol, yield = 45%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1.45 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H_3); 3.37 (s, 3H, H_{10}); 3.54 (m, 2H, CH_2); 3.64 (m, 2H, CH_2); 3.67 (m, 2H, CH_2), 3.74 (m, 2H, CH_2); 3.91 (t, $J = 4$ Hz, 2H, CH_2); 4.33 (t, $J = 4$ Hz, 2H, CH_2); 4.46 (q, $J = 7$ Hz, 2H, H_2); 7.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_1 or H_{11}); 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_1 or H_{11})

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ ppm = 14.36 (C_3); 59.19 (C_{10}); 62.57 (C_2); 68.84 (C_{CH_2}); 69.23 (C_{CH_2}); 70.76 (C_{CH_2}); 70.80 (C_{CH_2}); 71.13 (C_{CH_2}); 72.06 (C_{CH_2}); 112.18 (C_1 or C_{11}); 116.22 (C_1 or C_{11}); 148.47 (C_q); 163.93 (C_q); 168.05 (C_q)

ESI-MS m/z calculated for $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_8] = 357.1$; found : $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 358.1$

L2 :



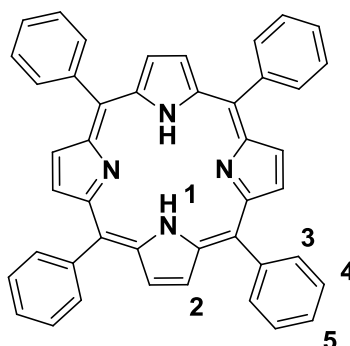
Under inert atmosphere, **(12)** (146 mg, $4.1 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.0 equiv) was dissolved in dry chloroform. Thionyl chloride (0.3 mL, 4.1 mmol, 10.3 equiv) was added slowly, then 20 μ L of distilled DMF. The reaction was stirred at 45°C. After 3 h, the mixture was cooled down at room temperature, and was evaporated under vacuum. The obtained oil was dissolved in 15 mL of dry chloroform, under inert atmosphere. The mixture of triamine **(4)** (30 mg, $1.0 \cdot 10^{-4}$ mol, 0.25 equiv) and 200 μ L of NEt_3 (1.46 mmol, 3.7 equiv) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was stirred at 25°C overnight under inert atmosphere. The solvent was evaporated under vacuum. The oil was dissolved in DCM and was washed with a saturated aqueous NaHCO_3 solution. The organic layers were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum to give the final ligand **L2** as a pale oil (100 mg, $7.6 \cdot 10^{-5}$ mol, yield = 95%).

^1H NMR (600 MHz, CD_3CN) δ ppm = 1.42 (t, J = 7 Hz, 9H, H_{10}); 3.26 (s, 9H, H_{17}); 3.43 (m, 6H, CH_2), 3.53 (m, 6H, CH_2); 3.56 (m, 6H, CH_2); 3.62 (m, 6H, CH_2); 3.82 (t, J = 4 Hz, 6H, CH_2); 4.33 (t, J = 4 Hz, 6H, CH_2); 4.42 (q, J = 7 Hz, 6H, H_9); 5.6 (s, 1H, H_2); 5.7 (s, 1H, H_1); 7.41 (d, J = 8 Hz, 3H, H_3 or H_4); 7.45 (d, J = 8 Hz, 3H, H_3 or H_4); 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 3H, H_8); 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 3H, H_7); 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 3H, H_5); 9.98 (s, 3H, H_6)

^{13}C NMR (600 MHz, CD_3CN) δ ppm = 14.52 (C_{10}); 52.78 (C_2); 54.54 (C_1); 58.87 (C_{17}); 62.91 (C_9); 69.55 (C_{CH_2}); 69.68 (C_{CH_2}), 70.99 (C_{CH_2}); 71.06 (C_{CH_2}); 71.4 (C_{CH_2}); 72.56 (C_{CH_2}); 111.62 (C_7); 115.25 (C_8); 117.32 (C_5); 117.65 (C_3 or C_4); 124.71 (C_3 or C_4); 136.02 (C_q); 142.66 (C_q); 146.91 (C_q); 149.54 (C_q); 152.93 (C_q); 162.13 (C_q); 165.08 (C_q); 168.42 (C_q)

ESI-MS m/z calculated for $[\text{C}_{68}\text{H}_{80}\text{N}_6\text{O}_{21}] = 1316.5$; found : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1317.6$; $[\text{M}+2\text{H}]^{2+} = 659.3$

5,10,15,20-Tetraphenylporphin (13):

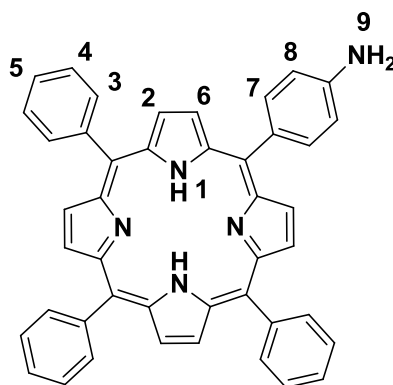


Benzaldehyde (5.0 mL, 49.1 mmol, 1.2 equiv) and pyrrole (4.0 mL, 57.6 mmol, 1.0 equiv) were added in 250 mL of propionic acid. The solution was stirred at 130°C for 2h. The reaction mixture was then cooled down at room temperature, and then filtered. The purple solid was washed with MeOH and hot water to afford the desired product as a purple powder (1.70 g, 2.76 mmol, yield = 5%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm = -2.76 (s, 2H, H_1); 7.76 (m, 12H, H_4 and H_5); 8.22 (d, $J = 7$ Hz, 8H, H_3); 8.85 (s, 8H, H_2)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ ppm = 120.28 (C_q); 126.83 (C_4); 127.85 (C_5); 134.70 (C_3); 142.32 (C_q)

ESI-MS m/z calc. for $[\text{C}_{44}\text{H}_{30}\text{N}_4] = 614.3$; found : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 615.3$, $[\text{M}+2\text{H}]^{2+} = 308.1$

4'-Amino-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin (14) :

TPPH (906 mg, 1.5 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in 70 mL of TFA then sodium nitrite (181 mg, 2.6 mmol, 1.8 equiv) was added. The solution was stirred at room temperature for exactly 3 minutes. The reaction mixture was then quenched by 200 mL of water. The aqueous solution was extracted with DCM. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum to give a purple solid.

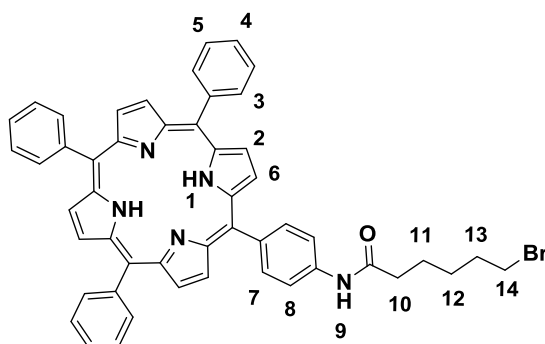
The purple solid, without purification, was dissolved in 50 mL of HCl concentrated. Tin (II) chloride dihydrate (3.88 g, 17.0 mmol, 11.5 equiv) was added to this solution. The mixture was stirred at 65°C for 2h. The reaction mixture was quenched by 100 mL of cold water. The aqueous solution was basified to pH 14 by addition of ammonium hydroxide solution, and then extracted with DCM until colorless. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum to give a purple solid, which was purified by column chromatography (Silica, DCM) afforded the desired compound TPP- NH_2 as a purple powder (443 mg, $7.05 \cdot 10^{-4}$ mol, yield = 51%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm = -2.75 (s, 2H, H_1); 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_7 or H_8); 7.78-7.73 (m, 9H, H_4 and H_5); 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_7 or H_8); 8.22 (d, J = 6 Hz, 6H, H_3); 8.83 (s, 6H, H_2); 8.94 (d, J = 4.45 Hz, 2H, H_6)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ ppm = 113.61 (C_8 or C_7); 126.80 (C_4); 127.50 (C_5); 134.71 (C_3); 135.85 (C_7 or C_8)

ESI-MS m/z calc. for $[\text{C}_{44}\text{H}_{31}\text{N}_5] = 629.3$; found : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 630.3$; $[\text{M}+2\text{H}]^{2+} = 315.6$

(17) :

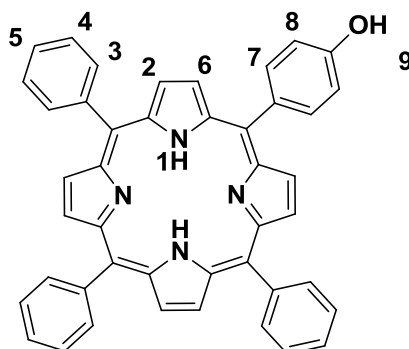


Under inert atmosphere, 6-bromohexanoic acid (513 mg, 2.63 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dry DCM (35 mL). Thionyl chloride (3.0 mL, 0.04 mol, 15.0 equiv) was added slowly and 500 μ L of distilled DMF. The reaction was stirred at 65°C. After 4 h, the mixture was evaporated under vacuum. The obtained pale solid was dissolved under inert atmosphere, in 15 mL of dry DCM. Then a solution of TPP-NH₂ (400 mg, 6.35e-4 mol, 0.25 equiv) in 20 mL of dry DCM and 0.9 mL of NEt₃ (6.5 mmol, 2.5 equiv) was added dropwise to the acyl chloride solution. The reaction mixture was stirred at reflux and under inert atmosphere during 24h. The reaction mixture was cooled down at room temperature and then evaporated under reduce pressure. The crude product was dissolved in DCM and washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, then with water. The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum to give the desired compound as a purple solid (124.3 mg; 1.54.10⁻⁴ mol; yield = 25%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm = -2.76 (s, 2H, H₁); 1.643-1.67 (m, 2H, H₁₂); 1.88-1.92 (m, 2H, H₁₁); 2.0 (quint, J = 6.92 Hz, 2H, H₁₃); 2.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H₁₀); 3.50 (t, J = 4.7 Hz, 2H, H₁₄); 7.43 (s, 1H, H₉); 7.74-7.80 (m, 9H, H₄ and H₅); 7.87 (d, J = 8 Hz, 2H, H₇ or H₈); 8.175 (d, J = 8 Hz, 2H, H₇ or H₈); 8.23 (d, J = 7 Hz, 6H, H₃); 8.86 (s, 8H, H₂ and H₆)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ ppm = 24.86 (C₁₁); 27.98 (C₁₂); 32.68 (C₁₃); 33.77 (C₁₄); 37.75 (C₁₀); 118.08 (C₇ or C₈); 119.60 (C_q); 120.31(C_q); 126.83(C₄); 127.86(C₅); 131.43 (broad, C₂ and C₆); 134.69 (C₃); 135.25(C₇ or C₈); 137.70 (C_q); 138.23 (C_q); 142.29 (C_q); 171.32 (C_q)

ESI-MS m/z calc. for [C₅₀H₄₀N₅OBr] = 805.24; found : [M+H⁺]⁺ = 806.3

5,10,15-Triphenyl-20-(4-hydroxyphenyl)porphyrin (22) :

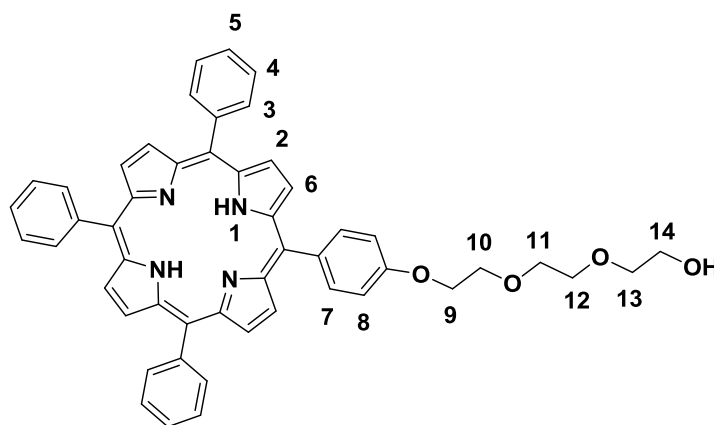
Pyrrole (4.6 mL, 66.3 mmol, 4.0 equiv) was added to 100 mL of refluxing propionic acid. Next, 4-hydroxybenzaldehyde (2.01 g, 16.4 mmol, 1.0 equiv.) and benzaldehyde (5.0 mL, 49.2 mmol, 3.0 equiv) were added to the solution, and the reaction mixture was stirred during 2h at 141°C. Propionic acid was then evaporated under reduced pressure. The crude mixture was dissolved in EtOAc and washed with water, several times, then two times with a solution of NaHCO₃ 5%. The organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduce pressure. ACN was added and a mixture of porphyrins was obtained by filtration as a solid. The mixture was purified by column chromatography (Silica, DCM/Hexane 8:2) to give the compound **(22)** as a purple powder (81.3 mg, 1.29.10⁻⁴ mol, yield = 1%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: = -2.76 (s, 2H, H₁), 7.18 (d, *J* = 8.16 Hz, 2H, H₇ or H₈), 7.74-7.78 (m, 9H, H₄ and H₅), 8.07 (d, *J* = 8.62 Hz, 2H, H₇ or H₈), 8.22 (d, *J* = 6.52 Hz, 6H, H₃), 8.85 (s, 6H, H₂), 8.88 (d, *J* = 4.56 Hz, 2H, H₆)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ ppm = 113.83 (C₇ or C₈), 119.99 (C_q), 120.24 (C_q), 126.82 (C₄), 127.84 (C₅), 131.04 (broad, C₂ and C₆), 134.70 (C₃), 134.89 (C_q), 135.85 (C₇ or C₈), 142.34 (C_q), 155.54 (C_q)

ESI-MS *m/z* calc. for [C₄₄H₃N₄O] = 630.24; found : [M+H⁺]⁺ = 631.3; [M+2H⁺]²⁺ = 316.2

(23) :



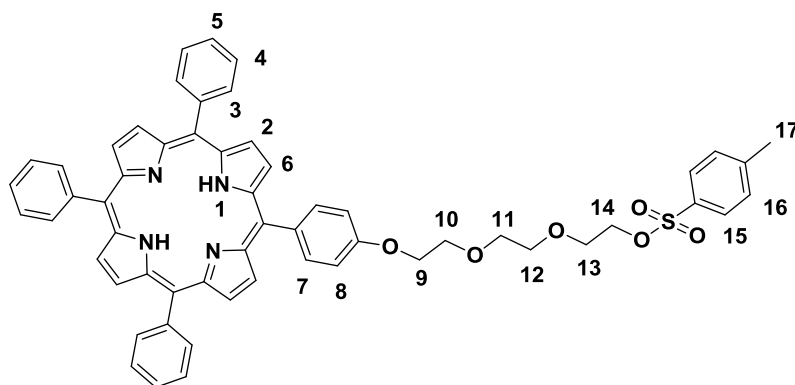
TPP-OH (81 mg, $1.29 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.0 equiv) was dissolved in 8 mL of dry DMF, then triethylene glycol monochlorohydrin (50 μ L, $3.44 \cdot 10^{-4}$ mol, 2.6 equiv), and K_2CO_3 (146 mg, 1.06 mmol, 8.0 equiv) were added to the solution. The reaction mixture was stirred at 80°C under inert atmosphere. After 24h, the mixture was cooled down at room temperature and filtered. DCM was added to the filtrate and washed with water several times. The organic layers were collected and washed with HCl 1% until neutrality and then with brine. The organic solution was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and the solvent was evaporated under vacuum to give a purple solid, which was purified by column chromatography (Silica, DCM/MeOH 2%) to give the desired compound as a purple powder (64 mg, $8.45 \cdot 10^{-5}$ mol, yield = 65%).

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = -2.73 (s, 2H, H_1), 3.71 (t, J = 4.6 Hz, 2H, CH_2), 3.81 (t, J = 4.6 Hz, 4H, CH_2), 3.88 (t, J = 4.6 Hz, 2H, CH_2), 4.06 (t, J = 4.6 Hz, 2H, CH_2), 4.43 (t, J = 4.6 Hz, 2H, CH_2), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_7 or H_8), 7.74-7.81 (m, 9H, H_5 and H_4), 8.12 (d, J = 9.6 Hz, 2H, H_7 or H_8), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 6H, H_3), 8.86 (s, 6H, H_2), 8.89 (s, 2H, H_6)

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 62.03 (C_{CH_2}); 67.82 (C_{CH_2}); 70.10 (C_{CH_2}); 70.66 (C_{CH_2}); 71.12 (C_{CH_2}); 72.70 (C_{CH_2}); 113.0 (C_7 or C_8); 120.12 (C_q); 120.22 (C_q); 126.82 (C_4); 127.83 (C_5); 134.70 (C_3); 134.95 (C_q); 135.72 (C_7 or C_8); 142.34 (C_q); 142.36 (C_q); 158.72 (C_q)

ESI-MS m/z calc for $[C_{50}H_{42}N_4O_4] = 762.32$; found : $[M+H^+]^+ = 763.5$; $[M+2H^+]^{2+} = 382.3$

(24) :

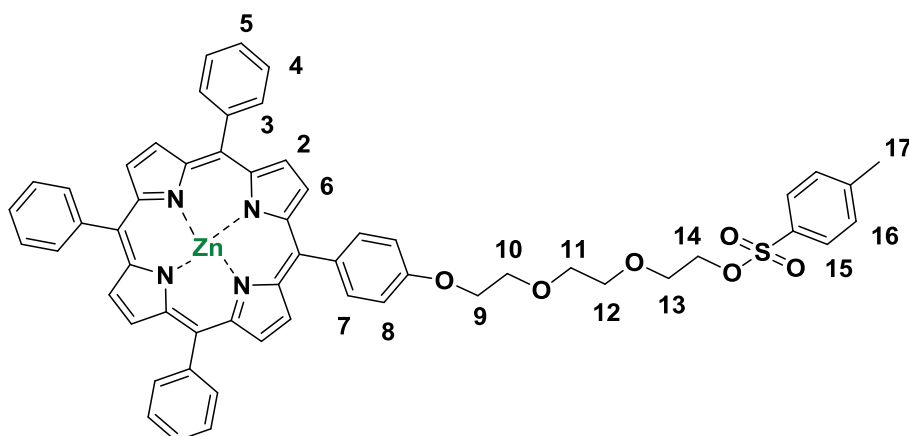


Under inert atmosphere, TPP-peg (65 mg, $8.45 \cdot 10^{-5}$ mol, 1.0 equiv) was dissolved in 5 mL of dry DCM, *p*-toluenesulfonyl chloride (55.4 mg, $2.91 \cdot 10^{-4}$ mol, 3.4 equiv), and NEt₃ (0.5 mL, 3.59 mmol, 42.0 equiv) were added at 0°C. The reaction mixture was then stirred at room temperature during 24h. At the end of the reaction, water was added. The organic layer was washed with water several times, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The purple crude was purified by column chromatography (Silica, EtOAc) affording the desired compound as a purple solid (28 mg; $3.05 \cdot 10^{-5}$ mol, yield = 36%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm = -2.74 (s, 2H, H₁); 2.41 (s, 3H, H₁₇); 3.72-3.73 (m, 2H, CH₂); 3.78-3.81 (m, 4H, CH₂); 4.01 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH₂); 4.24 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH₂); 4.39 (t, *J* = 3.9 Hz, 2H, CH₂); 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₇ or H₈); 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₅ or H₁₆); 7.75-7.79 (m, 9H, H₄ and H₅); 7.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₁₅ or H₁₆); 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₇ or H₈); 8.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, H₃); 8.86 (s, 6H, H₂); 8.88 (s, 2H, H₆)

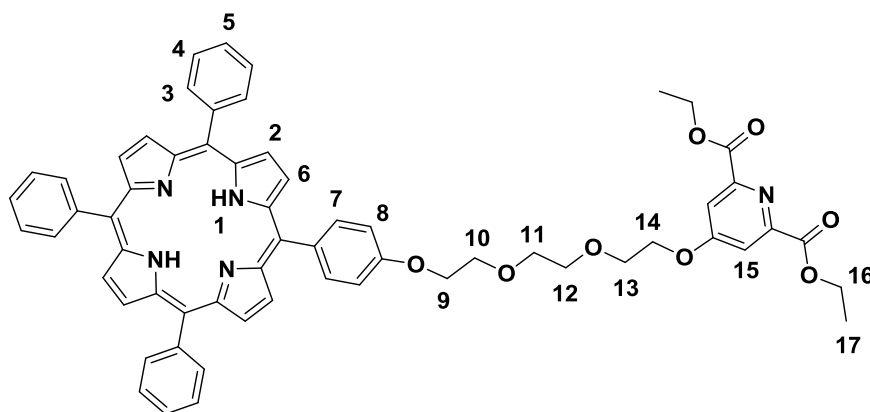
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ ppm = 21.76 (C₁₇); 67.83 (C_{CH2}); 68.98 (C_{CH2}); 69.43 (C_{CH2}); 70.13 (C_{CH2}); 71.06 (C_{CH2}); 112.99 (C₇ or C₈); 120.13 (C_q); 126.82 (C₄ or C₅); 127.84 (C₄ or C₅); 128.14 (C₁₅ or C₁₆); 129.96 (C₁₅ or C₁₆); 133.19 (C_q); 134.70 (C₃); 134.88 (C_q); 135.71 (C₇ or C₈); 142.34 (C_q); 144.93 (C_q); 158.76 (C_q)

ESI-MS *m/z* calc for [C₅₇H₄₈N₄O₆S] = 916.3; found : [M+H]⁺ = 917.5; [M+2H]²⁺ = 459.3

(24') :

(24) (24 mg, $2.9 \cdot 10^{-5}$ mol, 1.0 equiv) was dissolved in 5 mL of MeOH and 5 mL of DCM. Zinc acetate dihydrate (78 mg, $3.6 \cdot 10^{-4}$ mol, 12.2 equiv) was added into the solution. The solution was stirred at room temperature during 24h. The mixture of solvents was evaporated under vacuum. The crude was dissolved in DCM. The organic layer was washed with water several times, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure (27 mg, $2.8 \cdot 10^{-5}$ mol; yield = 94 %).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm = 2.42 (s, 3H, H_{17}); 3.73 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2); 3.78-3.8 (m, 4H, CH_2); 4.03 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H, CH_2); 4.24 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2); 4.42 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2); 7.29 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H, H_7 or H_8); 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{15} or H_{16}); 7.74-7.83 (m, 9H, H_4 and H_5); 7.84 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H, H_{15} or H_{16}); 8.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H_7 or H_8); 8.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H, H_3); 8.94 (s, 6H, H_2); 8.97 (s, 2H, H_6)

(25) :

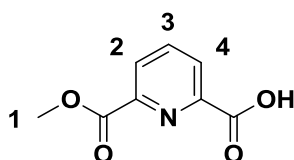
Under inert atmosphere, **(9)** (32 mg, $1.4 \cdot 10^{-4}$ mol, 6.0 equiv) was dissolved in 2 mL of dry DMF, then dry cesium carbonate (45 mg, $1.4 \cdot 10^{-4}$ mol, 6.0 equiv) was added. **(24)** (20 mg, $2.2 \cdot 10^{-5}$ mol, 1.0 equiv) was dissolved in 7 mL of dry DMF and added to the mixture reaction. The solution was stirred at 80°C during 48h. The excess of cesium carbonate was filtered. The filtrate was diluted with DCM and washed with water several times. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum to give an oil, which was purified by column chromatography (Silica, DCM) to provide the desired product as an oil (20 mg, $2.0 \cdot 10^{-5}$ mol, yield = 93%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm = -2.77 (s, 2H, H_1); 1.43 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H, H_{17}); 3.86-3.87 (m, 2H); 3.89-3.90 (m, 2H, CH_2); 4.01 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H, CH_2); 4.06 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H, CH_2); 4.38 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H, CH_2); 4.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H, CH_2); 4.47 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H, H_{16}); 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_7 or H_8); 7.74-7.79 (m, 9H, H_4 and H_5); 7.86 (s, 2H, H_{15}); 8.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_7 or H_8); 8.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, H_3); 8.84 (s, 6H, H_2); 8.86 (s, 2H, H_6)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ ppm = 14.20 (C_{17}); 62.40 (C_{16}); 67.71 (C_{CH_2}); 68.35 (C_{CH_2}); 69.30 (C_{CH_2}); 70.06 (C_{CH_2}); 71.03 (C_{CH_2}); 71.15 (C_{CH_2}); 112.83 (C_7 or C_8); 114.46 (C_{15}); 119.98 (C_q); 120.08 (C_q); 126.67 (C_4); 127.69 (C_5); 130.94 (broad, (C_2 and C_6)); 134.55 (C_3); 135.57 (C_7 or C_8); 142.21 (C_q); 150.22 (C_q); 158.61 (C_q); 164.72 (C_q); 166.82 (C_q)

ESI-MS m/z calc for $[\text{C}_{61}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_8] = 983.4$; found : $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 984.6$; $[\text{M}+2\text{H}^+]^{2+} = 492.8$

(28) :



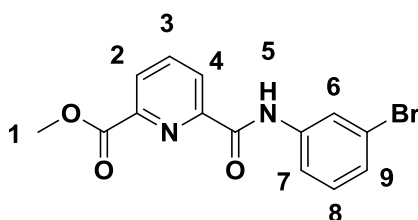
Dipicolinic acid (2.0 g, 12 mmol, 1.0 equiv) was suspended in 8 mL of MeOH and 8 mL of water. 1 mL of H₂SO₄ was added carefully. The solution was stirred at 80°C during 30 min. The mixture was cooled down at room temperature. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution. The aqueous solution was extracted with DCM several times. The aqueous layer was collected, acidified by HCl conc. until pH 2, and then extracted with DCM. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Silica, DCM/MeOH 5%) to afford the desired product as a pale solid (958 mg, 5.3 mmol, yield = 44%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm = 4.04 (s, 3H, H₁); 8.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₃); 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₂ or H₄); 8.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₂ or H₄)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ ppm = 53.33 (C₁); 126.93 (C₂ or C₄); 128.93 (C₂ or C₄); 139.82 (C₃)

ESI-MS *m/z* calc for [C₈H₇NO₄] = 181.0; found : [M+H⁺]⁺ = 182.0; [M+Na⁺]⁺ = 204.0

(29) :



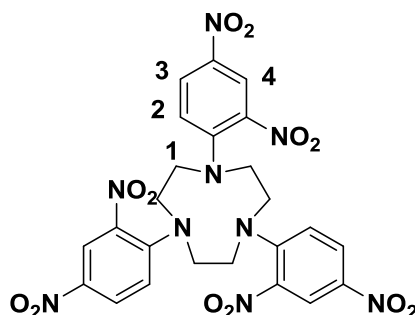
Under inert atmosphere, **(28)** (292 mg, 1.6 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in 10 mL of dry chloroform. Thionyl chloride (1.2 mL, 16.5 mmol, 10.3 equiv) was added slowly, then 20 μ L of distilled DMF. The reaction was refluxed during 3 h. The mixture was cooled down at room temperature, and was evaporated under vacuum. The obtained residue was dissolved in 10 mL of dry chloroform, under inert atmosphere. 3-bromoaniline (210 μ L, 1.9 mmol, 1.2 equiv) and 440 μ L of NEt_3 (3.2 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was stirred at 25°C overnight under inert atmosphere. The solvent was evaporated under vacuum. The oil was diluted in DCM and was washed with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The organic layers were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Silica, DCM) afforded the desired compound **(29)** (478 mg, 1.43 mmol, yield = 89%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm = 4.06 (s, 3H, H_1), 7.26-7.28 (m, 1H, H_8); 7.29-7.31 (m, 1H, H_7 or H_9); 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_7 or H_9); 8.07-8.10 (m, 2H, H_6 and H_3); 8.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_2 or H_4), 8.48 (d, J = 6.1 Hz, 1H, H_2 or H_4); 10.05 (s, 1H, H_5)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ ppm = 53.21 (C_1); 118.68 (C_7 or C_9); 122.88 (C_q); 123.10 (C_2 or C_4); 125.78 (C_2 or C_4); 127.77 (C_7 or C_9); 127.85 (C_8); 130.52 (C_6); 138.88 (C_q); 139.13 (C_3); 146.68 (C_q); 149.87 (C_q); 161.43 (C_q); 164.91 (C_q)

ESI-MS m/z calc for $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}] = 334.0$; found : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335.0$

(30) :



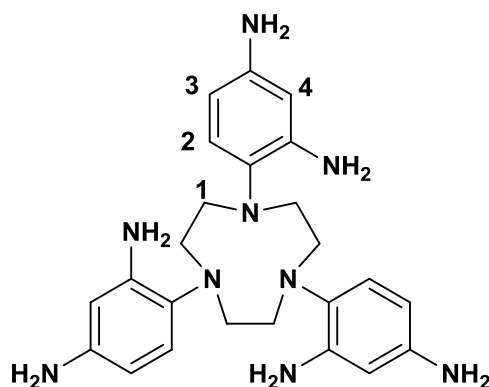
Under inert atmosphere, 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (101 mg, 0.5 mmol, 3.4 equiv) was dissolved in 30 mL of dry ACN. Dry potassium carbonate (60 mg, $4.4 \cdot 10^{-4}$ mol, 3.0 equiv), then 1,4,7-triazacyclononane (19 mg, $1.5 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.0 equiv) were added to the solution. The reaction mixture was stirred at reflux during 48h. The mixture was filtered and washed with DCM several times. The filtrate was evaporated under vacuum. The resulting solid was stirred in EtOH during few hours at reflux. The precipitate was filtered and washed several times with hot EtOH. The precipitate was dried and purified by column chromatography (Silica, DCM/Hexane 9:1) to afford the desired product as a yellow solid (58 mg, $9.2 \cdot 10^{-5}$ mol, yield = 61%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm = 3.72 (s, 12H, H_1), 7.10 (d, J = 9.3 Hz, 3H, H_2), 8.26 (dd, J = 3.3 Hz, 9.6 Hz, 3H, H_3), 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 3H, H_4)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ ppm = 53.87 (C_1); 118.83 (C_2); 123.44 (C_4); 128.34 (C_3); 139.58 (C_6); 147.61 (C_5)

ESI-MS m/z calc for $[\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_{12}] = 627.1$; found : $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 628.2$

(31) :



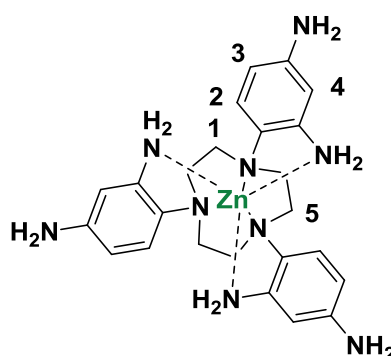
(30) (84 mg, $1.3 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.0 equiv) was dissolved in 15 mL of DCM and 60 mL of HCl conc. Tin chloride (II) dihydrate (2.39 g, 10.5 mmol, 80.0 equiv) was added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature during 48h. The mixture was poured in 100 mL of water and neutralised with saturated aqueous NaHCO_3 solution then extracted with DCM several times. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum to give the desired product as a pale solid (52.2 mg, $1.17 \cdot 10^{-4}$ mol, yield = 87%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm = 3.28 (s, 12H, H_1), 6.06 (m, 6H, H_3 and H_4), 6.90 (d, J = 7.86 Hz, 3H, H_2)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ ppm = 57.99 (C_1); 102.20 (C_3 or C_4); 105.88 (C_3 or C_4); 125.42 (C_2); 134.47 (C_q); 143.96 (C_q)

ESI-MS m/z calc for $[\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_9] = 447.3$; found : $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 448.3$

(32) :

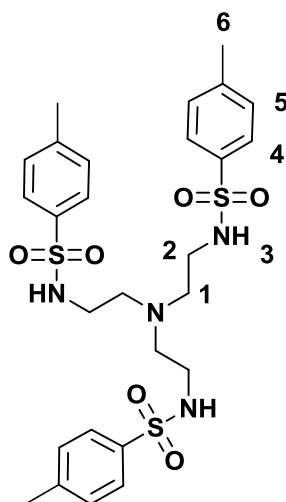


(31) (36 mg, $8.1 \cdot 10^{-5}$ mol, 1.0 equiv) was dissolved in 12 mL of MeOH and 5 mL of DCM. Zinc acetate dihydrate (26 mg, $1.2 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.5 equiv) was added into the solution. The solution was stirred at 55°C during 3h. The mixture was cooled down at room temperature. DCM was evaporated under vacuum. A large amount of diethyl ether was added until the precipitate was formed. The precipitate was collected and dried to afford the desired product (15mg, $5.9 \cdot 10^{-5}$ mol; yield = 85 %)

^1H NMR (600 MHz, CD_3CN) δ ppm = 2.94-2.99 (m, 6H, H_1 or H_5), 3.52-3.58 (m, 6H, H_1 or H_5), 6.48 (d, J = 3.9 Hz, 3H, H_4), 6.65 (dd, J = 3.9 Hz, 9.8 Hz, 3H, H_3), 7.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_2)

ESI-MS m/z calculated for $[\text{M}-\text{Zn}]^{2+} = 255.61$; found : $[\text{M}-\text{Zn}]^{2+} = 255.5$, calculated for $[\text{M}-\text{Zn}-(\text{ClO}_4)]^+ = 610.16$, found : $[\text{M}-\text{Zn}-(\text{ClO}_4)]^+ = 610.2$

(33) :



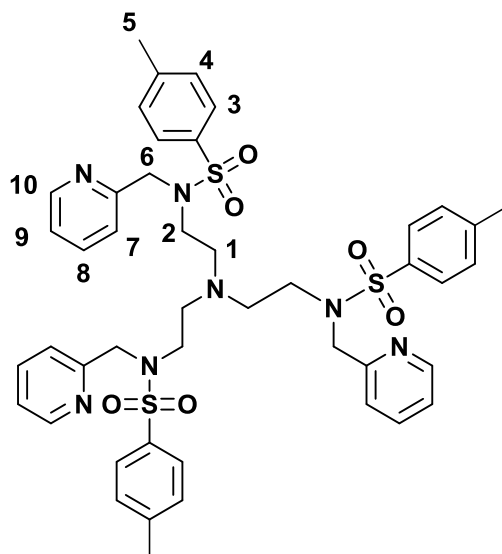
NaOH (2.26 g, 56.0 mmol, 5.6 equiv) was dissolved in 30 mL of water. Tris(2-aminoethyl)amine (1.5 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv) was added to the basic solution. Then, *p*-toluenesulfonyl chloride (7.99 g, 42.0 mmol, 4.2 equiv) was suspended in 30 mL of diethyl ether, and then added to the aqueous solution. The mixture was stirred overnight at room temperature. The organic layer was evaporated under reduced pressure, and the aqueous layer was extracted several times with DCM. The organic layers were collected and dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum. The obtained oil was purified by column chromatography (Silica, DCM/MeOH 1%) to provide the desired compound as a pale solid (4.64 g, 7.63 mmol, yield = 76 %).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm = 2.41 (s, 9H, H_6); 2.49 (m, 6H, H_1); 2.92 (m, 6H, H_2); 5.84 (t, J = 6 Hz; 3H, H_3); 7.29 (d, J = 7.9 Hz; 6H, H_5); 7.79 (d, J = 7.6 Hz; 6H, H_4)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ ppm = 21.68 (C_6); 41.04 (C_2); 54.33 (C_1); 127.32 (C_4); 129.93 (C_5); 137.02 (C_q); 143.49 (C_q)

ESI-MS m/z calculated for $[\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_3] = 608.2$; found : $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 609.3$

(34) :

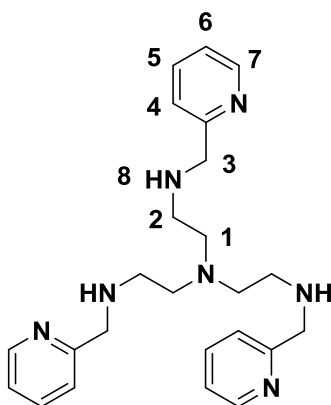


(33) (996 mg, 1.63 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in 100 mL of DCM. KOH (9.10 g, 0.16 mol, 100.0 equiv) and tetrabutylammonium iodide (1.14 g, 3.08 mmol, 1.9 equiv) was suspended in 30 mL of water and then added to the solution. The mixture was stirred at reflux during 1h. Then, 2(bromomethyl)pyridine hydrobromide (1.68 g, 6.63 mmol, 4.0 equiv) was added. The reaction was stirred at reflux overnight, and followed by TLC (Silica/EtOAc). The mixture was cooled down at room temperature, and then washed with water. The organic layers were collected, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (Silica, EtOAc) to give the desired compound as a brown oil (712.0 mg, $8.07 \cdot 10^{-4}$ mol, yield = 50 %).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm = 2.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_1 or H_2); 2.41 (s, 9H, H_5); 2.99 (t, J = 9 Hz, 6H, H_1 or H_2); 4.32 (s, 6H, H_6); 7.10 (t, J = 6.6 Hz, 3H, H_9); 7.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H, H_3 or H_4); 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 3H, H_7); 7.60 (dt, J = 1.9 Hz, 7.7 Hz, 3H, H_8); 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 6H, H_3 or H_4); 8.36 (d, J = 4.3 Hz, 3H, H_{10})

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ ppm = 21.63 (C_5); 47.27 (C_1 or C_2); 53.27 (C_1 or C_2); 54.90 (C_6); 122.67 (C_9); 122.86 (C_7); 127.41 (C_3 or C_4); 129.87 (C_3 or C_4); 136.42 (C_q); 136.86 (C_8); 143.48 (C_q); 149.09 (C_{10}); 157.23 (C_q)

ESI-MS m/z calculated for $[\text{C}_{45}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_3] = 881.3$; found : $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 882.3$, $[\text{M}+2\text{H}^+]^{2+} = 441.6$

(35) :

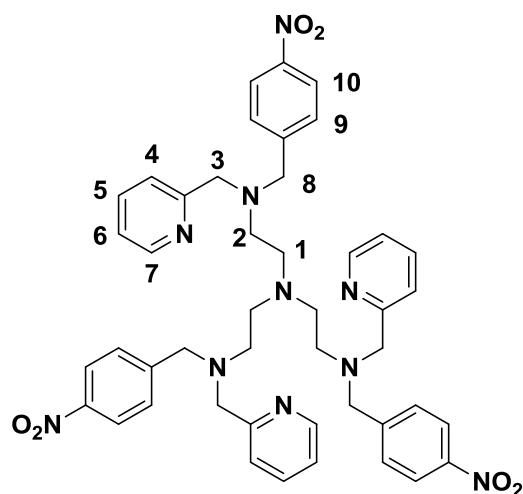
(34) (712 mg, $8.1 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.0 equiv) was dissolved in 30 mL of hydrobromic acid solution (33 wt. % in acetic acid) and phenol (1.02 g, 10.8 mmol, 13.3 equiv) was added. The reaction was stirred at 60°C until a precipitate formation. The mixture was filtered and the precipitate was washed several times with diethyl ether to provide the desired compound (301 mg, $7.2 \cdot 10^{-4}$ mol, yield = 89%).

^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ ppm = 3.09 (t, J = 5.5 Hz, 6H, $\text{H}_{1\text{or}2}$); 3.51 (t, J = 5.5 Hz, 6H, H_1 or H_2); 4.61 (s, 6H, H_3); 7.60 (t, J = 6.1 Hz, 3H, H_5 or H_6); 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 3H, H_4 or H_7); 8.07 (t, J = 7.9 Hz, 3H, H_5 or H_6); 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H, H_4 or H_7)

^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) δ ppm = 46.92 (C_1 or C_2); 49.90 (C_3); 51.25 (C_1 or C_2); 127.61 (C_5 or C_6); 128.81 (C_4 or C_7); 144.77 (C_5 or C_6); 146.45 (C_4 or C_7); 148.48 (C_q)

ESI-MS m/z calculated for $[\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_7] = 419.6$; found : $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 420.3$, $[\text{M}+2\text{H}^+]^{2+} = 210.6$

(36) :



(35) (433 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and 4-nitrobenzyl bromide (1.49 g, 6.9 mmol, 6.7 equiv) were dissolved in 50 mL of THF. Then, NEt_3 (10 mL, 71.7 mmol, 70.0 equiv) was added dropwise. The reaction was stirred at reflux during 36h. Then, the solvent was evaporated under pressure. The crude was dissolved in DCM and washed with water several times. The organic layers was collected, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (alumina, first DCM/Hexane 8:2 then switch to DCM/MeOH 3%) to give the desired compound as a brown oil (168 mg, $2.03 \cdot 10^{-4}$ mol, yield = 20%)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm = 2.49-2.50 (m, 4H, H_1 and H_2); 3.62 (s, 6H, H_3 or H_8); 3.66 (s, 6H, H_3 or H_8); 7.12 (m, 3H, H_6); 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H_4); 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 6H, H_9 or H_{10}); 7.59 (dt, $J = 1.3$ Hz, 7.1 Hz, 3H, H_5); 8.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 6H, H_9 or H_{10}); 8.48 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H, H_7)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ ppm = 52.48 (C_1 or C_2); 53.28 (C_1 or C_2); 58.58 (C_3 or C_8); 60.79 (C_3 or C_8); 122.32 (C_6); 122.79 (C_4); 123.63 (C_9 or C_{10}); 129.19 (C_9 or C_{10}); 136.57 (C_5); 147.20 (C_q); 147.53 (C_q); 149.26 (C_7); 159.27 (C_q)

ESI-MS m/z calculated for $[\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{N}_{10}\text{O}_6] = 824.9$; found : $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 825.5$; $[\text{M}+2\text{H}^+]^{2+} = 413.2$

Lanthanides complexes :

The ligand (≈ 7 mg, $8.0 \mu\text{mol}$ for **L1** and $5.3 \mu\text{mol}$ for **L2**, respectively) was dissolved in $500 \mu\text{L}$ of solvent ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ for **L1** and CD_3CN for **L2**). Then one equivalent of lanthanide perchlorate salt dissolved in acetonitrile was added. The isolated complex was obtained by a slow diffusion of *t*BME into its acetonitrile solution. The obtained precipitate was dissolved in CD_3CN for further NMR and ESI-MS characterizations.

The m/z ratio calculated for lanthanides complexes is based on average atomic weights. Small deviations could be attributed to the fact that the highest observed pic is not always corresponding to the most abundant one, or is not sufficiently resolved.

[Eu₄L1₄]¹²⁺ :

¹H NMR ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$, 4:3): δ ppm = 3.74 (s, 9H, CH₃); 4.03 (s, 3H, CH); 4.48 (s, 9H, CH₃); 4.98 (s, 3H, CH); 5.20 (s, 3H, NH); 5.58 (s, 1H, CH); 5.97 (d, 3H, CH); 7.11 (d, 3H, CH); 10.74 (s, 1H, CH); 11.50 (s, 3H, CH)

ESI-HRMS m/z : calc. for [Eu₄L1₄(ClO₄)₅]⁷⁺: 660.3; obs. 660.6; calc. for [Eu₄L1₄(ClO₄)₆]⁶⁺: 786.9 ; obs. 787.0; calc. for [Eu₄L1₄(ClO₄)₇]⁵⁺: 964.2 ; obs. 964.1; calc. for [Eu₄L1₄(ClO₄)₈]⁴⁺: 1230.1; obs. 1230.2 ; calc. for [Eu₄L1₄(ClO₄)₉]³⁺: 1673.2; obs. 1673.9.

[La₄L1₄]¹²⁺ :

¹H NMR ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$, 4:3) : δ ppm = 3.91 (s, 9H, CH₃); 4.13 (s, 9H, CH₃); 5.39 (s, 1H, CH); 6.22 (s, 6H, NH); 6.39 (s, 1H, CH); 6.76 (d, 3H, CH); 7.28 (s, 3H, CH); 7.41 (s, 3H, CH); 7.44 (s, 3H, CH); 9.69 (s, 3H, NH)

ESI-HRMS m/z calc. for [La₄L1₄(ClO₄)₄]⁸⁺: 558.7; obs. 558.8; calc. for [La₄L1₄(ClO₄)₅]⁷⁺: 652.7 ; obs. 652.0; calc. for [La₄L1₄(ClO₄)₆]⁶⁺: 778.0 ; obs. 778.3 : calc for [La₄L1₄(ClO₄)₇]⁵⁺: 953.5; obs. 953.9 ; calc. for [La₄L1₄(ClO₄)₈]⁴⁺: 1216.8; obs. 1217.0 ; calc. for [La₄L1₄(ClO₄)₉]³⁺: 1655.5, obs. 1656.0.

[Sm₄L1₄]¹²⁺ :

¹H NMR ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$, 4:3) δ ppm = 3.86 (s, 9H, CH₃); 4.19 (s, 9H, CH₃); 5.47 (s, 1H, CH); 5.97 (s, 1H, CH); 6.13 (s, 3H, CH); 6.85 (s, 3H, CH); 6.94 (s, 3H, CH); 7.35 (s, 3H, CH); 7.54 (s, 3H, CH); 9.66 (s, 3H, NH)

ESI-HRMS m/z calc. for $[\text{Sm}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_6]^{6+}$: 785.7; obs. 785.4; calc. for $[\text{Sm}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_7]^{5+}$: 962.6; obs. 962.6; calc. for $[\text{Sm}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_8]^{4+}$: 1228.1; obs. 1228.1; calc. for $[\text{Sm}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_9]^{3+}$: 1670.4; obs. 1670.7.

$[\text{Nd}_4\text{L1}_4]^{12+}$:

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$, 4:3) δ ppm = 4.04 (s, 9H, CH_3); 4.41 (s, 9H, CH_3); 5.45 (s, 1H, CH); 7.28 (s, 3H, CH); 7.36 (s, 3H, CH); 7.52 (s, 3H, CH); 9.05 (s, 3H, CH); 12.45 (s, 3H, NH)

ESI-HRMS m/z calc. for $[\text{Nd}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_6]^{6+}$: 779.1; obs. 779.1; calc. for $[\text{Nd}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_7]^{5+}$: 954.7; obs. 954.66; calc. for $[\text{Nd}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_8]^{4+}$: 1218.1; obs. 1218.1; calc. for $[\text{Nd}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_9]^{3+}$: 1657.1; obs. 1657.1.

$[\text{Yb}_4\text{L1}_4]^{12+}$:

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$, 4:3) δ ppm = -0.13 (s, 3H, CH); 0.73 (s, 9H, CH_3); 1.64 (s, 3H, CH); 2.17 (s, 3H, CH); 5.95 (s, 3H, CH); 6.34 (s, 1H, CH); 6.60 (s, 3H, NH); 9.53 (s, 9H, CH_3); 33.07 (s, 1H, CH); 35.40 (s, 3H, CH)

ESI-HRMS m/z calc. for $[\text{Yb}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_6]^{6+}$: 799.8; obs. 800.2; calc. for $[\text{Yb}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_7]^{5+}$: 980.9; obs. 981.1; calc. for $[\text{Yb}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_8]^{4+}$: 1250.9; obs. 1250.1; calc. for $[\text{Yb}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_9]^{3+}$: 1700.1; obs. 1699.7.

$[\text{Lu}_4\text{L1}_4]^{12+}$:

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$, 4:3): δ ppm. = 3.77 (s, 9H, CH_3); 4.15 (s, 9H, CH_3); 5.43 (s, 1H, CH); 5.87 (s, 1H, CH); 7.27 (d, 3H, CH); 7.65 (d, 3H, CH); 7.73 (s, 3H, CH); 8.24 (s, 3H, CH); 8.62 (s, 3H, CH); 10.3 (s, 3H, NH)

ESI-HRMS m/z calc. for $[\text{Lu}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_4]^{8+}$: 576.1; obs. 576.4; calc. for $[\text{Lu}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_6]^{6+}$: 801.1; obs. 802.1; calc. for $[\text{Lu}_4\text{L1}_4(\text{ClO}_4)_8]^{4+}$: 1251.1; obs. 1252.5.

[La₄L2₄]¹²⁺ :

¹H NMR (CD₃CN) : δ ppm = 1.34 (t, 9H, CH₃); 3.34 (s, 9H, CH₃); 3.55 (t, 6H, CH₂); 3.66 (t, 6H, CH₂); 3.75 (m, 6 H, CH₂); 3.86 (s, 6H, CH₂); 4.09 (s, 6H, CH₂); 4.29 (m, 6H, CH₂); 4.34 (m, 6H, CH₂); 4.48 (s, 6H, CH₂); 5.40 (s, 1H, CH); 6.15 (s, 3H, CH); 6.40 (s, 1H, CH); 6.74 (d, 3H, CH); 7.36 (d, 3H, CH); 7.41 (d, 3H, CH); 7.55 (s, 3H, CH); 9.65 (s, 3H, NH)

ESI-HRMS m/z calc. for [La₄L2₄(ClO₄)₆]⁶⁺: 1069.8; obs. 1069.4; calc for [La₄L2₄(ClO₄)₇]⁵⁺: 1303.6 obs. 1303.5; calc. for [La₄L2₄(ClO₄)₈]⁴⁺: 1654.2; obs. 1654.1; calc. for [La₄L2₄(ClO₄)₉]³⁺: 2238.6; obs. 2238.8.

[Nd₄L2₄]¹²⁺ :

¹H NMR (CD₃CN) : δ ppm = 1.27 (t, 9H, CH₃); 3.40 (s, 9H, CH₃); 3.66 (s, 6H, CH₂); 3.82 (t, 6H, CH₂); 3.95 (s, 6H, CH₂); 4.12 (s, 6H, CH₂); 4.38 (s, 6H, CH₂); 4.65 (s, 6H, CH₂); 4.82 (s, 6H, CH₂); 7.25 (s, 3H, CH); 7.38 (s, 3H, CH); 7.62 (s, 3H, CH); 9.22 (s, 3H, CH); 12.42 (s, 3H, NH)

ESI-HRMS m/z calc. for [Nd₄L2₄(ClO₄)₆]⁶⁺: 1072.3; obs: 1073.2; calc. for [Nd₄L2₄(ClO₄)₇]⁵⁺: 1306.7; obs. 1307.9; calc. for [Nd₄L2₄(ClO₄)₈]⁴⁺: 1658.2; obs. 1659.6.

[Sm₄L2₄]¹²⁺ :

¹H NMR (CD₃CN) : δ ppm = 1.27 (t, 9H, CH₃); 3.33 (s, 9H, CH₃); 3.58 (s, 6H, CH₂); 3.68 (t, 6H, CH₂); 3.77 (s, 6H, CH₂); 3.90 (s, 6H, CH₂); 4.14 (s, 6H, CH₂); 4.28 (m, 6H, CH₂); 4.54 (m, 6H, CH₂); 5.43 (s, 1H, CH); 5.98 (s, 1H, CH); 6.07 (s, 3H, CH); 6.83 (s, 3H, CH); 6.99 (s, 3H, CH); 7.42 (s, 3H, CH); 7.62 (s, 3H, CH); 9.64 (s, 3H, NH)

ESI-HRMS m/z calc. for [Sm₄L2₄(ClO₄)₆]⁶⁺: 1078.50; obs. 1077.58; calc. for [Sm₄L2₄(ClO₄)₇]⁵⁺: 1314.0; obs. 1313.3; calc. for [Sm₄L2₄(ClO₄)₈]⁴⁺: 1667.2; obs. 1666.4; calc. for [Sm₄L2₄(ClO₄)₉]³⁺: 2256.0; obs. 2254.1.

Alexandra VUILLAMY

Développement de complexes polynucléaires de lanthanides pour des applications biologiques

Les systèmes moléculaires à base de cations lanthanides luminescents possèdent des propriétés photo-physiques très intéressantes pour les applications en bioimagerie optique (résistance au photoblanchiment, bandes d'émission fines, temps de vie de luminescence longs). La lumière émise peut couvrir une large gamme spectrale, selon le cation lanthanide choisi. Cependant, les lanthanides ont des coefficients d'extinction faibles. Il est donc nécessaire d'utiliser une voie de sensibilisation indirecte - l'effet d'antenne, avec un chromophore placé à proximité du lanthanide. De plus, afin d'amplifier le signal émis, plusieurs cations métalliques peuvent être introduits dans la molécule.

Dans cette thèse, nous avons cherché à développer de nouveaux agents potentiels d'imagerie à base de systèmes polynucléaires de lanthanides. Notre objectif a été de programmer l'assemblage de complexes supramoléculaires tridimensionnels et d'améliorer les propriétés optiques pour les applications biologiques. Pour ce faire, nous avons choisi d'employer des ligands tripodaux composés d'une ancre centrale triaminotriptycène et de trois bras possédant les sites coordinants. Ces ligands ont ensuite été modifiés de façon à optimiser les propriétés physico-chimiques. Par ailleurs, la synthèse de nouvelles plateformes centrales a été également effectuée afin de poursuivre leur développement dans le futur.

La synthèse et la caractérisation de ligands tripodaux L1 et L2 et de leurs complexes avec des lanthanides ont été réalisées. Des études détaillées de spéciations avec les ligands L1 et L2 ont permis de démontrer la stabilité thermodynamique des systèmes tétranucléaires formés en préférence avec les lanthanides légers. Des études spectroscopiques ont caractérisé leur luminescence dans le visible et dans le proche infrarouge. D'autre part, nous avons préparé et caractérisé des nouveaux composés en combinant un chromophore porphyrinique et des récepteurs complexant les lanthanides. Ces sondes bimodales peuvent trouver une application dans l'imagerie et la thérapie photodynamique.

Mots clés : complexe polynucléaire, lanthanides, auto-assemblage, luminescence, imagerie optique

Development of polynuclear lanthanide complexes for biological applications

Molecular systems based on luminescent lanthanide cations have very valuable photo-physical properties for applications in optical bioimaging (resistance to photobleaching, sharp emission bands, and long luminescence lifetimes). The emitted light can cover a wide spectral range, according to the chosen lanthanide cation. However, the lanthanides have low extinction coefficients and must be sensitized indirectly via the antenna effect by using a chromophore located in proximity. The luminescence intensity per molecule can be also increased by accommodating several lanthanides within a single compound.

In this thesis, we report on the development of new potential imaging agents based on polynuclear systems with lanthanides. The main goal was to program supramolecular well-defined tridimensional complexes in order to enhance their optical properties for biological applications. To do this, we have chosen to employ tripodal ligands composed of a central triaminotriptycene anchor and three arms with coordinating sites. Moreover, these ligands have been functionalized to improve their physicochemical properties. In view of future developments, the synthesis of new central platforms was also performed.

The synthesis and characterization of tripodal ligands L1 and L2 and their complexes with lanthanides were carried out. Detailed speciation studies with L1 and L2 show a high thermodynamic stability of tetranuclear systems formed preferably with lighter lanthanides. In addition, spectroscopic studies reveal that the sensitization of luminescence is achieved in the visible as well as in the near infrared.

Furthermore, we have prepared and characterized novel compounds by combining a porphyrin chromophore and a receptor for lanthanide complexation. These bimodal probes may find applications in imaging and in photodynamic therapy.

Key words : polynuclear complexe, lanthanides, self-assembly, luminescence, optical imaging



Centre de Biophysique Moléculaire
Rue Charles Sadron
45071 Orléans Cedex 2

