
Complexes organométalliques mono- et dinucléaires à
ligands thiolato et porphyriniques :
Synthèses, caractérisations et propriétés biologiques

THESE PRESENTÉE A LA FACULTE DES SCIENCES PAR

Michaël GRAS

CHIMISTE DIPLOME DE L'UNIVERSITE DE RENNES 1 (FRANCE)

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR ès SCIENCES

Directeur de thèse : Prof. Georg Süss-Fink

Membres du jury :

Prof. Georg Süss-Fink	Directeur de thèse, Université de Neuchâtel
Prof. Robert Deschenaux	Rapporteur, Université de Neuchâtel
Dr. Hubert Le Bozec	Rapporteur, Université de Rennes 1 (France)



INSTITUT DE CHIMIE DE L'UNIVERSITE DE NEUCHÂTEL

28 JUIN 2010

IMPRIMATUR POUR LA THESE

Complexes organométalliques mono- et dinucléaires à ligands thiolato et porphyriniques : Synthèses, caractérisations et propriétés biologiques

Michaël GRAS

UNIVERSITE DE NEUCHATEL

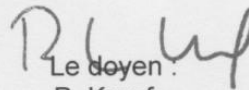
FACULTE DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel,
sur le rapport des membres du jury

Prof. G. Süss-Fink (directeur de thèse),
Prof. R. Deschenaux
Dr Hubert Le Bozec (Université de Rennes 1, F)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 16 décembre 2010


Le doyen :
P. Kropf

Remerciements

Les résultats et travaux reportés dans la présente thèse ont été effectués au sein du Laboratoire de Chimie Organométallique et de Catalyse Moléculaire de l'Université de Neuchâtel, sous la direction du Professeur Georg Süss-Fink.

En premier lieu, je tiens particulièrement à remercier le Professeur Georg Süss-Fink pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire de recherche et m'avoir toujours fait confiance quant à la façon de mener mes travaux. Je tiens également à le remercier pour sa disponibilité, son aide, son soutien et ses qualités humaines.

Je tiens également à remercier le Professeur Robert Deschenaux et le Docteur Hubert Le Bozec d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse ainsi que d'avoir consacré de leur temps à la lecture et à la correction de mon manuscrit.

Je remercie le Docteur Bruno Therrien pour son aide précieuse au cours de la rédaction des publications, pour les idées, pour sa disponibilité ainsi que pour les mesures et résolutions radiocristallographiques.

Je remercie Christelle qui a été ma première étudiante chimiste ainsi que les apprentis laboratins : Björn et Christophe, qui ont participé à la réalisation de ce travail et qui m'ont permis d'avancer plus vite.

Je remercie également les personnes du Service Analytique Facultaire pour leur gentillesse et disponibilité : les Docteurs Armelle Vallat-Michel, Julien Furrer et Bruno Therrien. Je remercie également Maurice pour son aide et sa disponibilité.

Je remercie l'Université de Neuchâtel, le Canton de Neuchâtel ainsi que le FNS qui ont soutenu financièrement ce projet.

Je remercie également tous les membres du groupe "Süss-Fink" et de l'Institut qui ont su apporter une excellente ambiance durant ces quatre années, notamment Jérôme, Mathieu, Ludovic, Johan, Anne-Flore, Johan, Nicolas, Anaïs ainsi que Julie, Phiphi et tous les autres.

Un très grand et très sincère merci à Jérôme, Ludo et leurs épouses ainsi qu'à Mathieu et Birgit pour les bons moments passés ensemble et les fous rires !

Un énorme et très sincère merci à Johan, avec qui j'ai passé beaucoup de temps aussi bien au labo qu'à l'extérieur, et qui a toujours été présent pour moi. Encore merci. Un très grand et très sincère merci à Anne, Delphine et Jason.

Un énorme MERCI à mes parents, mon frère, ma sœur, Anaïs, Déborah et Alexis qui m'ont toujours soutenu, aidé et encouragé dans toutes les occasions, qui ont toujours été là et sur qui je peux toujours compter ! MERCI

Abrégé

Le but de ce travail de thèse a été de développer dans un premier temps des complexes mononucléaires arène-ruthénium à ligands thiolatopyridine et à ligands chélatants 2-(pyridine-2-yl)thiazaole, puis dans un deuxième temps des complexes dinucléaires arène-ruthénium contenant trois ponts thiophénolato ainsi que des complexes dinucléaires de carbonyle-ruthénium à ponts carboxylato et ligands porphyrines terminaux. Les propriétés biologiques de ces complexes ont été évaluées afin de déterminer le potentiel antitumorale de ces complexes.

Depuis que Rosenberg a découvert l'activité anticancéreuse du cisplatine en 1969, le développement de complexes organométalliques arène-ruthénium a connu un énorme essor dans le but d'évaluer leurs propriétés cytotoxiques. Durant cette thèse, nous avons synthétisé des complexes mononucléaires de type $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{S-C}_5\text{H}_4\text{NH}_3)]^{2+}$, $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ et $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{pyTz})(\text{SnCl}_3)]^+$ qui possèdent une activité cytotoxique ; toutefois, cette dernière s'est avérée être faible par rapport à celle observée pour les complexes de ruthénium déjà connus. Nous avons également développé des complexes dinucléaires de type $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH})_3]^+$ pour lesquels nous avons observé une cytotoxicité plus importante mais les résultats les plus prometteurs ont été obtenu pour les complexes de type $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$. Parmi les complexes synthétisés au cours de cette thèse, le plus actif des complexes $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ avec arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ et $\text{R} = (\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$ (**25**) possède des IC_{50} de 0,49 μM envers la lignée cellulaire A2780 et de 0,56 μM envers la lignée cellulaire A2780cisR. Au vue de ces résultats, nous avons évalué les propriétés biologiques des complexes $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ dont l'arène n'est pas fonctionnalisé, et ces derniers se sont avérés posséder une cytotoxicité encore plus forte. Enfin, nous avons développé des complexes dinucléaires de ruthénium à ponts carboxylato et ligands porphyrines terminaux afin de les utiliser comme agent photosensibilisant pour la thérapie photodynamique. Toutefois, la phototoxicité des ces derniers n'a pas été évalué en raison de leur faible solubilité.

Mots clés

Complexes arène-ruthénium, ponts thiophénolato, ligands thiolatopyridine, ligands chélatants 2-(pyridine-2-yl)thiazole, complexes de ruthénium de type chevalet, ligands porphyriniques, cytotoxicité, thérapie photodynamique, activité antitumorale

Keywords

Arene-ruthenium complexes, thiophenolato bridges, thiolatopyrine ligands, 2-(pyridine-2-yl)thiazol chelating ligands, ruthenium sawhorse-type complexes, porphyrin-derived ligands, cytotoxicity, photodynamic therapy, anti-tumour activity

Table des matières

Chapitre I	Introduction générale	1
Chapitre II	Complexes mononucléaires de ruthénium à ligands thiolatopyridine ...	4
	Préparation des complexes 1 – 4	9
	Caractérisation radiocristallographique du complexe 4	10
	Propriétés électrochimiques des complexes 1 – 4	12
	Propriétés biologiques des complexes 1 – 4	13
	Synthèse et caractérisation des complexes 5 – 6	14
	Conclusion	16
Chapitre III	Complexes mononucléaires de ruthénium, iridium et rhodium à ligands chélatants 2-(pyridine-2-yl)thiazole	17
	Préparation des complexes 7 – 11	20
	Préparation des complexes 12 – 13	22
	Caractérisations radiocristallographiques de 10, 11 et 13	23
	Propriétés biologiques des complexes 7 – 13	26
	Conclusion	29
Chapitre IV	Complexes dinucléaires de ruthénium contenant trois ponts thiophénolato	30
	Préparation des précurseurs diéniques 14 – 17	33
	Préparation des complexes 18 – 21	34
	Préparation des complexes 22 – 25	36
	Préparation des complexes 26 – 29	37
	Préparation des complexes 30 – 32	39

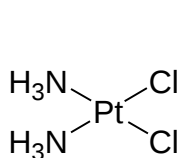
	Caractérisation radiocristallographique de 30	40
	Propriétés biologiques des complexes 22 – 32	42
	Préparation du complexe 33	44
	Caractérisation radiocristallographique du complexe 33	45
	Conclusion	47
Chapitre V	Complexes dinucléaires de ruthénium à ponts carboxylato et ligands porphyrines terminaux	48
	Préparation des complexes 34 – 36	52
	Préparation des complexes 37 – 39	55
	Propriétés biologiques des complexes 34 – 39	57
	Conclusion	58
Chapitre VI	Conclusion générale	60
Chapitre VII	Partie expérimentale	66
Chapitre VIII	Annexes	88
Chapitre IX	Résumé et perspectives	94
Chapitre X	Références	99

Chapitre I

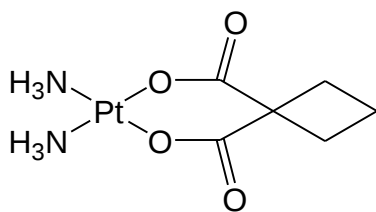
Introduction générale

Le cancer est une maladie qui se traduit par une croissance incontrôlée de cellules anormales qui conduit inévitablement à la mort si celle-ci n'est pas inhibée. Cette maladie est responsable de la mort d'une personne sur huit à travers le monde, et provoque plus de morts que le sida, la tuberculose et la malaria réunis [3]. Beaucoup de cancers peuvent être traités par la chimiothérapie, la problématique étant la faible sélectivité des agents chimiothérapeutiques pour les cellules cancéreuses, ce qui provoque des effets secondaires indésirables.

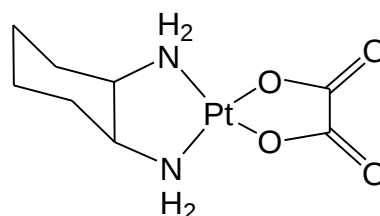
Depuis plus de trente ans, des médicaments à base de platine sont utilisés pour le traitement des patients atteints du cancer [1], ceux-ci s'avérant être très efficaces. En effet, c'est en 1969 que Rosenberg découvrit le cis-diamminedichloroplatine(II) (cisplatine), un composé présentant des propriétés antitumorales [2] et encore à l'heure actuelle, ce composé et ses dérivés font partie des agents anticancéreux les plus actifs utilisés dans le milieu médical [4]. Le cisplatine est une molécule qui présente une structure carré-plan et qui est activée par une hydrolyse lente du ligand anionique [5], le complexe cationique correspondant devient alors soluble dans l'eau, ce qui permet à ce dernier de se lier à l'ADN et ainsi jouer son rôle d'agent anticancéreux [6]. Ces composés ont par ailleurs l'avantage de cibler les cellules cancéreuses, comme l'a montré récemment Reedijk dans une étude concernant la relation structure-activité ainsi que la capacité des dérivés du platine à être utilisés en thérapie ciblée [7].



Cisplatine



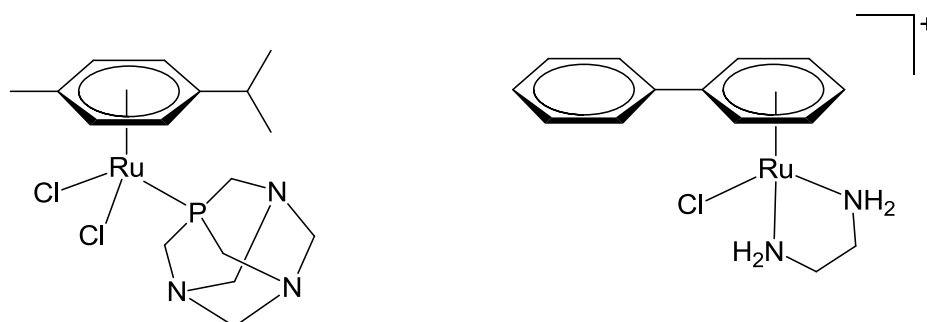
Carboplatin



Oxaliplatin

Les agents chimiothérapeutiques à base de platine (Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine) sont efficaces mais présentent un problème quant à leur utilisation médicale, car ils sont très toxiques et causent des effets secondaires non négligeables pour les patients [8-9]. C'est pourquoi la recherche s'est orientée vers l'utilisation d'autres complexes métalliques contenant des métaux autres que le platine. Notamment, les composés à base de ruthénium se sont avérés prometteurs en raison de l'aptitude qu'ont certains de ces complexes à cibler les cellules cancéreuses et de la faible toxicité générale du ruthénium sur le corps humain [10-11], ce qui est peut-être dû au fait que le ruthénium est l'homologue du fer et qu'il peut être métabolisé comme le fer par un organisme vivant [12-13].

C'est en 1976 que Durig *et al.* ont montré que le complexe de ruthénium(III) *fac*-Ru(NH₃)₃Cl₃ avait le même effet sur la croissance de cellules *E. Coli* que le cisplatine à la même concentration [14], et c'est en 1980 que les propriétés anticancéreuses de ce complexe ainsi que celles du complexe de ruthénium(II) *cis*-Ru(NH₃)₄Cl₂ ont été étudiées par Clarke [15].



Les complexes arène-ruthénium présentent, en plus de leur faible coût et de leur faible toxicité, des propriétés très intéressantes. En effet ce type de complexe possède des propriétés amphiphiles, le ligand arène étant hydrophobique et le cœur métallique hydrophile ; de plus, l'accès à un très grand nombre de ligands fait de ce type de complexes des candidats idéaux pour la thérapie ciblée [16]. Après que Tocher *et al.* ont ouvert la voie vers l'utilisation de complexes arène-ruthénium comme agents anticancéreux en 1992 en mettant en évidence le fait que le caractère cytotoxique de l'agent anticancéreux [1-β-(hydroxyéthyl)-2-méthyl-5-nitro-imidazole] était accru lorsque ce dernier était coordonné à un fragment dichloro-benzène ruthénium [17], les pionniers dans le domaine des complexes arène-ruthénium comme agents antitumoraux ou antimétastatiques ont été Sadler et Dyson [16, 18]. C'est en 2001 que le

complexe $(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(P\text{-pta})\text{Cl}_2$ (pta = 1,3,5-triaza-7-phospha-tricyclo-[3.3.1.1]-décane), plus communément appelé RAPTA-C, synthétisé par Dyson *et al.* [19] ainsi que le complexe $[(\text{C}_6\text{H}_5\text{Ph})\text{Ru}(N,N\text{-en})\text{Cl}]^+$ (en = 1,2-éthylènediamine) ou encore des complexes analogues synthétisés par Sadler *et al.* [20] ont été étudiés pour leur potentiel antitumoral et antimétastatique. Plusieurs revues sur les propriétés anticancéreuses des complexes arène-ruthéniums ont parues récemment [4, 16, 18, 21-22].

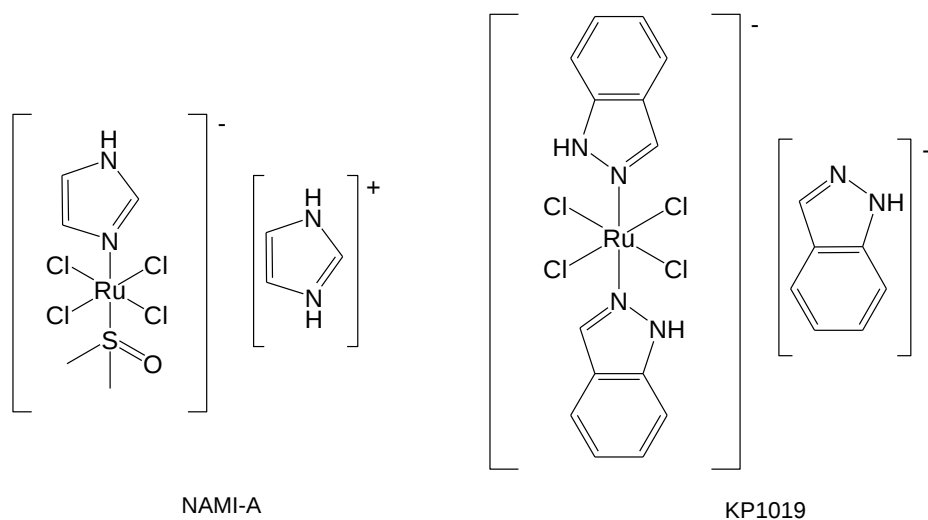
Ce travail de thèse avait pour but de synthétiser et de caractériser des complexes arène-ruthénium mono- et dinucléaires afin d'évaluer leur potentiel biologique dans le domaine du traitement contre le cancer. Nous avons en particulier axé notre recherche sur la synthèse et l'étude des propriétés biologiques de complexes organométalliques arène-ruthénium mononucléaires contenant des ligands thiolato-pyridine ou à ligands chélatants du type 2-(pyridine-2-yl)thiazole, ainsi que de complexes arène-ruthénium dinucléaires contenant des ponts thiolato ou à ponts carboxylato et à ligands porphyriniques terminaux.

Chapitre II

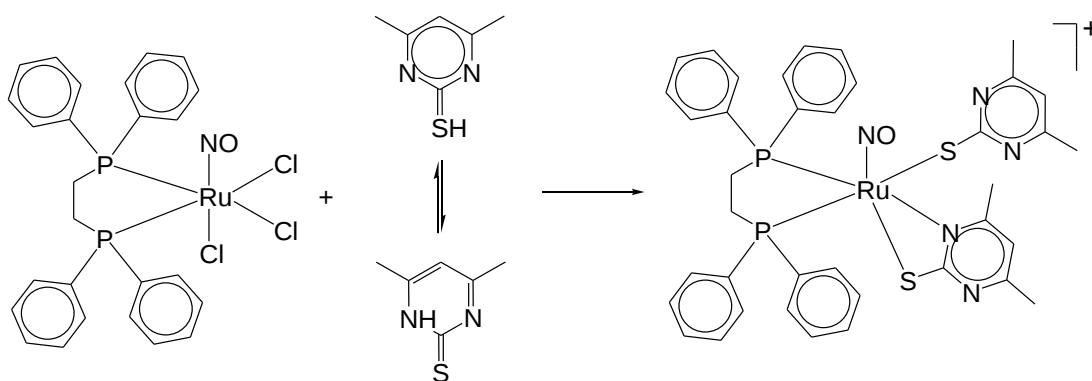
Complexes mononucléaires de ruthénium à ligands thiolatopyridine

Généralités

Des complexes de ruthénium contenant des ligands azotés et soufrés se sont avérés très intéressants pour leurs propriétés antitumorales. En effet, Alessio *et al.* ont rapporté la synthèse des complexes $[\text{RuX}_2(\text{dmsO})_4]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), et ils ont montré que le complexe *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$ est plus actif que son isomère *cis* sur la lignée cellulaire tumorale LLC (Lewis Lung Carcinoma) et que le dérivé chloré est plus actif que le dérivé bromé [23-24]. En 1993, Coluccia *et al.* ont mis en évidence le fait que les complexes *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$ et *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$ ont une action anti-leucémique sur les lignées de cellules leucémiques P388 et P388/DDP [25]. De plus, Alessio et Sava ont montré en 1993 que le complexe *trans*- $[\text{Ru}(\text{N-im})(\text{S-dmsO})\text{Cl}_4]^-$ (imi = imidazole) possède une activité spécifique contre les tumeurs métastatiques des souris [26]. D'autres complexes très actifs ont été rapportés, notamment les composés *trans*- $[\text{Ru}(\text{N-ind})_2\text{Cl}_4][\text{indH}]$ (ind = indazole) (KP1019) et *trans*- $[\text{Ru}(\text{N-im})(\text{S-dmsO})\text{Cl}_4][\text{imiH}]$ (imi = imidazole) (NAMI-A) qui sont actuellement en évaluation clinique [1]. Un dérivé de ce dernier noté NAMI-AR, obtenu par la réduction du NAMI-A par l'acide ascorbique avant administration, s'est avéré plus efficace que le NAMI-A contre la croissance de métastases [27-28].

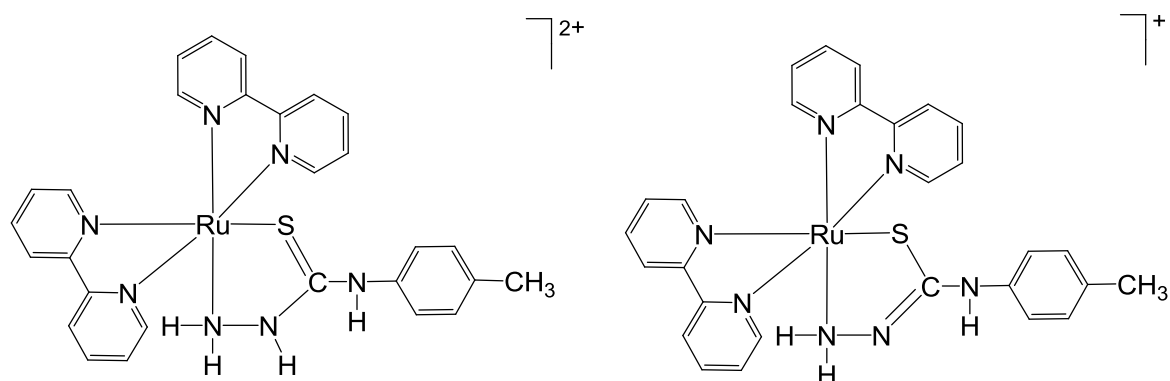


Les complexes de ruthénium $cis-[RuCl_2(N,N-L)_2]$ (L = di-2-pyridyle sulfure ; 2,2'-bis(4-méthylpyridyle) sulfure ; 2,2'-bis(5-méthylpyridyle) sulfure) réagissent avec les thioéthers asymétriques L' (L' = 2-pyridylméthyle 2'-pyrimidyle sulfure et 2-(4-méthylpyrimidyle) 2'-pyridylméthyle sulfure) pour donner des complexes chélates $[Ru(N,N-L)_2(N,S-L')]^{2+}$ [29]. Il existe également des complexes du type $[Ru(Hedta)L] \cdot 2 H_2O$ (L = 4-sulfanylpyridine et $edta$ = éthylène diamine tétraacétate) obtenus par réaction du sel $K[Ru(Hedta)Cl] \cdot 2 H_2O$ avec la 4-sulfanylpyridine. Des complexes du type $[Ru(pyS)_2(NO)(dppm)]^+$ ($dppm$ = bis(diphénylphosphino)méthane et pyS = 2-mercaptopyridine) ont été obtenus en faisant réagir le complexe $fac-[RuCl_3(NO)(dppm)]$ avec la 2-mercaptopyridine [30]. La réaction des complexes $fac-[RuCl_3(NO)(P,P-L)]$ où L = 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane ($dppe$) ou 1,2-bis(diphénylphosphino)éthylène avec la 4,6-diméthyl-2-mercaptopyridine donne les complexes nitrosyles $[Ru(N,S-SpymMe_2)(S-SpymMe_2)(NO)(P,P-L)]^+$ avec $SpymMe_2$ = 4,6-diméthyl-pyrimidine-2-thiolato [31]. La 4,6-diméthyl-2-mercaptopyridine ($HSpymMe_2$) a également été utilisée dans la synthèse des complexes $[Ru(SpymMe_2)(dppb)(N,N-L)]^+$ ($dppb$ = 1,4-bis(diphénylphosphino)butane et L = 2,2'-bipyridine ou 4,4'-diméthyl-2,2'-bipyridine), ces complexes sont obtenus en faisant réagir le complexe $cis-[RuCl_2(dppb)(N,N-L)]$ avec la 4,6-diméthyl-2-mercaptopyridine [32].



Des complexes contenant le ligand 2,2'-bipyridine ou 1,10-phénanthroline ont été obtenus, tels que les complexes dicationiques de ruthénium $[Ru(bpy)_2(dtdp)]^{2+}$ (bpy = 2,2'-bipyridine et $dtdp$ = 2,2'-dithiodipyridine) et $[Ru(phen)_2(dtdp)]^{2+}$ ($phen$ = phénanthroline), dans lesquels la liaison S-S du ligand $dtdp$ reste intacte, ces complexes sont obtenus par réaction de la 2,2'-dithiodipyridine avec les complexes $cis-[Ru(bpy)_2Cl_2]$ et $cis-[Ru(phen)_2Cl_2]$, respectivement. De plus, lorsque l'on fait réagir dans les mêmes conditions la 2,2'-dithiodipyridine avec le complexe $cis-[Ru(bisox)_2Cl_2]$ ($bisox$ =

4,4,4',4'-tétraméthyl-2,2'-bisoxazoline), la liaison S-S du ligand dtdp est clivée pour donner le complexe monocationique $[\text{Ru}(\text{bisox})_2(2\text{-thiolatopyridine})]^+$ [33]. Les complexes $[(\text{C}_5\text{H}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{S},N\text{-SR})]$ (SR = pyridine-2-thiolato ou pyrimidine-2-thiolato) ont été obtenus en faisant réagir l'anion thiolate RS^- correspondant avec $[(\text{C}_5\text{H}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]$, et le complexe $[(\text{C}_5\text{H}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{S},N\text{-SR})]$ réagit avec NOBF_4 et CO pour donner $[(\text{C}_5\text{H}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{NO})(\text{S-HSR})][\text{BF}_4]_2$ et $[(\text{C}_5\text{H}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{CO})(\text{S-SR})]$, respectivement. Et le complexe $[(\text{C}_5\text{H}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]$ réagit avec les anions thiolate et la dppe pour donner $[(\text{C}_5\text{H}_5)\text{Ru}(\text{dppe})(\text{S-SR})]$ [34]. Les complexes $[\text{Ru}(\text{mpy})_2(\text{dmsO})_2]$ (mpy = 2-mercaptopyridine) et $[\text{Ru}(\text{mbtz})_2(\text{dmsO})_2]$ (mbtz = 2-mercaptobenzothiazole) ont également été rapportés, et le complexe $[\text{Ru}(\text{mpy})_2(\text{dmsO})_2]$ (mpy = 2-mercaptopyridine) réagit avec la 2,2'-bipyridine (bpy) et la 1,10-phénanthroline (phen) pour donner respectivement les complexes $[\text{Ru}(\text{mpy})_2(\text{bpy})]$ et $[\text{Ru}(\text{mpy})_2(\text{phen})]$ [35]. Deux séries de complexes de ruthénium hétérochélates contenant deux motifs bipyridyle et un ligand chélatant bidentante soufre-azote du type 4-aryle thiosemicarbazide $N,S\text{-L}$ (L = 4-($p\text{-CH}_3$) $\text{C}_6\text{H}_4\text{-tsch}$), 4-($p\text{-OCH}_3$) $\text{C}_6\text{H}_4\text{-tsch}$), 4-($p\text{-Cl}$) $\text{C}_6\text{H}_4\text{-tsch}$) et 4-($p\text{-Br}$) $\text{C}_6\text{H}_4\text{-tsch}$) (tsch = thiosemicarbazide) ont été obtenues à partir du complexe $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2]$ (bpy = 2,2'-bipyridine) ; la première série est du type $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(N,S\text{-L})]^{2+}$ où le cycle 4-aryle thiosemicarbazide est chélaté au ruthénium par l'atome d'azote hydrazinique et l'atome de soufre comme un ligand thione, et la seconde série est du type $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(N,S\text{-L})]^+$ où le cycle 4-aryle thiosemicarbazide est chélaté au ruthénium par l'atome d'azote hydrazinique et l'atome de soufre comme un ligand thiolato [36].

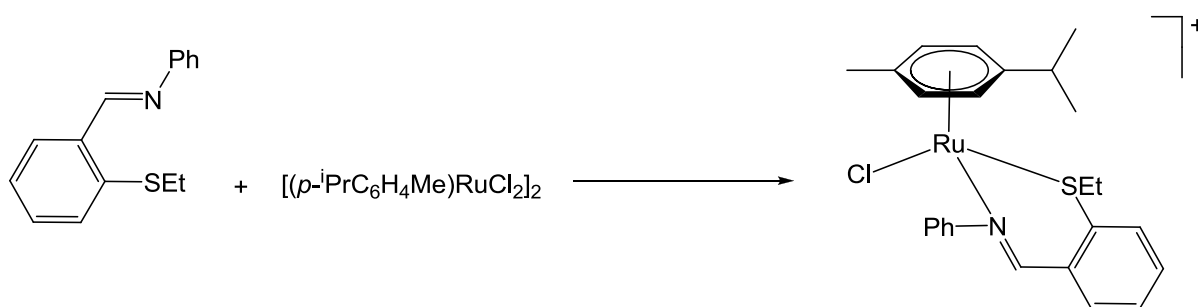


Les complexes de ruthénium $[\text{RuH}(\text{CO})\text{Cl}(\text{PPh}_3)_3]$ et $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ peuvent réagir avec les ligands S,N -donneurs L = 2-mercapto-5-méthyl-1,3,5-thiadiazole, acide 2-mercapto-4-méthyl-5-thiazoleacétique et 2-mercaptobenzothiazole pour donner les complexes de

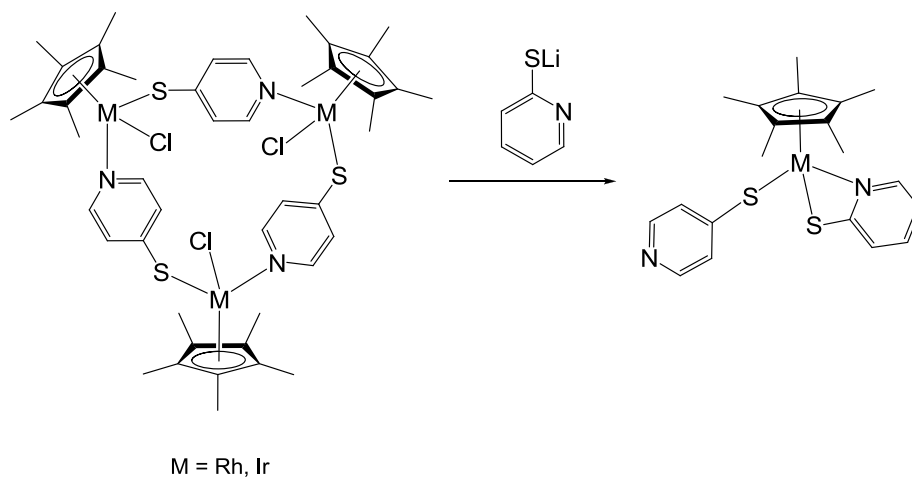
ruthénium neutres $[\text{RuCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2(\text{S},\text{N}-\text{L})]$ et $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(\text{S},\text{N}-\text{L})_2]$; le mode de liaison des ligands L est du type $\eta^2-\text{S},\text{N}$. De plus, les complexes $[\text{RuCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2(\text{S},\text{N}-\text{L})]$ et $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(\text{S},\text{N}-\text{L})_2]$ (L = 2-mercapto-5-méthyl-1,3,5-thiadiazole) réagissent avec la diphényl-2-pyridylphosphine (PPh_2Py) pour donner les complexes $[\text{RuCl}(\text{CO})-(\text{P}-\text{PPh}_2\text{Py})_2(\text{S},\text{N}-\text{L})]$ et $[\text{Ru}(\text{P}-\text{PPh}_2\text{Py})_2(\text{S},\text{N}-\text{L})_2]$ dans le dichlorométhane [37].

De l'autre côté, les complexes cationiques arène-ruthénium hydrosoluble et stables à l'air ont connus un intérêt croissant dans plusieurs domaines actuels de la recherche [38-45] tels que la catalyse homogène [46-52], l'assemblage de nanocages [53-61], ou dans la préparation de nanoparticules métalliques [62-64]. Ainsi, les complexes $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}(\text{bpym})]^+$ et $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}(\text{bpym})]^+$ (bpym = 2,2'-bipyrimidine), élaborés au sein de notre laboratoire catalysent la réduction par transfert hydrogénant des cétones en alcools en solution aqueuse [65], et le complexe $[(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$, capable de s'insérer dans des silicates lamellaires comme l'hectorite, donne naissance à des nanoparticules de ruthénium(0) sous pression d'hydrogène pour fournir un catalyseur hétérogène pour l'hydrogénation du benzène [64].

Des complexes arène-ruthénium contenant des atomes d'azote et de soufre en tant qu'atomes coordinateurs sont également connus : la synthèse de complexes de ruthénium contenant des ligands thiosemicarbazone a été rapportée, en effet les complexes du type $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{R-atsc})\text{Cl}]^+$ (atsc = 9-anthraldéhyde thiosemicarbazone et R = H, CH_3 et C_6H_5) ont été synthétisés, caractérisés par radiocristallographie et leur activité biologique a également été étudiée [66]. De plus, des complexes à ligands thioamide de type $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{PPh}_3)\{N,S\text{-PhNC}(\text{S})\text{R}\}]^+$ ont été obtenus en faisant réagir le complexe $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2$ avec PPh_3 , $\text{PhNHC}(\text{S})\text{R}$, NaBPh_4 et Et_3N dans le méthanol à reflux [67]. Des bases de Schiff N,S -donneur tels que les 2-(alkylthio)benzaldéhydes ($\text{R}^1\text{SC}_6\text{H}_4\text{-2-CH=NR}^2$) réagissent avec le complexe $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2$ pour donner des complexes cationiques de ruthénium du type $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}(\text{R}^1\text{SC}_6\text{H}_4\text{-2-CH=NR}^2)]^+$ [68] ; l'étude électrochimique ainsi que la caractérisation d'autres complexes cationiques de ruthénium contenant des ligands N,S -chélatant tel que $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})_2\text{RuCl}(\text{S},\text{N}-\text{L})]^+$ (L = $\text{MeS-C}_6\text{H}_4\text{-2-N=CHAr}$) ont été rapportées [69].



Des complexes isoélectroniques aux complexes arène-ruthénium contenant des ligands thiolatopyridines sont aussi connus : en effet, les complexes $[\text{Cp}^*\text{MCl}_2]_2$ ($\text{M} = \text{Rh}, \text{Ir}$; $\text{Cp}^* =$ pentaméthylcyclopentadiényle) réagissent avec la 4-pyridinethiolate de lithium pour former les métallomacrocycles trinucéaires $[\text{Cp}^*\text{MCl}(\mu\text{-4-PyS})]_3$ (4-PyS = 4-pyridinethiolato), et le complexe $[\text{Cp}^*\text{RhCl}(\mu\text{-4-PyS})]_3$ réagit avec trois équivalents de 4-pyridinethiolate pour donner le complexe $[\text{Cp}^*\text{RhCl}(\mu\text{-4-PyS})(4\text{-PyS})]_3$, qui possède le même squelette que le complexe de départ mais avec trois ligands 4-pyridinethiolato substitués aux atomes de chlore. De plus, lorsque le 2-pyridinethiolate de lithium réagit avec les complexes $[\text{Cp}^*\text{RhCl}(\mu\text{-4-PyS})]_3$, la coordination du ligand 2-pyridinethiolato (2-PyS) brise le squelette triangulaire du complexe de départ pour donner les complexes mononucléaires $[\text{Cp}^*\text{M}(2\text{-PyS})(4\text{-PyS})]$ ($\text{M} = \text{Rh}, \text{Ir}$), ces derniers peuvent également être obtenus à partir de la réaction de la 4-pyridinethiolate de lithium avec les complexes $[\text{Cp}^*\text{MCl}(2\text{-PyS})]$. De plus, la réaction de coordination du complexe $[\text{Cp}^*\text{Rh}(2\text{-PyS})(4\text{-PyS})]$ avec les complexes $[\text{Cp}^*\text{MCl}_2]_2$ ($\text{M} = \text{Rh}, \text{Ir}$) donne les complexes dinucléaires $[\text{Cp}^*\text{Rh}(2\text{-PyS})(4\text{-PyS})(\text{Cp}^*\text{MCl}_2)]$ ($\text{M} = \text{Rh}, \text{Ir}$) [70].



Dans ce chapitre, nous allons traiter de la synthèse et de la caractérisation de complexes mononucléaires de ruthénium hydrosolubles du type $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{S-C}_5\text{H}_4\text{NH})_3]^{2+}$ contenant des ligands thiolato-pyridine ainsi que de l'étude de leur activité anticancéreuse, puis de la synthèse de complexes apparentés.

Préparation des complexes 1 – 4

Les complexes mononucléaires de ruthénium $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{S-C}_5\text{H}_4\text{NH})_3]^{2+}$ (arène = C_6H_6 : **1**, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Me}$: **2**, $p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me}$: **3**, C_6Me_6 : **4**) sont synthétisés par réaction du complexe dinucléaire $[(\text{arène})\text{RuCl}_2]_2$ correspondant avec la 4-pyridinethiol (4-mercaptopyridine) dans l'éthanol à reflux, les rendements étant plus élevés lorsque de l'éthanol technique est utilisé (5,6 % eau). La réaction se traduit par le transfert de l'atome d'hydrogène appartenant au 4-pyridinethiol de l'atome de soufre vers l'atome d'azote, formant ainsi le ligand 4-thiolatopyridinium (Schéma 1). Contrairement aux attentes d'obtenir des complexes du type $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{NC}_5\text{H}_4\text{-SH})_3]^{2+}$ dans lequel les ligands sont liés par l'atome d'azote, les complexes obtenus contiennent des ligands liés par l'atome de soufre après un transfert d'un atome d'hydrogène sur l'azote. Les trois ligands 4-thiolatopyridinium sont des ligands à un électron mais à cause de la charge positive sur les trois entités pyridinium, les complexes **1** – **4** ne sont pas anioniques mais dicationiques.

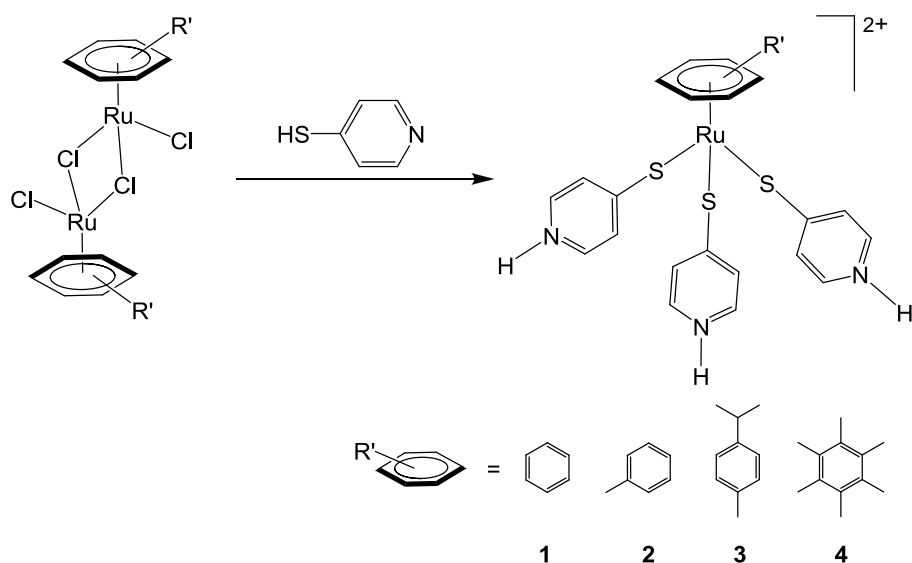


Schéma 1. Synthèse des complexes dicationiques **1** – **4**

Les complexes dicationiques **1** – **4**, stables à l'air, sont isolés sous forme de sel de chlorure et se présentent sous la forme de solides cristallins de couleur jaune à rouge. Ces complexes sont solubles dans l'eau, le méthanol, l'éthanol, le diméthylsulfoxyde et l'acétonitrile mais pas dans le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrahydrofurane et les hydrocarbures. Le pic du signal correspondant au proton NH^+ du ligand pyridinium sur le spectre RMN ^1H se traduit par un large singulet dont l'intégration correspond à trois protons,

la résonance de ce signal reste dans le même ordre de grandeur pour les complexes **1** – **4** (δ = 14,20 ppm pour **1**, 14,05 ppm pour **2**, 13,76 pour **3** et 13,99 pour **4**).

Caractérisation radiocristallographique du complexe **4**

Afin d'obtenir des cristaux de bonne qualité, le sel d'hexafluorophosphate du complexe **4** a été préparé par un échange d'anion à partir d'une solution méthanol-eau de **[4]**Cl₂ avec KPF₆, le composé **[4](PF₆)₂** cristallisant sous la forme d'aiguilles oranges. Le composé cristallise dans le groupe d'espace triclinique *P*1, et la structure cristalline a été élucidée par radiocristallographie.

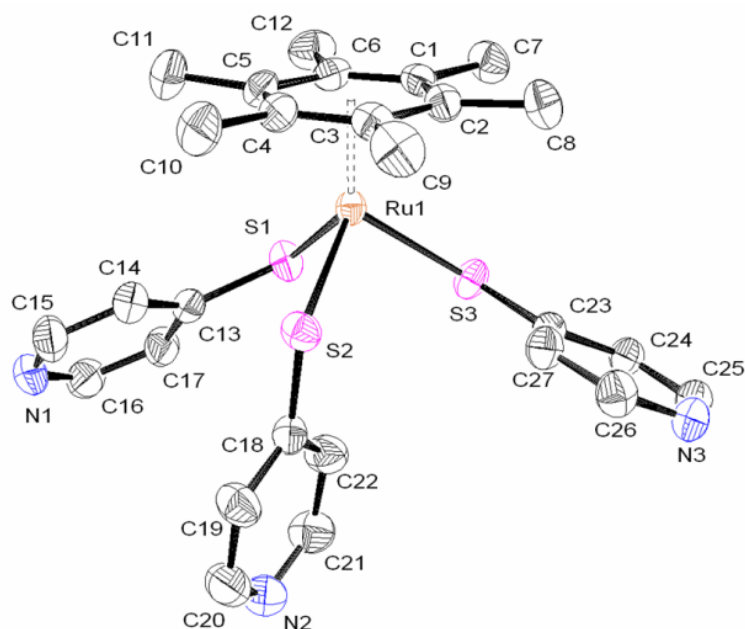


Figure 1. Représentation ORTEP du complexe **4**, les atomes d'hydrogène et les anions étant omis pour plus de clarté

Le cation **4** possède une structure moléculaire dite « piano-stool geometry », l'atome de ruthénium étant coordonné à un ligand hexaméthylbenzène et aux trois atomes de soufre des trois ligands thiolatopyridinium d'une façon pseudotétrahédrique (Figure 1). La longueur des liaisons Ru-S dans le complexe **4** est de l'ordre de 2,3785(9) à 2,3923(9) Å et est comparable à celle observée dans les complexes $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{NO})(\text{SC}_5\text{H}_4\text{NH})]\text{BF}_4$ et $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{CO})(\text{SC}_5\text{H}_4\text{N})]$ [71]. Afin de minimiser la répulsion stérique entre les trois ligands thiolato-pyridinium, deux angles S-Ru-S sont légèrement obtus $[94,43(3)^\circ$ et

97,14(3)°] alors que le dernier est aigu [80,69(3)°]. Une sélection de longueurs de liaisons ainsi que d'angles du complexe **4** est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles de **4**

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons (°)	
Ru1-S1	2,3923(9)	S1-Ru1-S2	94,43(3)
Ru1-S2	2,3785(9)	S2-Ru1-S3	97,14(3)
Ru1-S3	2,3843(9)	S1-Ru1-S3	80,69(3)
S1-C13	1,712(4)		
S2-C18	1,719(4)		
S3-C23	1,714(3)		

De plus, deux des trois pyridiniums pointent vers l'extérieur dans deux directions opposées, alors que le troisième se situe sous le fragment (C₆Me₆)Ru. La longueur des liaisons S-C est de l'ordre de 2,3785(9) à 2,3923(9) Å et celle des liaisons C-C du cycle aromatique pyridinium est de l'ordre de 1,353(6) à 1,420(5) Å, ces longueurs de liaisons étant caractéristiques des ligands thiolato-aromatiques ou encore des thiones.

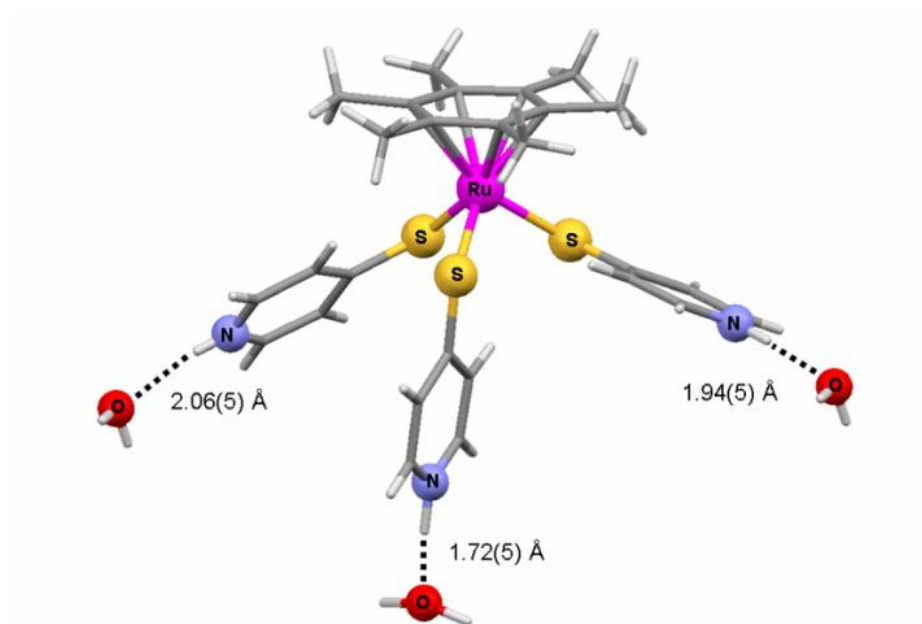


Figure 2. Représentation des liaisons hydrogènes observées dans [4](PF₆)₂ · 4 H₂O

La structure moléculaire de **4** montre aussi la présence de quatre molécules d'eau à proximité du dication, dont trois forment une liaison hydrogène avec les entités pyridinium des ligands thiolatopyridinium (Figure 2).

Propriétés électrochimiques des complexes **1** - **4**

Les comportements électrochimiques des complexes **1** – **4** ont été étudiés par voltamétrie cyclique sur électrodes de platine à disque mobile (Rotating Disc Electrode) et fixe dans une solution aqueuse préalablement désionisée et distillée sous argon. Les complexes **1** – **4** donnent naissance à deux vagues consécutives d'oxydation irréversibles, la deuxième vague étant difficilement détectable pour le complexe **1**. Les données électrochimiques des composés **1** – **4** sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Données électrochimiques ^a pour les complexes **1** – **4**

complexe	E_{pa} [V]
1	+0,67 ^b
2	+0,65, ca. +0,81
3	+0,63, ca. +0,84
4	+0,58, +0,78

^a Tous les potentiels sont référencés à l'électrode de calomel saturé. E_{pa} est le potentiel de pic anodique.

^b La seconde vague d'oxydation n'est pas observée.

La réponse redox est fortement altérée par un phénomène d'absorption dû au fait que les complexes étudiés s'agglomèrent à la surface de l'électrode néanmoins ; l'étude des résultats nous a permis d'assigner la première vague à une oxydation irréversible du couple Ru(III)/Ru(II), aussi observée avec les complexes du type [(arène)RuCl₂(NC₅H₄O-OCC₅H₄FeC₅H₅)], où les substituents alkyles des ligands arènes ont la même influence sur les potentiels redox du couple Ru(III)/Ru(II) [72].

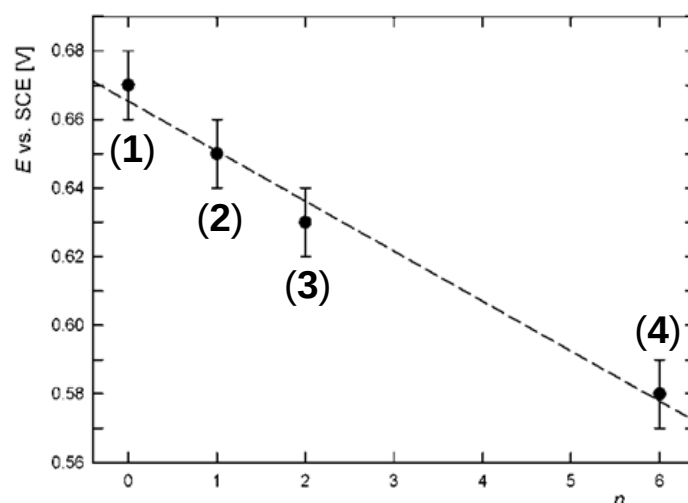


Figure 3. Corrélation entre les potentiels redox des complexes **1** – **4** et le nombre de groupements alkyles (n) présents sur le ligand arène

En effet, plus le nombre de groupements alkyles présents sur le ligand arène augmente, plus les potentiels redox diminuent de façon linéaire, ce phénomène étant lié au fait que plus le caractère électrodonneur est fort, plus les électrons sont faciles à arracher (Figure 3). Les complexes **1** – **4** ont des potentiels redox compris entre + 0,58 et + 0,67 V, beaucoup plus faibles que ceux observés avec les complexes [(arène)RuCl₂(NC₅H₄O-OCC₅H₄FeC₅H₅)] qui vont de + 0,91 à + 1,00 V [72]. Toutefois, comme l'étude électrochimique de nombreux complexes arène-ruthénium présentant des propriétés biologiques n'a pas été envisagée, il nous a été impossible d'établir une corrélation entre les potentiels redox des complexes **1** – **4** et leur activité biologique.

Propriétés biologiques des complexes **1** - **4**

Des tests permettant d'évaluer les propriétés cytotoxiques des complexes **1** – **4** ont été réalisés sur une lignée cellulaire de l'appareil génital féminin A2780 (carcinome ovarien humain). La cytotoxicité est exprimée en valeurs IC₅₀ qui correspond à la concentration micromolaire de l'agent actif nécessaire pour provoquer une mortalité de 50 % des cellules cancéreuses. Plus cette valeur est faible, plus le composé étudié est actif.

La meilleure cytotoxicité a été obtenue pour le complexe [(C₆Me₆)Ru(S-C₃H₄NH)₃]²⁺ (**4**), la valeur de l'IC₅₀ étant de 74 μM. Cependant l'activité biologique des composés **1** – **4** n'a pas pu être reliée à leurs propriétés redox, puisqu'elle décroît selon la séquence : **4** > **1** >

3 > **2**, tandis que les potentiels redox suivent l'ordre **1** > **2** > **3** > **4**. Les valeurs des IC₅₀ de ces complexes sont indiquées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Valeurs des IC₅₀ des complexes **1** – **4**

complexe	IC ₅₀ (μM)
1	148
2	294
3	195
4	74

La cytotoxicité des complexes **1** – **4** s'avère être très faible par rapport à celle observée pour le cisplatine ainsi que pour les agents chimiothérapeutiques analogues à base de platine. Toutefois, d'autres complexes à base de ruthénium tel que le complexe (*p*-ⁱPrC₆H₄Me)Ru(*P*-pta)Cl₂ (pta = 1,3,5-triaza-7-phospha-tricyclo-[3.3.1.1]-décane) appelé RAPTA-C, possèdent une activité biologique très élevée *in vivo* alors que celle-ci est faible *in vitro* [73-75].

Synthèse et caractérisation des complexes **5** - **6**

Dans le but d'étudier la généralité de l'approche synthétique pour les complexes dicationiques **1** – **4**, nous avons fait réagir le complexe [(C₆Me₆)RuCl₂]₂ avec la 2-pyridinethiol ainsi qu'avec l'analogue 2-quinolinethiol.

Le complexe dinucléaire [(C₆Me₆)RuCl₂]₂ réagit dans l'éthanol à reflux avec la 2-pyridinethiol et la 2-quinolinethiol non pas pour donner les complexes dicationiques thiolato-pyridinium escomptés, mais les complexes neutres mononucléaires de ruthénium (C₆Me₆)Ru(η²-SC₅H₄N)(η¹-SC₅H₄N) (**5**) et (C₆Me₆)Ru(η²-SC₉H₆N)(η¹-SC₉H₆N) (**6**). Lors de cette réaction, nous n'avons pas de transfert d'hydrogène de l'atome de soufre vers l'atome d'azote, comme observé préalablement avec la 4-thiolatopyridine, mais la formation d'un ligand *N,S*-chélatant à trois électrons et d'un ligand *S*-thiolato à un électron (Schéma 2).

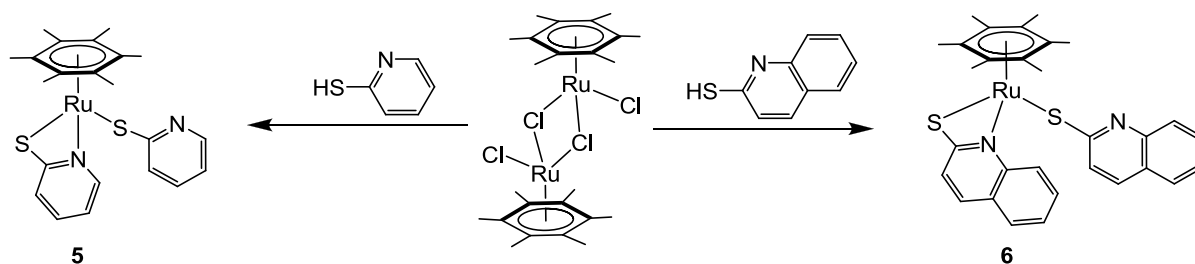


Schéma 2. Synthèse des complexes 5 et 6

Le complexe **5** est isolé sous la forme d'un solide jaune stable à l'air qui est soluble dans le dichlorométhane, le chloroforme, l'acétone, le DMSO et l'acétonitrile mais pas dans le méthanol, l'éthanol, les hydrocarbures et l'eau. Le spectre RMN ^1H du composé **5** présente le pic caractéristique des hydrogènes du ligand hexaméthylbenzène à $\delta = 2,03$ ppm ainsi que les signaux attendus pour les deux cycles hétéro-aromatiques ($\delta = 6,47$ ppm (d), $6,60$ ppm (d), $6,61$ ppm (d), $7,04$ ppm (m), $7,22$ ppm (dd), $8,06$ ppm (d) et $8,13$ ppm (d)), et l'analyse MS montre un pic à $m/z = 374,20$ correspondant au fragment $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\eta^2\text{-SC}_5\text{H}_4\text{N})\text{H}]^+$ mais le pic moléculaire n'est pas présent. La composition du complexe **5** a été confirmée par l'analyse élémentaire.

Le complexe **6** a été isolé sous la forme d'un solide rouge stable à l'air et possède les mêmes propriétés que **5** en ce qui concerne la solubilité. Comme le complexe **5**, le composé **6** présente sur le spectre RMN ^1H le pic caractéristique des hydrogènes du ligand hexaméthylbenzène à $\delta = 2,13$ ppm ainsi que les signaux attendus pour les deux cycles hétéro-aromatiques ($\delta = 6,63$ ppm (d), $7,19$ ppm (m), $7,30$ ppm (m), $7,55$ ppm (m), $7,78$ ppm (d) et $8,03$ ppm (d)) et l'analyse MS montre un pic à $m/z = 424,30$ correspondant au fragment $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\eta^2\text{-SC}_9\text{H}_6\text{N})\text{H}]^+$ mais le pic moléculaire n'est pas présent. La composition du complexe **6** a également été confirmée par l'analyse élémentaire.

La présence d'un ligand *N,S*-chélatant à trois électrons et d'un ligand *S*-thiolato à un électron est confirmée par le spectre RMN ^1H de **5** et **6**, car nous n'observons aucun singulet aux alentours de 14 ppm, caractéristique des protons NH^+ du ligand pyridinium. De plus, les signaux correspondant aux autres protons du ligand *N,S*-chélatant résonnent aux alentours de 8 ppm, comme observé avec des complexes contenant ce même type de ligand tel que $[\text{RhCl}(\text{pymt})][\text{9}]\text{ane-S}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ ($\text{Hpymt} = \text{pyrimidine-2-thiolate}$ et $[\text{9}]\text{ane-S} = 1,4,7\text{-trithiacyclononane}$) [76].

Cependant, les complexes $(C_6Me_6)Ru(\eta^2-SC_5H_4N)(\eta^1-SC_5H_4N)$ (**5**) et $(C_6Me_6)Ru(\eta^2-SC_9H_6N)(\eta^1-SC_9H_6N)$ (**6**) ne sont pas hydrosolubles, leurs propriétés biologiques n'ont donc pas pu être évaluées.

Conclusion

Dans le but d'ouvrir de nouvelles perspectives dans l'étude des complexes mononucléaires de ruthénium à ligands thiolatopyridines, nous avons décidé de synthétiser les nouveaux complexes $[(C_6H_6)Ru(S-C_5H_4NH)_3]^{2+}$, $[(C_6H_5Me)Ru(S-C_5H_4NH)_3]^{2+}$, $[(p\text{-}^iPrC_6H_4Me)Ru(S-C_5H_4NH)_3]^{2+}$ et $[(C_6Me_6)Ru(S-C_5H_4NH)_3]^{2+}$, respectivement **1**, **2**, **3** et **4**. Ces complexes présentant l'avantage d'être hydrosolubles, nous avons également étudié leurs propriétés biologiques *in vitro* sur une lignée cellulaire de l'appareil génital féminin A2780 (carcinome ovarien humain), mais la valeur de l'IC₅₀ pour le composé le plus actif **4** (74 μ M) reste élevée par rapport à la cytotoxicité observée pour le cisplatine. Toutefois, les propriétés biologiques *in vivo* de ces complexes sont encore à explorer, sachant que certains complexes arène-ruthénium qui présentaient une faible activité *in vitro* peuvent présenter une très bonne activité *in vivo*.

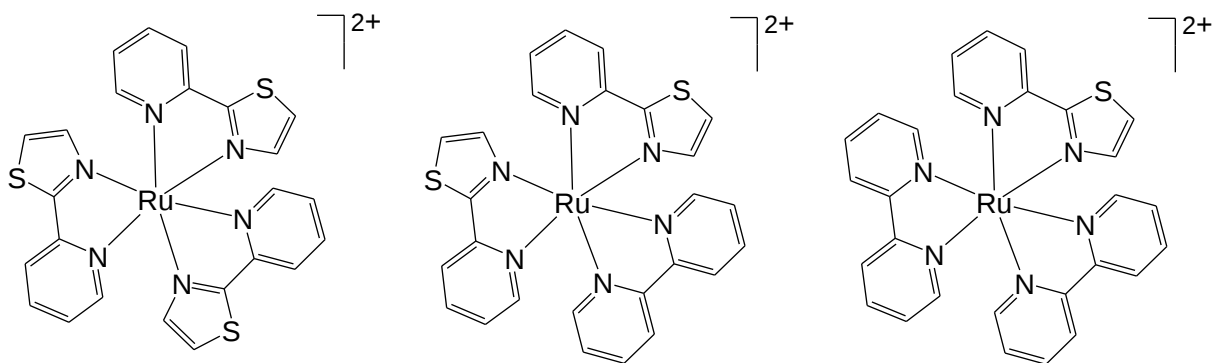
Dans un deuxième temps, nous avons synthétisé les complexes analogues $(C_6Me_6)Ru(\eta^2-SC_5H_4N)(\eta^1-SC_5H_4N)$ (**5**) et $(C_6Me_6)Ru(\eta^2-SC_9H_6N)(\eta^1-SC_9H_6N)$ (**6**) en utilisant comme ligands la 2-pyridinethiol pour **5** et la 2-quinolinethiol pour **6**. Toutefois, nous n'avons pas pu étudier leur potentiel cytotoxique en raison de leur insolubilité dans l'eau.

Chapitre III

Complexes mononucléaires de ruthénium, iridium et rodhium à ligands chélatants 2-(pyridine-2-yl)-thiazole

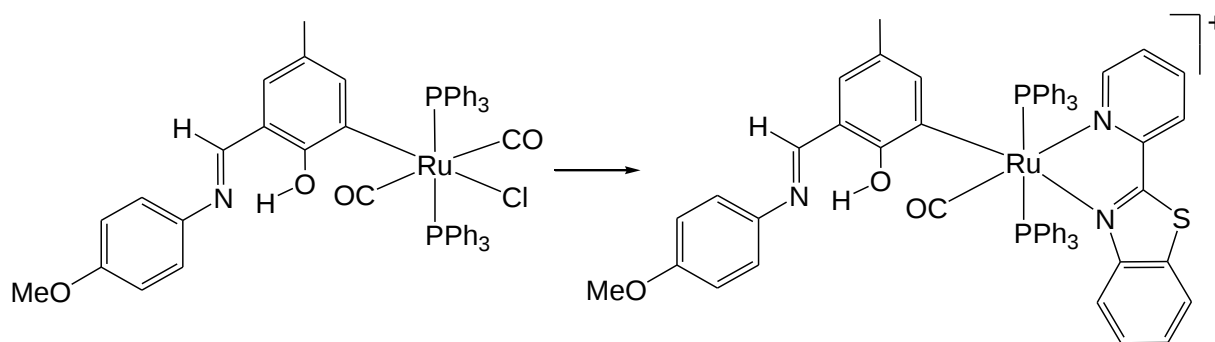
Généralités

Les complexes mononucléaires de ruthénium à ligands thiolatopyridine sont connus depuis 1981, lorsque L. J. Fitzpatrick *et al.* ont synthétisé les trois complexes contenant le ligand $L = 2\text{-(pyridine-2-yl)thiazole}$ $[\text{Ru}(N,N\text{-}L)_3]^{2+}$, $[\text{Ru}(\text{bpy})(N,N\text{-}L)_2]^{2+}$ et $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(N,N\text{-}L)]^{2+}$ ($\text{bpy} = 2,2'\text{-bipyridine}$) ; le premier est obtenu en faisant réagir $\text{K}_4[\text{Ru}_2\text{Cl}_{10}\text{O}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ avec le ligand L dans le glycérol, le second est synthétisé par la réaction du composé $\text{NH}_4[\text{RuCl}_4(\text{bpy})]$ avec le ligand L dans une solution méthanol/eau, et le dernier est obtenu par la réaction dans une solution méthanol/eau du complexe *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2]$ avec le ligand L [77].



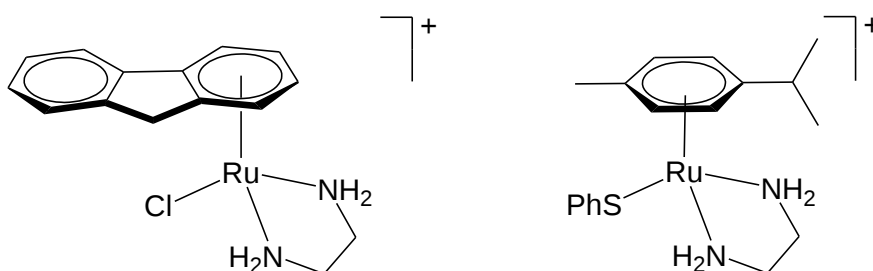
Des ligands apparentés à la 2-(pyridine-2-yl)thiazole ont également été utilisés dans la synthèse de complexes mononucléaires de ruthénium tel que le ligand 2-(pyridine-2-yl)benzothiazole (L') ; en effet, le complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2]$ réagit avec L' pour donner les complexes $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)(N,N\text{-}L')\text{Cl}]$ et $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(N,N\text{-}L')\text{Cl}]$. Afin d'isoler les deux complexes, le mélange réactionnel est filtré puis le solide obtenu correspondant au complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)(N,N\text{-}L')\text{Cl}]$ est lavé à l'éther de pétrole puis séché, ensuite le filtrat est évaporé pour donner le complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(N,N\text{-}L')\text{Cl}]$. De plus, le complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(N,N\text{-}$

L')Cl] se solubilise dans l'acétonitrile à chaud pour donner le complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{CH}_3\text{CN})_2(\text{N},\text{N}-\text{L}')\text{Cl}]^+$ [78]. Le complexe $[\text{Ru}(\text{trpy})\text{Cl}_3]$ (trpy = 2,2':6',2''-terpyridine) réagit avec L' dans le méthanol à reflux pour donner le composé $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{N},\text{N}-\text{L}')\text{Cl}]^+$; ensuite, ce dernier peut être hydrolysé pour donner le complexe $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{N},\text{N}-\text{L}')(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$. Le complexe $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{N},\text{N}-\text{L}')(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ réagit avec NaNO_2 dans l'eau pour donner $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{N},\text{N}-\text{L}')(\text{NO}_2)]^+$, et ce dernier réagit avec de l'acide nitrique concentré pour donner le complexe $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{N},\text{N}-\text{L}')(\text{NO})]^{3+}$. Les caractérisations cristallographiques des composés $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{N},\text{N}-\text{L}')(\text{X})](\text{ClO}_4)_n$ (quand X = Cl ou NO_2 , n = 1 ; quand X = H_2O , n = 2 et quand X = NO, n = 3) ont montré que ces complexes sont généralement plus stables lorsque le ligand trpy et la pyridine du ligand L' sont dans le plan équatorial, et que le cycle thiazole ainsi que le ligand X sont dans les positions axiales [79]. De même, les complexes $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_2-2-\text{OH}-3-\text{CHNC}_6\text{H}_4-p-\text{R}-5-\text{Me})(\text{PPh}_3)_2(\text{CO})_2\text{Cl}]$ (R = Me, OMe et Cl) réagissent avec L' pour donner les complexes $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_2-2-\text{OH}-3-\text{CHNC}_6\text{H}_4-p-\text{R}-5-\text{Me})(\text{PPh}_3)_2(\text{N},\text{N}-\text{L}')(\text{CO})]^+$ [80]. De plus, la volonté d'éviter la formation d'isomères, dont la séparation pouvait s'avérer difficile, a conduit à l'utilisation du ligand analogue 2-(4-méthylpyridine-2-yl)benzothiazole (L''), ce dernier réagissant avec $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ dans l'éthylène glycol pour donner le complexe $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{N},\text{N}-\text{L}'')]^+$ [81].



Bien que les ligands de type pyridyle-thiazole soient toujours coordonnés de façon *N,N*-chélatant au ruthénium, aucune étude de cytotoxicité pour ces complexes n'a été publiée, malgré le grand nombre de complexes arène-ruthénium contenant des ligands *N,N*-chélatants de type $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{N},\text{N}\text{-chélate})\text{X}]^+$ qui sont cytotoxiques. En effet, le ligand aromatique apporte au métal un degré d'oxydation stable et confère au complexe un caractère lipophile, alors que le caractère du ligand halogène coordonné à ce métal est labile, ce qui permet au complexe de s'hydrolyser en milieu aqueux [18], ou bien de s'échanger avec le substrat en

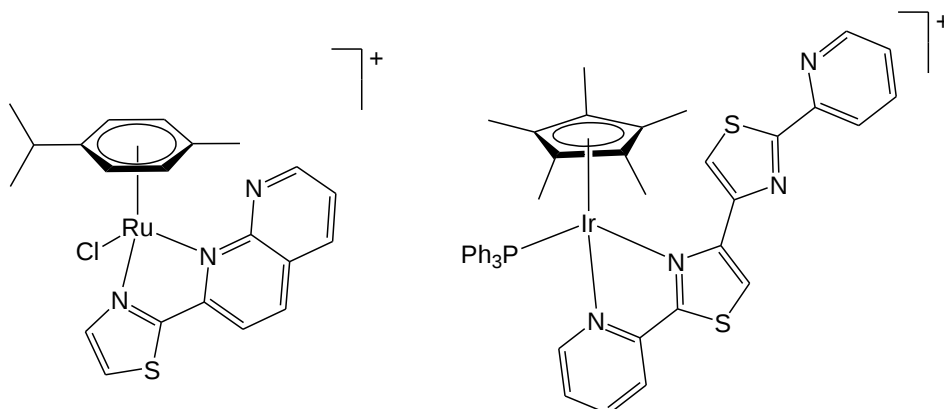
milieu catalytique [47-49, 65]. Ces propriétés s'avèrent avoir une influence sur le caractère anticancéreux du complexe $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]^+$ ($\text{en} = 1,2\text{-éthylènediamine}$) dans lequel le ligand N,N -chélatant confère au complexe ses propriétés anticancéreuses envers la lignée cellulaire de l'appareil génital féminin A2780 (carcinome ovarien humain) [20]. Une étude de la relation structure-activité (SAR) a montré que les complexes les plus actifs contiennent un ligand N,N -chélatant, un ligand arène hydrophobique, et un ligand halogène labile [82]. De plus, alors que les propriétés anticancéreuses des complexes arène-osmium ont été étudiées [83-87] ainsi que celles d'un complexe d'osmium analogue au complexe du type $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]^+$ [20], très peu d'études ont été menées sur les complexes isoélectroniques de rhodium et d'iridium. Néanmoins, des complexes de rhodium de type « half-sandwich » contenant la 1,3,5-triaza-7-phosphatricyclo-[3.3.1.1]décanephosphine et des ligands chlores ont été étudiés *in vitro* [83], ainsi que leurs réactions avec des séries de nucléosides [88].



De plus, Sheldrick *et al.* ont rapporté une série de complexes à base de rhodium et d'iridium contenant des ligands N,N -chélatants polypyridyle, tel que $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{RhCl}(\text{dppn})]^+$ ($\text{dppn} = \text{benzo}[i]\text{dipyrido}[3,2-a:2',3'-c]\text{phénazine}$), qui possèdent un caractère anticancéreux sur les lignées humaines cellulaires du cancer du sein (MCF-7) et du colon (HT29), et qui se coordinent à l'ADN par coordination, intercalation ou encore une combinaison de ces deux phénomènes [89-90]. En règle générale, les résultats obtenus montrent que les effets antiprolifératifs sont dépendants de la taille des ligands polypyridyle, et que le complexe le plus cytotoxique est celui qui contient le ligand de plus grande taille.

En revanche, la coordination des ligands de type pyridyle-thiazole n'a été étudiée que ponctuellement en chimie organométallique. En effet, les complexes $[(\text{arène})\text{RuCl}_2]_2$ ($\text{arène} = \text{C}_6\text{H}_6$ et $p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me}$) ainsi que les complexes isoélectroniques $[\text{Cp}^*\text{MCl}_2]_2$ ($\text{M} = \text{Rh}, \text{Ir}$; $\text{Cp}^* = \text{pentaméthylcyclopentadiényle}$) réagissent avec le ligand 2-(2-thiazolyl)-1,8-naphthyridine (L) pour donner les complexes cationiques $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{N},\text{N-L})\text{Cl}]^+$ et $[\text{Cp}^*\text{M}(\text{N},\text{N-L})\text{Cl}]^+$ respectivement [91]. Les complexes dinucléaires $[(\text{arène})\text{RuCl}_2]_2$ ($\text{arène} =$

C_6H_6 et $p\text{-}^i\text{Pr}C_6H_4Me$ et $[(C_5Me_5)MCl_2]_2$ ($M = Rh, Ir$) réagissent également avec le ligand 2,2'-di(pyridin-2-yl)-4,4'-bithiazole (L') pour donner les complexes du même type $[(arène)Ru(N,N-L')Cl]^+$ et $[(C_5Me_5)M(N,N-L')Cl]^+$; de plus les complexes mononucléaires de ruthénium $[(C_5H_5)Ru(PPh_3)_2Cl]$ et $[(C_5Me_5)Ru(PPh_3)_2Cl]$ réagissent également avec le ligand L' pour donner les complexes $[(C_5H_5)Ru(PPh_3)(N,N-L')]^+$ et $[(C_5Me_5)Ru(PPh_3)(N,N-L')]^+$ [92].



Dans ce chapitre, nous décrivons la synthèse, la caractérisation radiocristallographique ainsi que les propriétés biologiques de nouveaux complexes « half-sandwich » à base de ruthénium, de rhodium et d'iridium contenant un ligand N,N -chélatant 2-(pyridine-2-yl)thiazole et un ligand chlore labile ou, dans le cas des complexes de ruthénium un ligand trichlorostannyle, ainsi que leur capacité à interagir avec l'ADN.

Préparation des complexes 7 – 11

Les complexes dinucléaires $[(arène)RuCl_2]_2$ ($arène = C_6H_6, p\text{-}^i\text{Pr}C_6H_4Me, C_6Me_6$) réagissent avec deux équivalents de 2-(pyridine-2-yl)thiazole (pyTz) dans le dichlorométhane pour donner les complexes monocationiques de ruthénium $[(C_6H_6)Ru(pyTz)Cl]^+$ (**7**), $[(p\text{-}^i\text{Pr}C_6H_4Me)Ru(pyTz)Cl]^+$ (**8**), $[(C_6Me_6)Ru(pyTz)Cl]^+$ (**9**) (Schéma 3).

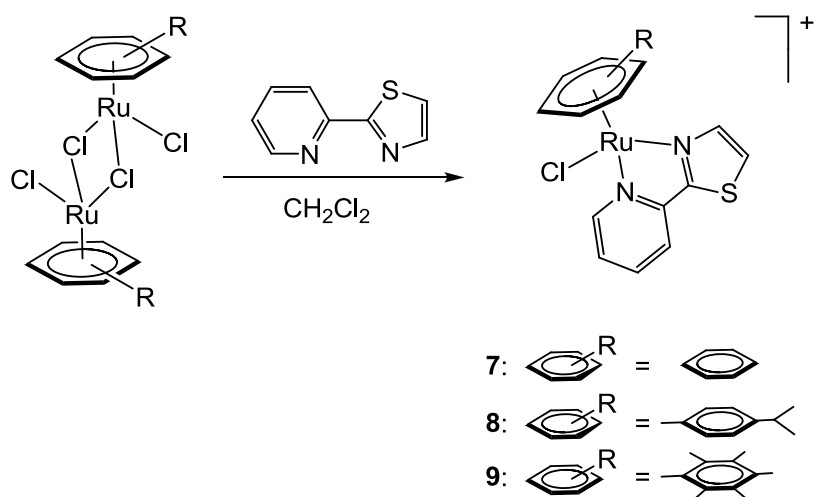


Schéma 3. Synthèse des complexes monocationiques **7 – 9**

Par analogie, lorsque nous faisons réagir les complexes isoélectroniques $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{MCl}_2]_2$ ($\text{M} = \text{Rh}, \text{Ir}$) avec deux équivalents de la 2-(pyridine-2-yl)thiazole (pyTz) dans le dichlorométhane, nous obtenons les complexes pentaméthylcyclopentadiényle isoélectroniques correspondants $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**10**) et $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Ir}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**11**) (Schéma 4).

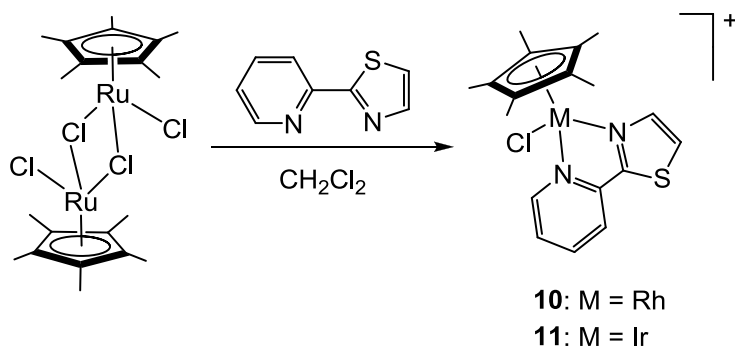


Schéma 4. Synthèse des complexes monocationiques de rhodium (**10**) et d'iridium (**11**)

Les complexes organométalliques monocationiques **7 – 11**, isolés sous la forme de sels de chlorure, ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN, Masse) et leur composition a été confirmée par l'analyse élémentaire. Les complexes **7 – 11**, stables à l'air, se présentent sous la forme de solides cristallins de couleur orange à rouge et sont solubles dans les solvants chlorés ainsi que dans le méthanol, l'éthanol et le diméthylsulfoxyde.

Les spectres RMN ^1H des composés $[(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**7**), $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**8**) et $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**9**) présentent un singulet caractéristique des ligands arènes à $\delta = 6,18$ ppm pour **7** et à $\delta = 2,20$ ppm pour **9**, correspondant respectivement au benzène et à l'hexaméthylbenzène, ainsi que les signaux caractéristiques du ligand *para*-cymène pour **8** ($\delta = 1,09$ ppm (d), $\delta = 2,25$ ppm (s), $\delta = 2,69$ ppm (sept), $\delta = 5,94$ ppm (d), $\delta = 6,18$ ppm (d)). La présence d'un ligand pyTz *N,N*-chélatant à deux électrons est confirmée par les spectres RMN ^1H des composés **7** – **9**, ces derniers présentant des signaux ayant une résonance allant de 7,74 à 9,56 ppm, caractéristiques des valeurs observées avec des ligands *N,N*-chélatant du même type. De plus, les pics moléculaires des cations **7** – **9** sont observables sur les spectres de masse de ces composés avec des valeurs de $m/z = 377,1$ pour **7**, 433,1 pour **8** et 461,1 pour **9**. Leur composition a également été confirmée par analyse élémentaire.

Concernant les complexes isoélectroniques de rhodium et d'iridium $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**10**) et $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Ir}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**11**), les spectres RMN ^1H mettent en évidence la présence des signaux caractéristiques des ligands pentaméthylcyclopentadiényle avec des déplacements chimiques à $\delta = 1,79$ ppm pour le complexe **10** et à $\delta = 1,78$ ppm pour le complexe **11**, ainsi que les signaux caractéristiques du ligand *N,N*-chélatant à deux électrons pyTz, avec des déplacements chimiques allant de 7,83 à 9,01 ppm. Comme pour les composés **7** – **9**, les spectres de masse des composés **10** et **11** présentent les pics moléculaires de ces derniers (avec des valeurs de $m/z = 435,1$ pour **10** et de $m/z = 525,1$ pour **11**), et leur composition a été confirmée par analyse élémentaire.

Préparation des complexes **12** et **13**

Les complexes de ruthénium trichlorostannyle $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{pyTz})(\text{SnCl}_3)]^+$ (**12**) et $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\text{pyTz})(\text{SnCl}_3)]^+$ (**13**) monocationiques sont obtenus par réaction des composés **[8]Cl** et **[9]Cl** avec le dichlorostannyle (SnCl_2) dans le tétrahydrofurane à température ambiante (Schéma 5). La réaction des composés **[7]Cl**, **[10]Cl** et **[11]Cl** avec SnCl_2 n'a pas aboutie à cause de la faible solubilité des particules solides obtenues dans le mélange réactionnel.

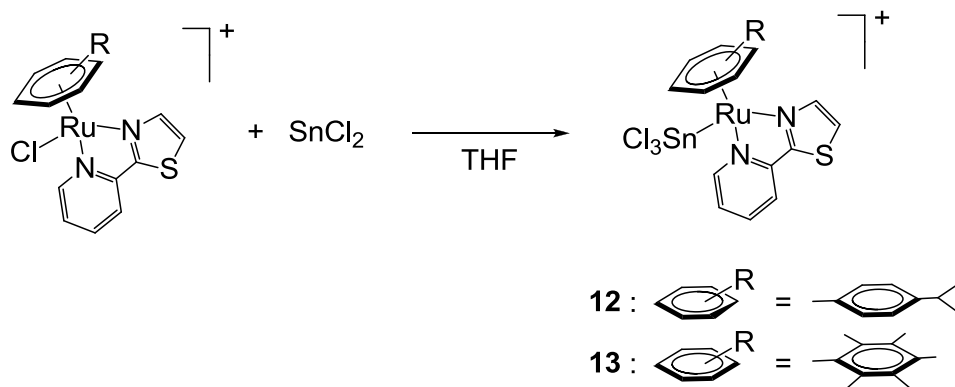


Schéma 5. Synthèse des complexes trichlorostannyle monocationiques **12** et **13**

Les complexes $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{pyTz})(\text{SnCl}_3)]^+$ (**12**) et $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\text{pyTz})(\text{SnCl}_3)]^+$ (**13**), stables à l'air, sont isolés sous la forme de sels de chlorure et sont obtenus sous la forme de solides cristallins de couleur orange ; de plus, ces complexes sont solubles uniquement dans le DMSO. Les spectres RMN ^1H de **12** et **13** présentent les signaux caractéristiques des ligands arènes et des ligands *N,N*-chélatants à deux électrons pyTz, et les spectres RMN ^{119}Sn montrent des déplacements chimiques à $\delta = -364,47$ ppm pour **12** et à $\delta = -265,26$ ppm pour **13**, confirmant que l'entité SnCl_3 est bien coordonnée à l'atome de ruthénium, suite à un mécanisme d'insertion de SnCl_2 dans la liaison métal-halogène [93]. Contrairement aux composés **7** – **11**, les pics moléculaires des complexes **12** et **13** ne sont pas observés sur les spectres de masse, mais les pics correspondants à la perte du fragment SnCl_3 sont observés à des valeurs de $m/z = 433,4$ pour **12** et de $m/z = 461,4$ pour **13**.

Caractérisations radiocristallographiques de **10**, **11** et **13**

Les cristaux des sels d'hexafluorophosphate des complexes $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**10**), $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Ir}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**11**) et $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\text{pyTz})(\text{SnCl}_3)]^+$ (**13**) ont été obtenus par diffusion lente d'éther dans une solution concentrée des sels de chlorure $[\text{10}]\text{Cl}$, $[\text{11}]\text{Cl}$ et $[\text{13}]\text{Cl}$ dans le dichlorométhane en présence de KPF_6 . Les composés $[\text{10}]\text{PF}_6$ et $[\text{11}]\text{PF}_6$ cristallisent dans le groupe d'espace orthorhombique $Pmn2_1$ alors que le composé $[\text{13}]\text{PF}_6$ cristallise dans le groupe d'espace orthorhombique $Pnma$, et les structures cristallines de ces composés ont été élucidées par radiocristallographie.

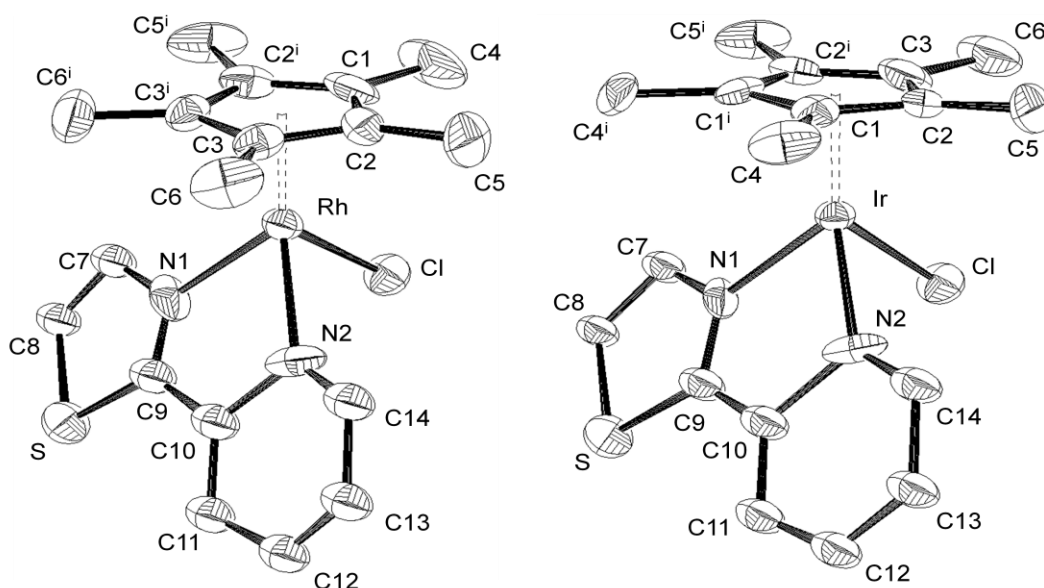


Figure 4. Représentations ORTEP des complexes **10** (gauche) et **11** (droite), les atomes d'hydrogène ainsi que les contre-ions étant omis pour plus de clarté

Les cations $[(C_5Me_5)Rh(pyTz)Cl]^+$ (**10**), $[(C_5Me_5)Ir(pyTz)Cl]^+$ (**11**) et $[(C_6Me_6)Ru(pyTz)(SnCl_3)]^+$ (**13**) possèdent une structure moléculaire dite « piano-stool geometry », le métal étant coordonné au ligand arène ou pentaméthylcyclopentadiényle ainsi qu'à l'atome de chlore et au ligand *N,N*-chélatant 2-(pyridine-2-yl)thiazole à deux électrons, et ce dernier est lié au centre métallique par les atomes d'azotes et non par l'atome de soufre. Les diagrammes ORTEP sont représentés dans la Figure 4 pour les complexes **10** et **11**, et dans la Figure 5 pour le complexe **13**.

La distance entre le métal et le centre du cycle pentaméthylcyclopentadiényle est plus courte dans le complexe **10** (1,773 Å) que dans le complexe **11** (1,784 Å) ; toutefois, ces longueurs sont comparables à celles observées dans les complexes de rhodium et d'iridium possédant un ligand pentaméthylcyclopentadiényle [65]. Les longueurs de liaison M-Cl sont de 2,382(2) Å pour **10** et de 2,385(4) Å pour **11**, ces valeurs sont quasiment identiques à celle observée (2,3984(1) Å) pour le complexe de rhodium cationique poly-pyridyle $[(\eta^5-C_5Me_5)RhCl(4'\text{-phényl-}2,2':6',2''\text{-terpyridine})]^+$ [94].

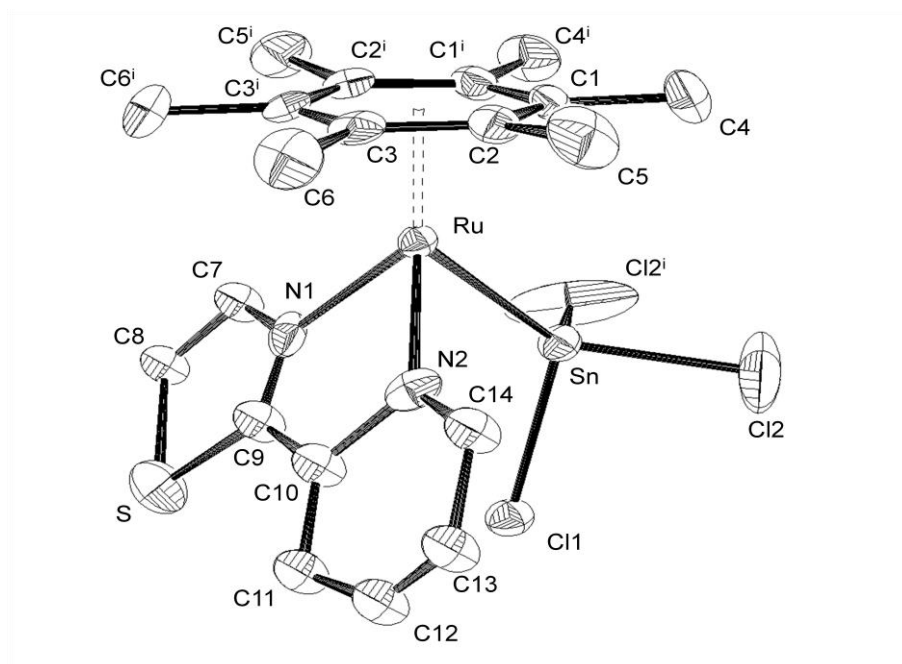


Figure 5. Représentation ORTEP du complexe **13**, les atomes d'hydrogène, la molécule de dichlorométhane ainsi que les contre-ions étant omis pour plus de clarté

En plus du fait de confirmer que l'atome de ruthénium est lié au ligand 2-(pyridine-2-yl)thiazole, et que ce dernier se comporte comme un ligand *N,N*-chélatant à deux électrons, la structure moléculaire du cation $[(C_6Me_6)Ru(pyTz)(SnCl_3)]^+$ (**13**) confirme le fait que l'atome de ruthénium possède un ligand trichlorostannyle ($SnCl_3$). Ce dernier est lié au métal par l'atome d'étain, ce qui confirme qu'un mécanisme d'insertion du dichloro-étain ($SnCl_2$) dans la liaison ruthénium-chlore a bien eu lieu, comme cela a déjà pu être observé dans le passé [95]. La longueur de la liaison ruthénium-étain est de 2,5952(9) Å, et est comparable à celle observée dans d'autres complexes mononucléaires arène-ruthénium trichlorostannyle connus tels que le complexe neutre $[(arène)Ru(PPh_3)(SnCl_3)Cl]$ (arène = C_6H_6 ou $p\text{-}^iPrC_6H_4Me$) ou encore le complexe cationique $[(C_6H_6)Ru(NCPh)_2(SnCl_3)]^+$, ce dernier ayant pour contre-ion le complexe anionique $[(C_6H_6)Ru(SnCl_3)_3]^-$ [93].

Une sélection des longueurs de liaisons ainsi que d'angles observés dans les complexes monocationiques $[(C_5Me_5)Rh(pyTz)Cl]^+$ (**10**), $[(C_5Me_5)Ir(pyTz)Cl]^+$ (**11**) et $[(C_6Me_6)Ru(pyTz)(SnCl_3)]^+$ (**13**) est présentée dans le Tableau 4.

Tableau 4. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles de
[10]PF₆, [11]PF₆ et [13]PF₆ · CH₂Cl₂

	[10]PF ₆	[11]PF ₆	[13]PF ₆
<i>Distances Interatomiques</i>			
M-N1	2,125(5)	2,070(10)	2,108(4)
M-N2	2,125(5)	2,070(10)	2,108(4)
M-Cl	2,382(2)	2,385(4)	
Ru-Sn			2,5952(9)
M-ligand (Arène ou C ₅ Me ₅)	1,773	1,784	1,730
<i>Angles</i>			
N1-M-N2	77,1(3)	78,1(7)	
N1-M-Cl	87,49(15)	85,5(3)	
N2-M-Cl	87,49(15)	85,5(3)	
N1-Ru-N2			75,8(2)
N1-Ru-Sn			84,98(11)
N2-Ru-Sn			84,98(11)

En présence de dichlorométhane, le composé [13]PF₆ cristallise avec une molécule de dichlorométhane par unité asymétrique, ce qui provoque des interactions intermoléculaires C-H...F et C-H...Cl. Les distances C...F ont des valeurs allant de 2,970 à 3,154 Å avec des angles C-H...F allant de 139,3 à 178,8°, et les distances C...Cl ont des valeurs allant de 3,568 à 3,868 Å avec des angles C-H...Cl allant de 131,7 à 175,9°.

Propriétés biologiques des complexes 7 – 13

Les propriétés cytotoxiques des complexes 7 – 13 ont été déterminées sur une lignée cellulaire de l'appareil génital féminin A2780 (carcinome ovarien humain) et sur une variante de cette lignée cellulaire résistante au cisplatine A2780cisR, après une exposition de 72 heures aux composés. La cytotoxicité est exprimée en valeurs IC₅₀ qui correspond à la

concentration micromolaire de l'agent actif nécessaire pour provoquer une mortalité de 50 % des cellules cancéreuses. Plus cette valeur est faible, plus le composé étudié est actif.

La meilleure cytotoxicité a été obtenue pour le composé $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{pyTz})\text{Cl}]\text{Cl}$ **[12]**Cl avec des valeurs d'IC₅₀ de 46,1 µM sur la lignée cellulaire A2780 et de 117,8 µM sur la lignée cellulaire A2780cisR. La cytotoxicité des complexes **7 – 13** est faible (Tableau 5), c'est-à-dire dans le même ordre de grandeur que les composés arène-ruthénium bifonctionnels qui, malgré leur faible activité *in vitro* présentent une bonne activité antimétastatique *in vivo* [73, 96-97]. En effet le complexe de ruthénium(III) NAMI-A est inactif *in vitro* mais il présente une activité antimétastatique sélective, d'où le fait que ce complexe soit actuellement en phase clinique II [98].

Tableau 5. Valeurs des IC₅₀ des complexes **7 – 13**

Compound	IC ₅₀ (µM) A2780	IC ₅₀ (µM) A2780cisR
[7] Cl	>300	>300
[8] Cl	258,3±2,0	214,4±3,3
[9] Cl	182,4±2,6	178,2±2,3
[10] Cl	>300	>300
[11] Cl	>300	>300
[12] Cl	46,1±0,6	117,8±1,7
[13] Cl	161,9±2,3	124,9±4,3

Cependant, en comparaison avec l'activité biologique d'autres complexes organométalliques contenant un ligand *N,N*-chélatant [20, 82], les complexes **7 – 13** sont de façon significative moins cytotoxiques. De plus, le composé le plus actif (**12**) contient un ligand trichlorostannyle, ce qui n'est pas vraiment surprenant étant donné qu'il existe déjà d'autres composés contenant de l'étain qui sont très cytotoxiques [99].

La faible cytotoxicité des complexes **7 – 13** pourrait s'expliquer par le fait que les interactions entre l'ADN et ces derniers soient réduites à cause de l'absence d'un groupe sur le ligand *N,N*-chélatant pouvant s'insérer, ou bien permettant d'avoir une forte liaison hydrogène. Afin de vérifier cette hypothèse, les complexes **7 – 13** ont été incubés avec le plasmide pBR322 pendant 12 heures à 37°C, et la séparation des différents plasmides obtenus a été réalisée par électrophorèse. Ces tests nous ont permis de montrer que la migration et la distribution des deux formes les plus abondantes de plasmide sont influencées par les

complexes **7** – **13**, et ce phénomène est également observé avec le cisplatine. Bien que les complexes **7** – **13** aient la même influence sur le plasmide pBR322 que le cisplatine, ces composés ne pénètrent pas dans le noyau de la cellule ou dans la mitochondrie *in vitro*, ou bien se détachent de l'ADN, ce qui explique pourquoi ces composés n'interagissent pas suffisamment avec l'ADN.

De plus, nous avons étudié les capacités des complexes **7** – **13** à former des adduits avec des protéines. Pour y parvenir, nous avons utilisé une méthode basée sur la spectroscopie de masse, celle-ci s'étant avérée efficace pour analyser les interactions complexe métallique: protéine [100-102]. A partir de procédures connues [103], nous avons étudié par spectroscopie de masse ESI-MS la capacité des complexes **7** – **13** à se lier à la protéine ubiquitine (Ub), et en comparant l'intensité des pics obtenus avec la protéine libre avec ceux obtenus avec les adduits, nous pouvons avoir une indication qualitative du degré de métallation. De plus, l'analyse des pics obtenus nous permet de déterminer la stœchiométrie des adduits ainsi que la nature de la liaison entre la protéine et les fragments métalliques. Chaque complexe métallique a été mis en contact avec l'ubiquitine dans l'eau, avec un ratio molaire métal:protéine 3 pour 1 durant 24 heures à 37 °C. Seuls les composés $[(C_6H_6)Ru(pyTz)Cl]^+$ (**7**), $[(C_6Me_6)Ru(pyTz)Cl]^+$ (**9**) et $[(C_5Me_5)Rh(pyTz)Cl]^+$ (**10**) ont formé un adduit avec la protéine ubiquitine dans ces conditions.

Le spectre de masse obtenu avec le complexe **9** contient un pic à $m/z = 779$ et un pic à $m/z = 857$, ces pics sont caractéristiques de l'ubiquitine et les autres pics observés correspondent aux adduits que le complexe **9** forme avec la protéine (Figure 5).

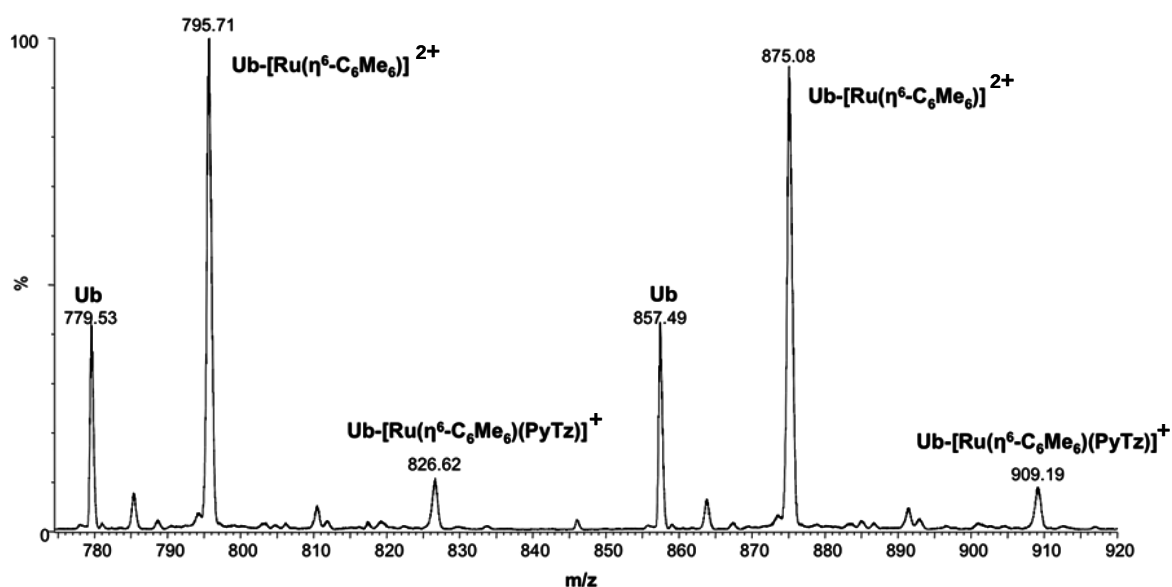


Figure 5. Spectre de masse obtenu avec le complexe **9** (ratio métal-protéine: 3/1)

Le principal adduit observé avec ce complexe correspond à la protéine contenant le fragment $[(C_6Me_6)Ru]^{2+}$, et les pics correspondants sont observés à $m/z = 795$ et à $m/z = 875$. Nous observons également le signal le moins intense à $m/z = 826$ et à $m/z = 909$ représentant le fragment $[(C_6Me_6)Ru(pyTz)]^+ - Ub$, qui est vraisemblablement formé avant que l'adduit ne perde le ligand *N,N*-chélatant 2-(pyridine-2-yl)thiazole.

Conclusion

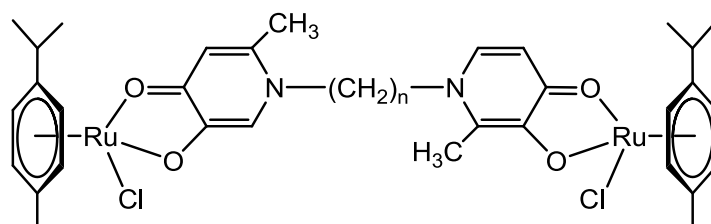
En conclusion, nous avons synthétisé une série de complexes organométalliques monocationiques de ruthénium $[(C_6H_6)Ru(pyTz)Cl]^+$ (**7**), $[(p\text{-}^iPrC_6H_4Me)Ru(pyTz)Cl]^+$ (**8**), $[(C_6Me_6)Ru(pyTz)Cl]^+$ (**9**), de rhodium $[(C_5Me_5)Rh(pyTz)Cl]^+$ (**10**) et d'iridium $[(C_5Me_5)Ir(pyTz)Cl]^+$ (**11**) contenant le ligand *N,N*-chélatant 2-(pyridine-2-yl)thiazole. Nous avons également synthétisé les dérivés trichlorostannyles $[(p\text{-}^iPrC_6H_4Me)Ru(pyTz)(SnCl_3)]^+$ (**12**) et $[(C_6Me_6)Ru(pyTz)(SnCl_3)]^+$ (**13**) à partir des complexes arène-ruthénium **8** et **9**. Les propriétés biologiques de tous ces complexes ont été évaluées ; et tous ces complexes ne sont pas cytotoxiques ou alors présentent une faible cytotoxicité envers les lignées cellulaires A2780 et A2780cisR. De plus, les complexes **7** – **11** interagissent avec l'ADN vraisemblablement par coordination et malgré cela, ces complexes présentent une faible cytotoxicité, ce qui nous permet de déduire qu'ils ne parviennent pas à se fixer sur l'ADN *in vitro* ou que si ils y arrivent, ils sont facilement éliminés par différents mécanismes de réparation de l'ADN [104]. L'utilisation de protéines peut également jouer un rôle biologique avec les complexes arène-ruthénium [105-106], et dans le cas des complexes que nous avons synthétisés, seuls les complexes **7**, **9** et **10** peuvent se lier à la protéine ubiquitine, ce qui nous permet de penser qu'il est possible que les interactions ayant lieu entre ces complexes et des protéines peuvent jouer un rôle dans le mode d'action de ces composés en terme de cytotoxicité.

Chapitre IV

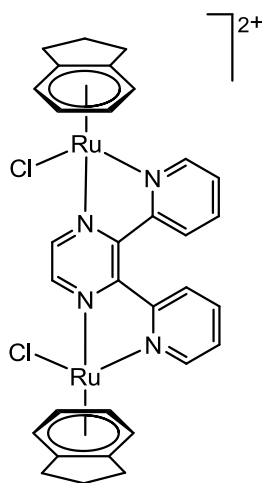
Complexes dinucléaires de ruthénium contenant trois ponts thiophénolato

Généralités

Contrairement aux complexes mononucléaires, les complexes dinucléaires de ruthénium n'ont que très récemment été étudiés pour leurs effets biologiques. En effet, Hartinger *et al.* ont montré que les complexes dinucléaires arène-ruthénium de type $(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{O},\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NC}_6\text{H}_5\text{O}_2-\text{O},\text{O})\text{Ru}(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})$ ($n = 2, 3, 4, 6, 8, 12$), dont les deux centres métalliques sont reliés par un dérivé de type pyridone, présentent une cytotoxicité élevée envers la lignée cellulaire cancéreuse de l'appareil génital féminin A2780 et la lignée cellulaire cancéreuse du colon SW480. De plus, ces études ont montré que la cytotoxicité des complexes $(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{O},\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NC}_6\text{H}_5\text{O}_2-\text{O},\text{O})\text{Ru}(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})$ ($n = 2, 3, 4, 6, 8, 12$) est influencée par la longueur de l'espaceur reliant les deux atomes de ruthénium ; en effet, les études des propriétés biologiques de ces complexes montrent que sur la lignée cellulaire A2780 les complexes présentent un IC_{50} de 25 μM quand $n = 3$, de 30 μM quand $n = 6$ et de 1,5 μM quand $n = 12$, et que sur la lignée cellulaire SW480, les IC_{50} de ces complexes sont de 62 μM quand $n = 3$, de 26 μM quand $n = 6$ et de 0,3 μM quand $n = 12$. De plus, les propriétés cytotoxiques de ces complexes sont d'autant plus intéressantes que ces derniers présentent un caractère lipophile et sont solubles dans l'eau [107-108]. Aux vues de ces résultats, une étude détaillée de la relation structure-activité du complexe $(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{-Ru}(\text{O},\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N}(\text{CH}_2)_{12}\text{NC}_6\text{H}_5\text{O}_2-\text{O},\text{O})\text{Ru}(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})$ a montré que seul le complexe possédant la plus longue chaîne lipophile ($n = 12$) possède une activité très élevée [109].

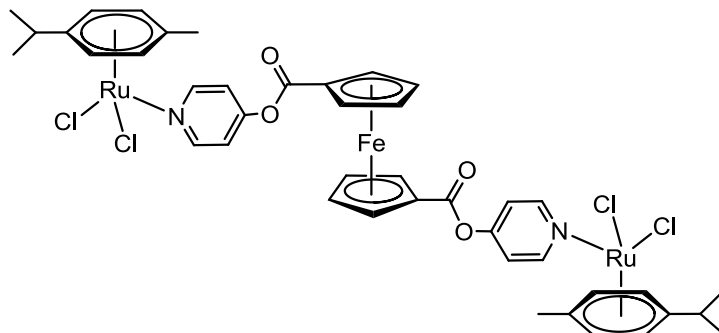


Sadler *et al.* ont rapporté l'étude d'un autre type de complexes dinucléaires de ruthénium qui présente des propriétés biologiques intéressantes. En effet, le potentiel des complexes $[(\text{arène})\text{RuCl}]_2(\text{N},\text{N}:\text{N},\text{N}-\text{dpp})]^{2+}$ (arène = C_9H_{10} , C_6H_6 , $p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me}$, C_6Me_6 et dpp = 2,3-bis(2-pyridyl)pyrazine) a été étudié dans le domaine de la thérapie photodynamique. Contrairement aux dérivés para-cymène $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}]_2(\text{N},\text{N}:\text{N},\text{N}-\text{dpp})]^{2+}$ et hexaméthylbenzène $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}]_2(\text{N},\text{N}:\text{N},\text{N}-\text{dpp})]^{2+}$, les dérivés benzène $[(\text{C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}]_2(\text{N},\text{N}:\text{N},\text{N}-\text{dpp})]^{2+}$ et indane $[(\text{C}_9\text{H}_{10})\text{RuCl}]_2(\text{N},\text{N}:\text{N},\text{N}-\text{dpp})]^{2+}$ perdent leurs ligands arènes lorsque ces derniers sont soumis à une radiation UV, et l'étude du complexe $[(\text{C}_9\text{H}_{10})\text{RuCl}]_2(\text{N},\text{N}:\text{N},\text{N}-\text{dpp})]^{2+}$ a montré que le ligand indane libre est visible par fluorescence et qu'une espèce dinucléaire de ruthénium réactive est alors formée, cette dernière forme alors un adduit avec l'ADN. L'intérêt de ce type de complexes se résume dans le fait qu'il est possible de localiser la présence du complexe grâce à la fluorescence du ligand arène libre et d'exploiter la formation d'un adduit avec l'ADN afin de traiter les cellules cancéreuses [110].



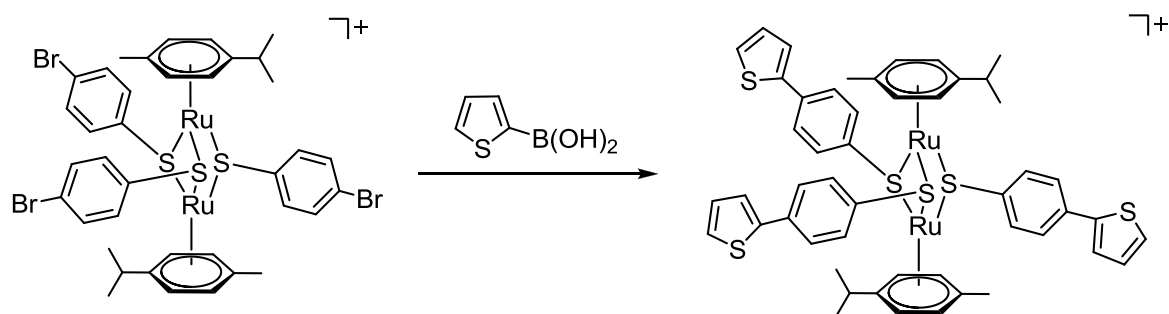
Au sein de notre laboratoire, nous avons également synthétisé les complexes dinucléaires de ruthénium $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{OOC}-\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4-\text{COOC}_5\text{H}_4\text{N})$ et $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{OOC}-\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4-\text{COOC}_5\text{H}_4\text{N})$ contenant une entité ferrocène, qui présentent une activité biologique. En effet, l'étude de la cytotoxicité de ces complexes a été menée sur une lignée cellulaire de l'appareil génital féminin A2780 (carcinome ovarien humain) et sur une variante de cette lignée cellulaire résistante au cisplatine A2780cisR ; les résultats de cette étude ont montré que ces complexes possèdent des propriétés encourageantes avec des IC_{50} de 19,3 μM sur la lignée cellulaire A2780 et de 17 μM sur la

lignée cellulaire A2780cisR lorsque le ligand arène est p - i PrC₆H₄Me et de 14,8 μ M sur la lignée cellulaire A2780 et de 17,7 μ M sur la lignée cellulaire A2780cisR lorsque le ligand arène est C₆Me₆ [72].



Nous avons développé au sein de notre laboratoire la synthèse de complexes dinucléaires de ruthénium du type $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SR})_3]^+$ (arène = C₆H₆, p - i PrC₆H₄Me, C₆Me₆ ; R = p -C₆H₄Me, CH₂CH₂OH, p -C₆H₄OH), ces complexes étant pontés par trois ligands thiols et étant accessibles en faisant réagir les complexes du type $[(\text{arène})\text{RuCl}_2]_2$ avec les thiols correspondants mais leurs propriétés biologiques n'ont pas été étudiées [111]. Le complexe du type $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})_2\text{Ru}_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OH})_3]^+$ peut également former des systèmes dendritiques lorsque le groupement OH de celui-ci réagit avec l'acide (diphénylphosphino)benzoïque pour former le complexe dinucléaire cationique de ruthénium fonctionnalisé avec une phosphine $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})_2\text{Ru}_2(p\text{-SC}_6\text{H}_4\text{O-CO-}o\text{-C}_6\text{H}_4\text{-PPH}_2)_3]^+$, ce dernier s'avère augmenter de façon significative l'activité catalytique de la carbonylation du méthanol lorsque ce complexe est utilisé comme co-catalyseur avec le complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{Cl})]_2$ [112].

Nous avons également synthétisé les complexes $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br})_3]^+$ (arène = C₆H₆, p - i PrC₆H₄Me, 1,2,4,5-C₆H₂Me₄, C₆Me₆) [113], et nous avons montré que le complexe $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})_2\text{Ru}_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br})_3]^+$ peut réagir avec l'acide (2-thiophène)boronique ou l'acide (3-thiophène)boronique par un couplage de Suzuki pour donner les complexes $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})_2\text{Ru}_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_3\text{S})_3]^+$ [114], ou encore avec les acides boroniques Ar-B(OH)₂ (Ar = Ph, 3-biphényl ou 1-naphtyle) pour donner les complexes $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})_2\text{Ru}_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Ar})_3]^+$ [115].



Aux vue de ces résultats, nous avons décidé de synthétiser des complexes du type $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ dont les arènes sont fonctionnalisés par des chaines lipophiles, afin de leur conférer des propriétés physiques proches de celles observées avec des complexes dinucléaires de ruthénium très actifs du point de vue biologique tel que le complexe $(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{O},\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N}(\text{CH}_2)_{12}\text{NC}_6\text{H}_5\text{O}_2-\text{O},\text{O})\text{Ru}(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})$, et d'étudier leurs propriétés biologiques. Pour ce faire, nous avons dû également synthétiser les complexes précurseurs dinucléaires de ruthénium fonctionnalisés ainsi que les précurseurs diéniques fonctionnalisés.

Préparation des précurseurs diéniques 14 - 17

Les produits de départ diéniques 2-(cyclohexa-1,4-diényl)éthanol et 4-(cyclohexa-1,4-diényl)butanol sont obtenus par réduction de Birch des dérivés aromatiques 2-phényléthanol et 4-phényl-1-butanol, respectivement [116-117]. Les composés organiques 2-(cyclohexa-1,4-diényl)éthanol et 4-(cyclohexa-1,4-diényl)butanol réagissent avec l'acide 4-(heptyloxy)benzoïque pour donner les précurseurs diéniques **14** et **15** et avec l'acide 4-(méthoxy)cinnamique pour donner les précurseurs diéniques **16** et **17** (Schéma 7).

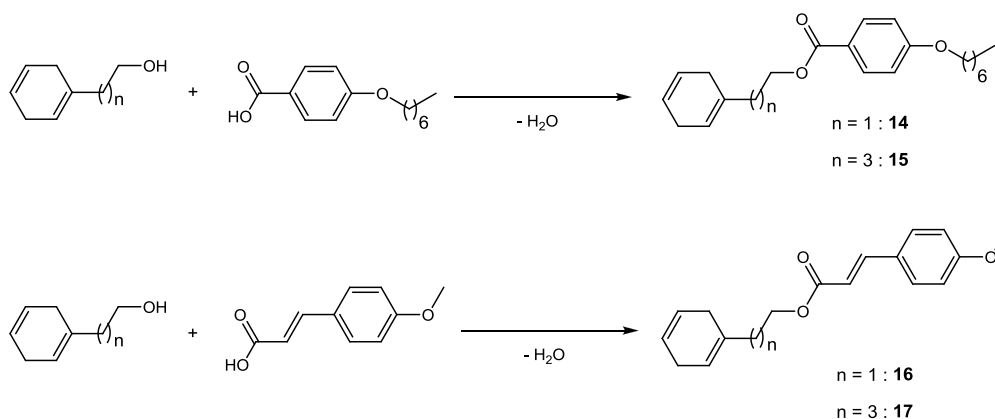


Schéma 7. Synthèse des précurseurs diéniques **14** – **17**

La réaction a lieu dans le dichlorométhane et les agents de couplages utilisés permettant d'effectuer l'estérification sont la 4-(diméthylamino)pyridine, la *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide et la 4-pyrrolidinopyridine. Les nouveaux composés **14** – **17**, solubles dans les solvants chlorés, sont obtenus sous la forme d'une huile incolore, et comme tous les composés diéniques cycliques, le cycle tend à s'aromatiser avec le temps. Sur le spectre RMN ^1H des composés **14** et **15**, nous observons les signaux caractéristiques diéniques avec un singulet à $\delta = 5,55$ ppm et un triplet à $\delta = 5,71$ pour **14**, les deux pics intégrant respectivement pour un proton et pour deux protons, et de façon similaire un singulet à $\delta = 5,46$ ppm et un triplet à $\delta = 5,72$ pour **15**. De plus, les signaux correspondant au cycle aromatique présent dans l'un des réactifs de départ (acide 4-(heptyloxy)benzoïque) se traduisent sous la forme de deux doublets et ont un déplacement chimique à $\delta = 6,89$ et à $\delta = 7,98$ ppm pour **14**, et à $\delta = 6,91$ et à $\delta = 8,00$ ppm pour **15**. Concernant les composés **16** et **17**, sur le spectre RMN ^1H nous observons également les signaux caractéristiques diéniques avec un singulet à $\delta = 5,53$ ppm et un triplet à $\delta = 5,71$ pour **16**, les deux pics intégrant respectivement pour un proton et pour deux protons, et de façon similaire un singulet à $\delta = 5,45$ ppm et un triplet à $\delta = 5,72$ pour **17**. Et les signaux correspondant au cycle aromatique présent dans l'un des réactif de départ (acide 4-(méthoxy)cinnamique) se traduisent également sous la forme de deux doublets et ont un déplacement chimique à $\delta = 6,91$ et à $\delta = 7,47$ ppm pour **16**, et à $\delta = 6,91$ et à $\delta = 7,49$ ppm pour **17**, de plus les signaux correspondant aux protons de configuration *trans* de l'alcène sont observables sous la forme de deux doublets à $\delta = 6,30$ et $7,64$ ppm pour **16** et à $\delta = 6,32$ et $7,65$ ppm pour **17**, et dans les deux cas, ces derniers ont une constante de couplage $^3J_{\text{H-H}}$ de 16 Hz caractéristique des alcènes *trans*. Sur le spectre de masse des composés **14** – **17**, nous observons les pics de $[\text{M}+\text{Na}^+]$ à $m/z = 365,18$ pour **14**, $393,10$ pour **15**, $307,20$ pour **16** et $335,07$ pour **17**, et la composition des ces composés a également été confirmée par analyse élémentaire.

Préparation des complexes **18** - **21**

Les complexes intermédiaires $[(\text{arène})\text{RuCl}_2]_2$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$: **18**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$: **19**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **20**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **21**) sont obtenus par la réaction des précurseurs diéniques respectifs **14**, **15**, **16** et **17** avec $\text{RuCl}_3 \cdot n \text{H}_2\text{O}$ dans un mélange acétone/eau à reflux (Schéma 8).

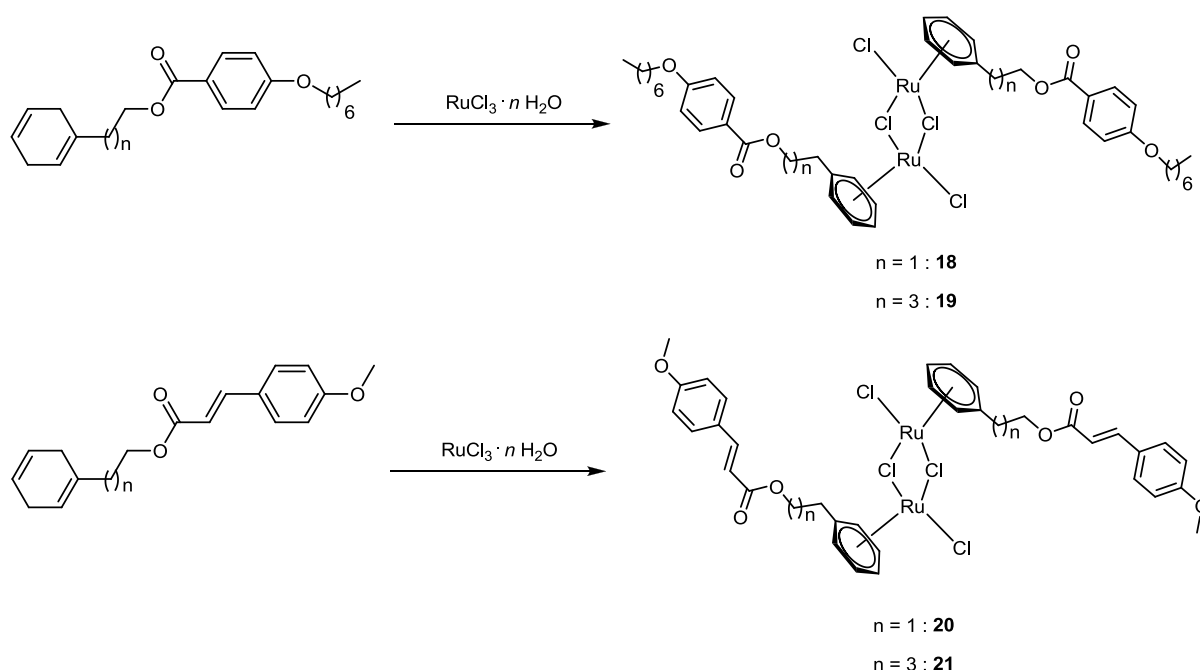


Schéma 8. Synthèse des complexes précurseurs dinucléaires de ruthénium **18 – 21**

Les nouveaux complexes **18 – 21**, stables à l'air, sont obtenus sous la forme de solides cristallins de couleur marron à orange solubles dans le dichlorométhane ainsi que dans le chloroforme. Sur le spectre RMN ^1H des complexes **18 – 21**, nous observons les signaux du ligand arène sous la forme d'un doublet et d'un multiplet à $\delta = 5,50$ et $5,66$ ppm pour **18**, à $\delta = 5,38$ et $5,60$ ppm pour **19**, à $\delta = 5,59$ et $5,77$ ppm pour **20** et à $\delta = 5,39$ et $5,60$ ppm pour **21**. Pour les complexes **18** et **19**, nous observons les deux doublets des protons du cycle aromatique du ligand arène à $\delta = 6,86$ et $7,86$ ppm pour **18** et à $\delta = 6,87$ et $7,92$ ppm pour **19**, et pour les complexes **20** et **21**, ces signaux présentent un déplacement chimique à $\delta = 6,74$ et $7,31$ ppm pour **20** et à $\delta = 6,90$ et $7,48$ ppm pour **21**. De plus, les signaux correspondant aux protons de configuration *trans* de l'alcène présents dans les complexes **20** et **21** sont observables sous la forme de deux doublets à $\delta = 6,10$ et $7,44$ ppm pour **20** et à $\delta = 6,28$ et $7,62$ ppm pour **21**, et ces derniers ont une constante de couplage $^3J_{\text{H-H}}$ de 16 Hz caractéristique des alcènes *trans*. Sur le spectre de masse des complexes $[(\text{arène})\text{RuCl}_2]_2 (\cong \text{M})$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-p-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **18**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-p-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **19**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-p-OCH}_3$: **20**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-p-OCH}_3$: **21**), nous observons le pic correspondant au fragment $[\text{M}-2\text{Cl}^-+\text{Na}^+]$ à respectivement $m/z = 977,20, 1033,20, 861,13$ et $917,07$. L'analyse élémentaire a également confirmée la composition de ces complexes.

Préparation des complexes 22 - 25

Afin de synthétiser les complexes dinucléaires de ruthénium thiophénolato monocationiques fonctionnalisés $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **22**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **23**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **24**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **25**), nous faisons réagir les complexes intermédiaires de ruthénium **18** – **21** avec le thiophénol dans de l'éthanol à reflux (Schéma 9).

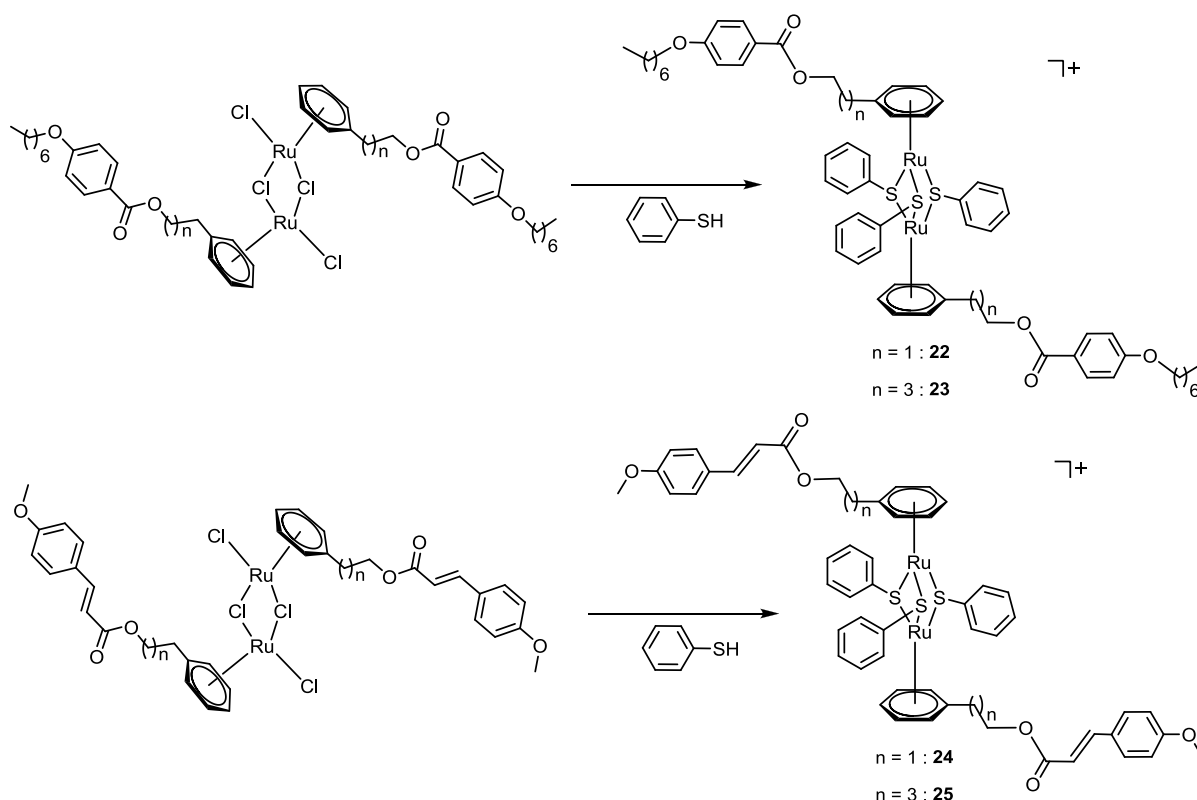


Schéma 9. Synthèse des complexes dinucléaires de ruthénium thiophénolato monocationiques fonctionnalisés **22** – **25**

Les sels de chlorure des complexes **22** – **25**, isolés sous la forme de solides cristallins de couleur orange à rouge, sont stables à l'air et sont solubles dans l'éthanol, le méthanol et dans les solvants chlorés. Dans le spectre RMN ^1H , les signaux correspondant aux trois groupements thiophénolato présents dans chacun des complexes se traduisent par un multiplet à $\delta = 7,37$ ppm et à un doublet à $\delta = 7,88$ ppm pour $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **22**), par un multiplet à $\delta = 7,36$ ppm

et à un doublet à $\delta = 7,92$ ppm pour $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **23**), par un multiplet à $\delta = 7,42$ ppm et à un doublet à $\delta = 7,88$ ppm pour $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **24**), et par un multiplet à $\delta = 7,41$ ppm et à un doublet à $\delta = 7,85$ ppm pour $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **25**). Les signaux correspondant aux protons des cycles aromatiques présents dans les ligands arène fonctionnalisés sont observables à $\delta = 6,86$ et $7,78$ ppm pour **22**, à $\delta = 6,88$ et $7,84$ ppm pour **23**, à $\delta = 6,89$ et $7,42$ ppm pour **24**, et à $\delta = 6,89$ et $7,41$ ppm pour **25**. De plus, pour les complexes **24** et **25**, les signaux correspondant aux protons de configuration *trans* de l'alcène sont observables sous la forme de deux doublets à $\delta = 6,14$ et $7,53$ ppm pour **24** et à $\delta = 6,25$ et $7,60$ ppm pour **25**, et ces derniers ont une constante de couplage $^3J_{\text{H-H}}$ de 16 Hz caractéristique des alcènes *trans*. Les pics moléculaires des cations **22** – **25** sont observables sur les spectres de masse de ces composés avec des valeurs de $m/z = 1211,26$ pour **22**, $1267,32$ pour **23**, $1095,09$ pour **24**, $1151,15$ pour **25** et leur composition a été confirmée par analyse élémentaire.

Préparation des complexes 26 - 29

Sachant que l'activité anticancéreuse des complexes arène-ruthénium est influencée par leurs propriétés lipophiliques et hydrophiliques [19-20, 107-108], nous avons décidé de modifier les ponts thiolato des complexes $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ en introduisant une fonction hydroxyle en position para sur les groupements phényles. Afin d'y parvenir, nous avons fait réagir les complexes précurseurs $[(\text{arène})\text{RuCl}_2]$ avec le *p*-hydroxythiophénol.

Les complexes dinucléaires de ruthénium $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **26**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **27**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **28**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **29**) sont obtenus en faisant réagir le *p*-hydroxythiophénol avec les précurseurs arène-ruthénium correspondant **18** – **21** dans l'éthanol à reflux (Schéma 10).

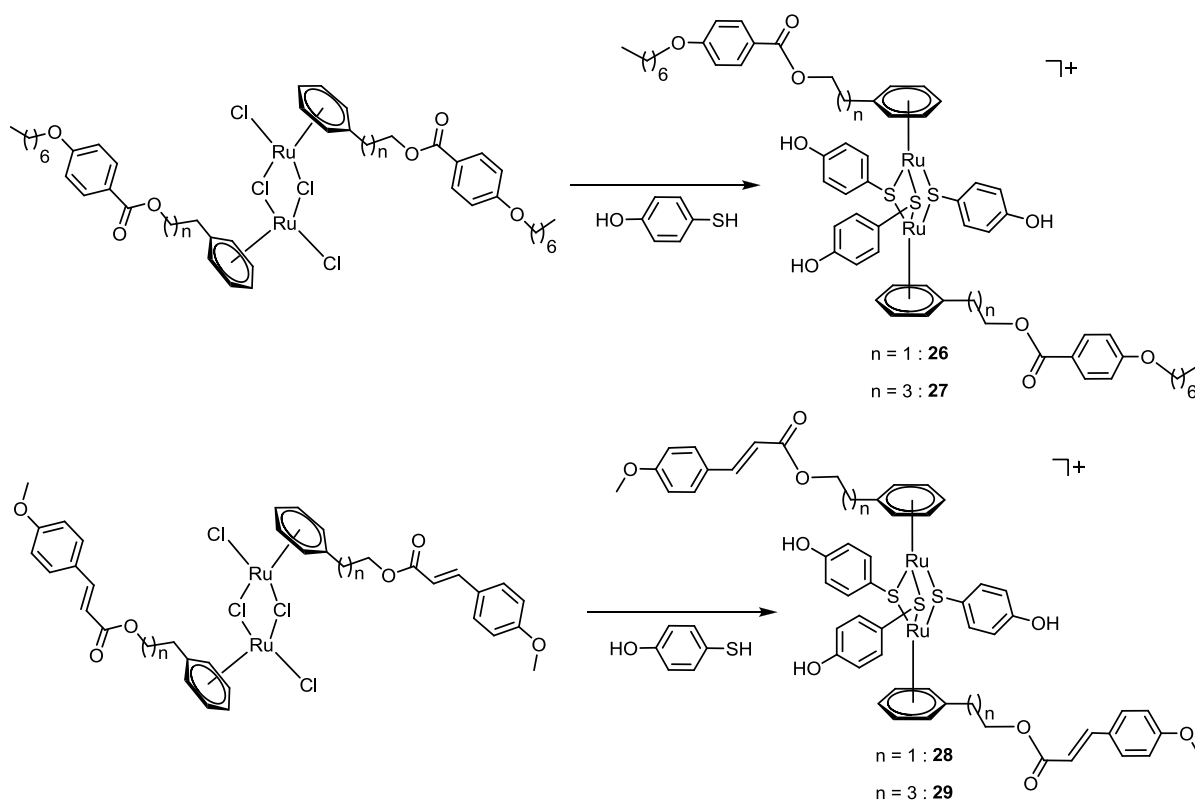


Schéma 10. Synthèse des complexes dinucléaires de ruthénium hydroxythiophénolato monocationiques fonctionnalisés **26 – 29**

Les complexes $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$: **26**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$: **27**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **28**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **29**) sont obtenus sous la forme de solides cristallins de couleur jaune à orange et sont solubles dans le dichlorométhane, le chloroforme et les solvants polaires. Sur le spectre RMN ^1H des complexes **26 – 29**, nous observons les pics des ponts hydroxythiophénolato avec deux doublets à $\delta = 7,01$ et $7,63$ ppm pour **26**, à $\delta = 6,93$ et $7,52$ ppm pour **27**, à $\delta = 6,90$ et $7,62$ ppm pour **28** et à $\delta = 6,82$ et $7,47$ ppm pour **29**. De plus, les signaux correspondant au cycle aromatique présent dans les ligands arènes des complexes **26** et **27** se traduisent sous la forme de deux doublets et ont un déplacement chimique à $\delta = 6,82$ et à $\delta = 7,74$ ppm pour **26**, et à $\delta = 6,83$ et à $\delta = 7,87$ ppm pour **27**. Concernant les composés **28** et **29**, les signaux correspondant au cycle aromatique du ligand arène fonctionnalisé se traduisent également sous la forme de deux doublets et ont un déplacement chimique à $\delta = 6,90$ et à $\delta = 7,42$ ppm pour **28**, et à $\delta = 6,77$ et à $\delta = 7,34$ ppm pour **29** ; de plus les signaux correspondant aux protons de configuration *trans* de l'alcène sont observables sous la forme de deux doublets à

$\delta = 6,13$ et $7,48$ ppm pour **28** et à $\delta = 6,15$ et $7,52$ ppm pour **29**, et dans les deux cas, ces derniers ont une constante de couplage $^3J_{\text{H-H}}$ de 16 Hz caractéristique des alcènes *trans*. Les pics moléculaires sont également visibles sur les spectres de masse des complexes **26** – **29** avec des valeurs de $m/z = 1259,23$ pour **26**, $1315,30$ pour **27**, $1143,09$ pour **28** et $1199,14$ pour **29**. La composition des sels [**26-29**]Cl a été confirmée par analyse élémentaire.

Préparation des complexes **30** - **32**

Afin de comparer, nous avons également synthétisé le nouveau complexe non fonctionnalisé $[(\text{C}_6\text{H}_6)_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (**30**) ainsi que les analogues paracymène [118] et hexaméthylbenzène [119] déjà connus. Les précurseurs $[(\text{arène})\text{RuCl}_2]_2$ (arène = C_6H_6 , *p*- $^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me}$, C_6Me_6) réagissent avec le thiophénol dans l'éthanol technique pour donner les complexes $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = C_6H_6 : **30** (Schéma 11), *p*- $^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me}$: **31**, C_6Me_6 : **32**), isolés sous la forme de sels de chlorure.

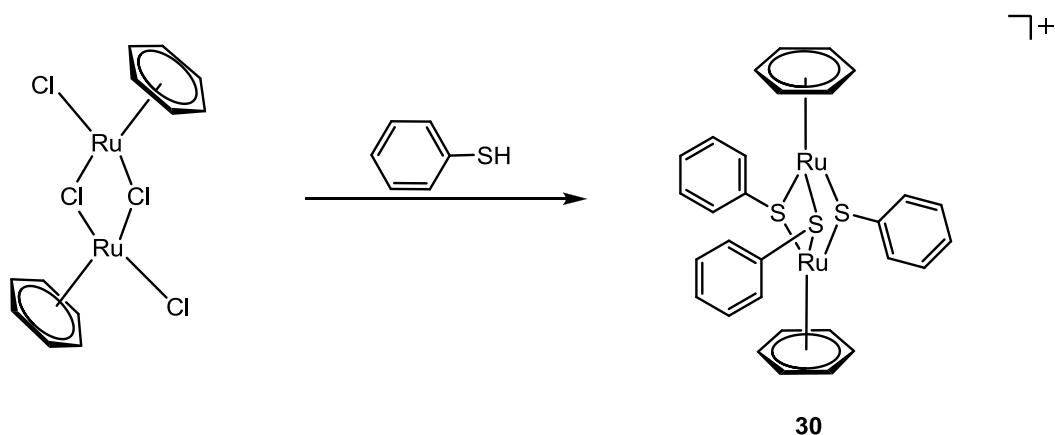


Schéma 11. Synthèse du complexe dinucléaire de ruthénium $[(\text{C}_6\text{H}_6)_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (**30**)

Les sels de chlorures des complexes **30** – **32**, stables à l'air, sont obtenus sous la forme de poudres cristallines jaune à rouge, et sont soluble dans l'eau ainsi que dans les solvants organiques polaires. Sur le spectre RMN ^1H du complexe $[(\text{C}_6\text{H}_6)_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ **30**, nous observons les signaux caractéristiques correspondants aux ligands arènes avec un singulet à $\delta = 5,44$ ppm ainsi que les signaux des trois groupements thiophénolato formant les ponts entre les deux atomes de ruthénium dont les déplacements chimiques correspondent à un multiplet et un doublet à $\delta = 7,37$ et $7,83$ ppm. De plus, le pic moléculaire des cations **30** est observable sur le spectre de masse avec une valeur de $m/z = 686,94$, et sa composition a également été

confirmée par analyse élémentaire. Les caractéristiques RMN des complexes connus **31** et **32** correspondent aux données rapportées dans la littérature [118-119].

Caractérisation radiocristallographique de **30**

Les cristaux du sel d'hexafluorophosphate du complexe $[(C_6H_6)_2Ru_2(SPh)_3]^+$ (**30**) ont été obtenus par diffusion lente d'éther dans une solution concentrée du sel de chlorure [**30**]Cl dans le dichlorométhane en présence de KPF_6 , la structure de [**30**][PF_6] a été élucidée par radiocristallographie. Le sel cristallise dans le groupe d'espace monoclinique $C2/c$. Le fragment Ru_2S_3 du cation **30** présente une structure bipyramidale trigonale, dans laquelle chaque atome de ruthénium possède une géométrie pseudo-octaédrique issue du fait que chaque centre métallique est coordonné aux trois atomes de soufre et au ligand arène, ce dernier occupant trois sites de coordination. Une maille contient deux cations indépendants (molécules A et B) qui possèdent des longueurs de liaison et des angles similaires. Un diagramme ORTEP du cation **30** (molécule A) est représenté dans la Figure 6.

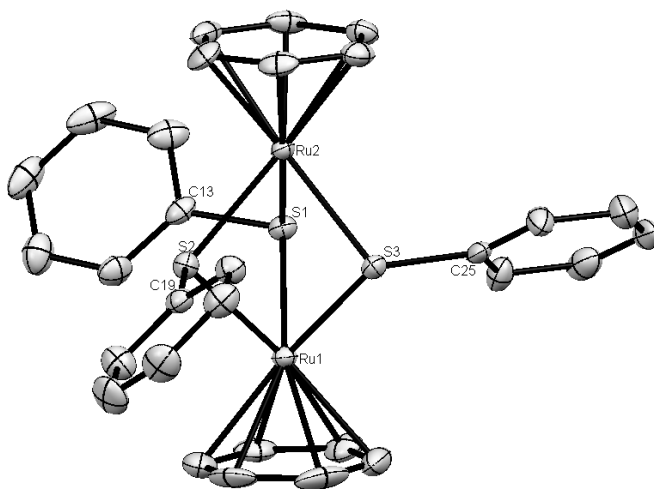


Figure 6. Représentation du complexe **30**, les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté

Les distances Ru-S vont de 2,3764(12) à 2,4239(12) Å et les valeurs des angles Ru-S-Ru sont comprises entre 88,17(4) et 89,67(4)°, ces valeurs sont similaires à celles observées pour

les complexes connus $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (**31**) [118] et $[(\text{C}_6\text{Me}_6)_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (**32**) [119]. Une sélection des longueurs de liaison et des angles est présentée dans le Tableau 6.

Tableau 6. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles de **[30]**PF₆,

	Molécule A	Molécule B
<i>Distances interatomiques</i>		
Ru-S	2,3764(12)	2,3823(13)
	2,3858(12)	2,3828(13)
	2,4014(12)	2,3866(14)
	2,4019(13)	2,3961(13)
	2,4112(12)	2,4043(13)
	2,4239(12)	2,4119(14)
S-C _{ph}	1,793(5)	1,792(5)
	1,795(5)	1,795(5)
	1,798(5)	1,796(6)
Ru-arène	1,704	1,695
	1,705	1,698
<i>Angles</i>		
Ru-S-Ru	88,17(4)	88,58(4)
	88,48(4)	88,67(4)
	89,67(4)	88,96(4)

Conformément à la configuration électronique du complexe **30**, les distances Ru-Ru (3,3576(5) et 3,3481(6) Å) observées sont nettement plus élevées que les longueurs d'une liaison simple métal-métal (2,28 à 2,95 Å) [118]. De plus, les trois groupements phényles ne sont pas coplanaires au plan formé par les trois atomes de soufre.

Propriétés biologiques des complexes 22 – 32

Les propriétés cytotoxiques des complexes $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = C_6H_6 : **30**, p - $^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me}$: **31**, C_6Me_6 : **32**), $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **22**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **23**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **24**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **25**) et $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **26**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **27**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **28**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **29**) ont été déterminées sur une lignée cellulaire de l'appareil génital féminin A2780 (carcinome ovarien humain) et sur une variante de cette lignée cellulaire résistant au cisplatine A2780cisR, après une exposition de 72 heures aux composés. La cytotoxicité est exprimée en valeurs IC_{50} qui correspond à la concentration micromolaire de l'agent actif nécessaire pour provoquer une mortalité de 50 % des cellules cancéreuses. Plus cette valeur est faible, plus le composé étudié est actif.

Le complexe connu $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (**31**) [118] est le plus cytotoxique vis-à-vis de la lignée cellulaire de l'appareil génital féminin A2780 (carcinome ovarien humain) et sur une variante de cette lignée cellulaire résistant au cisplatine A2780cisR avec respectivement des IC_{50} de 0,240 μM et de 0,253 μM . Les complexes $[(\text{C}_6\text{H}_6)_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (**30**) et $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ avec arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ et $\text{R} = (\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$ (**25**) présentent également une cytotoxicité inférieure à 1 μM vis-à-vis des lignées cellulaires A2780 (0,376 μM pour **30**, 0,490 μM pour **25**) et A2780cisR (0,476 μM pour **30**, 0,560 μM pour **25**). Le complexe $[(\text{C}_6\text{Me}_6)_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (**32**) présente une cytotoxicité similaire à celle observée pour les complexes **30**, **31** et **25** vis-à-vis de la lignée cellulaire A2780 avec une IC_{50} de 0,4 μM . En revanche, le complexe connu $[(\text{C}_6\text{Me}_6)_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (**32**) [119] est moins cytotoxique que les complexes **30**, **31** et **25** vis-à-vis de la lignée cellulaire A2780cisR avec une IC_{50} supérieure à 1 μM ($\text{IC}_{50} = 1,2 \mu\text{M}$). Les complexes $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **22**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **23**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **24**) présentent également une cytotoxicité intéressante avec des IC_{50} légèrement supérieures à 1 μM ; en effet, vis-à-vis de la lignée cellulaire A2780, le complexe **22** possède une IC_{50} de 2,2 μM et le complexe **23** une IC_{50} de 4,9 μM , excepté pour le complexe **24** dont l' IC_{50} est de 0,820 μM . En ce qui concerne l'activité des ces complexes sur la lignée cellulaire A2780cisR, le complexe **22** a un IC_{50} de 2,7 μM , le complexe **23** a une IC_{50} de 5,6 μM et la valeur de l' IC_{50} pour le complexe **24** est de 1,36 μM (Tableau 7).

Tableau 7. Valeurs des IC₅₀ des complexes **22** – **32**

Composés	IC ₅₀ (μM) A2780	IC ₅₀ (μM) A2780cisR
[22]Cl	2,2	2,7
[23]Cl	4,9	5,6
[24]Cl	0,820	1,36
[25]Cl	0,490	0,560
[26]Cl	127,8	132,4
[27]Cl	130,2	126,4
[28]Cl	113,2	104,2
[29]Cl	13,6	27,2
[30]Cl	0,376	0,476
[31]Cl	0,240	0,253
[32]Cl	0,4	1,2

Les complexes [(arène)₂Ru₂(S-*p*-C₆H₄-OH)₃]⁺ (arène = C₆H₅R avec R = (CH₂)₂-O-C(O)-C₆H₄-*p*-O(CH₂)₆CH₃ : **26**, (CH₂)₄-O-C(O)-C₆H₄-*p*-O(CH₂)₆CH₃ : **27**, (CH₂)₂-O-C(O)-CH=CH-C₆H₄-*p*-OCH₃ : **28**, (CH₂)₄-O-C(O)-CH=CH-C₆H₄-*p*-OCH₃ : **29**) contenant un groupement OH présentent des propriétés biologiques beaucoup moins intéressantes que les complexes du type [(arène)₂Ru₂(SPh)₃]⁺. En effet, le complexe [(arène)₂Ru₂(S-*p*-C₆H₄-OH)₃]⁺ (arène = C₆H₅R avec R = (CH₂)₄-O-C(O)-CH=CH-C₆H₄-*p*-OCH₃ (**29**) est le plus cytotoxique des complexes contenant trois ponts hydroxythiophénolato avec des IC₅₀ de 13,6 μM sur la lignée cellulaire A2780 et de 27,2 μM sur la lignée cellulaire A2780cisR. Quant au complexe [(arène)₂Ru₂(S-*p*-C₆H₄-OH)₃]⁺ (arène = C₆H₅R avec R = (CH₂)₂-O-C(O)-CH=CH-C₆H₄-*p*-OCH₃) (**28**), sa cytotoxicité est de 113,2 μM envers la lignée cellulaire A2780 et de 104,2 μM envers la lignée cellulaire A2780cisR, et les deux complexes les moins cytotoxiques sont les complexes [(arène)₂Ru₂(S-*p*-C₆H₄-OH)₃]⁺ (arène = C₆H₅R avec R = (CH₂)₂-O-C(O)-C₆H₄-*p*-O(CH₂)₆CH₃ : **26**, (CH₂)₄-O-C(O)-C₆H₄-*p*-O(CH₂)₆CH₃ : **27**) avec des IC₅₀ envers la lignée cellulaire A2780 de 127,8 μM pour **26** et de 130,2 pour **27**, et de 132,4 μM pour **26** et de 126,4 pour **27** envers la lignée cellulaire A2780cisR.

Afin de vérifier que ce type de complexes est stable dans le milieu biologique dans lequel les mesures de cytotoxicité sont réalisées, nous avons effectué un suivi RMN ¹H à 37 °C des signaux du complexe [(*p*-¹PrC₆H₄Me)₂Ru₂(S-*p*-C₆H₄-Me)₃]⁺ dans différents milieux.

Les mesures ont été effectuées toutes les heures pendant 12 heures dans trois conditions différentes : DMSO-d₆, D₂O/DMSO-d₆ (95:5), et dans le DMSO-d₆ en présence de deux gouttes du milieu biologique RPMI 1640 contenant 10% de sérum foetal de veau et des antibiotiques (pénicilline et streptomycine). Dans tous les cas, nous n'avons observé aucune modification des signaux sur le spectre RMN ¹H du complexe [(*p*-ⁱPrC₆H₄Me)₂Ru₂(S-*p*-C₆H₄-Me)₃]⁺ pendant 12 heures (Figure 7), ce qui nous permet de conclure que ce type de complexe est stable dans les conditions biologiques dans lesquelles sont effectuées les mesures de cytotoxicité.

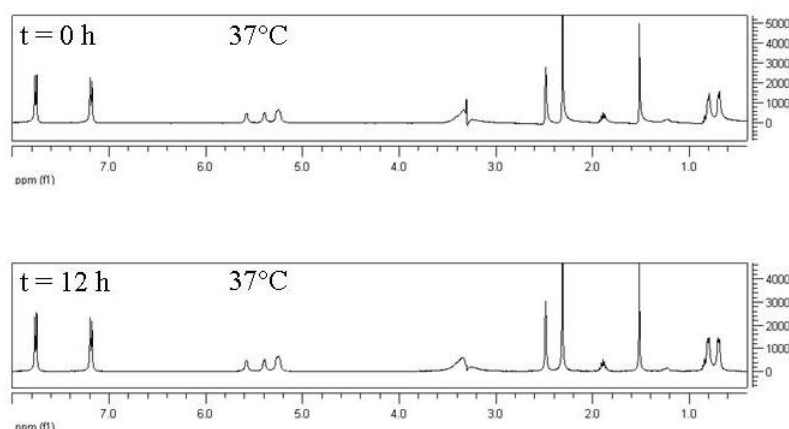


Figure 7. Spectre RMN ¹H du complexe [(*p*-ⁱPrC₆H₄Me)₂Ru₂(S-*p*-C₆H₄-Me)₃]⁺ dans le DMSO-d₆ en présence de deux gouttes du milieu biologique

Préparation du complexe 33

Dans la perspective d'étudier les propriétés biologiques de complexes dinucléaires de ruthénium dont les ponts thiophénolato contenus dans une molécule sont différents, et d'introduire un fragment biologiquement actif sur un ou plusieurs ponts hydroxythiophénolato, nous avons synthétisé le complexe dinucléaire de ruthénium **33**. Ce dernier contient deux ponts thiophénolato et un pont hydroxythiophénolato possédant une fonction OH en para qui peut être modifiée par estérification. La cytotoxicité du complexe **33** n'a pas encore été évaluée.

Le complexe dinucléaire de ruthénium [(*p*-ⁱPrC₆H₄Me)RuCl₂]₂ réagit avec un équivalent d'hydroxythiophénol et deux équivalents de thiophénol dans l'éthanol technique pour donner le complexe [(*p*-ⁱPrC₆H₄Me)₂Ru₂(SPh)₂(S-*p*-C₆H₄-OH)]⁺ (**33**) (Schéma 12). Toutefois, le rendement de la réaction est peu élevé (29 %) car à la fois la sélectivité de la réaction avec une compétition de deux thiols différents est considérablement réduite, et la perte de produits

est occasionnée par les nombreuses chromatographies sur plaque effectuées afin d'isoler le complexe.

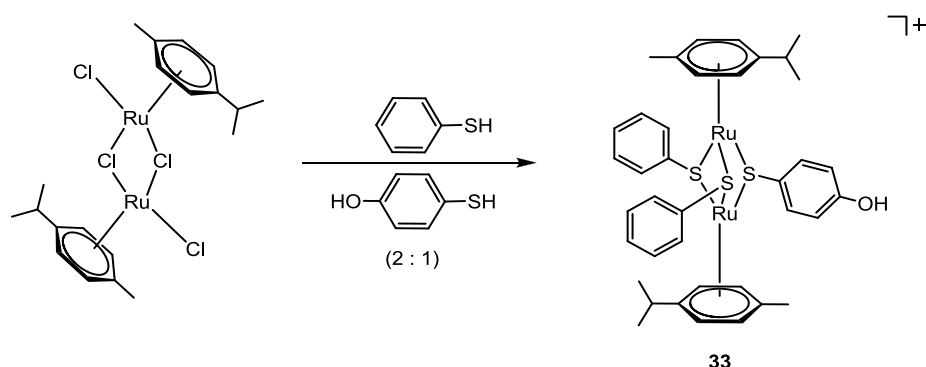
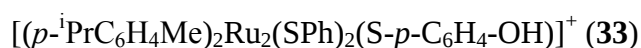


Schéma 12. Synthèse du complexe dinucléaire de ruthénium



Le complexe **33** est isolé sous la forme de sel de chlorure. Il est obtenu sous la forme d'une poudre cristalline rouge, qui est stable à l'air et soluble dans les solvants chlorés ainsi que dans les solvants organiques polaires. Sur le spectre RMN ^1H du complexe $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH})]^+$ (**33**), nous observons les signaux caractéristiques correspondants aux ligands paracymène avec un doublet à $\delta = 0,86$ ppm, un singulet à $\delta = 1,61$ ppm, un septuplet à $\delta = 1,94$ ppm et quatre doublets à $\delta = 5,02, 5,06, 5,19$ et $5,23$ ppm. Les signaux du groupement hydroxythiophénolato ont des déplacements chimiques qui correspondent à deux doublets à $\delta = 7,17$ et $7,67$ ppm, et les deux groupements thiophénolato résonnent à $\delta = 7,39$ et $7,90$ ppm sous la forme de deux multiplets. Le pic moléculaire du cation **33** est observable sur le spectre de masse avec une valeur de $m/z = 815,07$, et sa composition a également été confirmée par analyse élémentaire.

Caractérisation radiocristallographique du complexe **33**

Les cristaux des sels d'hexafluorophosphate du complexe $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH})]^+$ (**33**) ont été obtenus par diffusion lente d'éther dans une solution concentrée du sel de chlorure $[\text{33}]\text{Cl}$ dans le dichlorométhane en présence de KPF_6 . Le composé $[\text{33}]\text{PF}_6$ cristallise dans le groupe d'espace monoclinique $P2_1/m$, et la structure cristalline de ce composé a été élucidée par radiocristallographie. Comme pour le complexe

analogue $[(C_6H_6)_2Ru_2(SPh)_3]^+$ (**30**), la structure du cation **33** montre que le fragment Ru_2S_3 présente une structure bipyramidale trigonale, dans laquelle chaque atome de ruthénium possède une géométrie pseudo-octaédrique due au fait que chaque centre métallique est coordonné aux trois atomes de soufre et au ligand arène, ce dernier occupant trois sites de coordination (Figure 7).

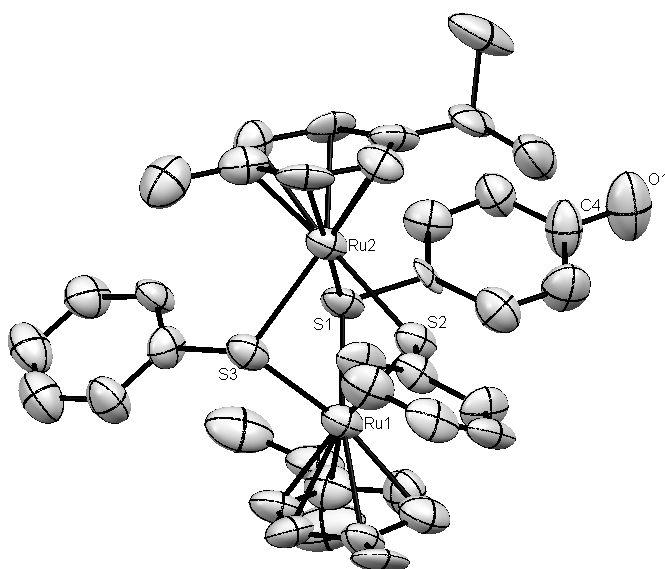


Figure 7. Représentation ORTEP du complexe **33**, les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté

Les distances Ru-S vont de 2,387(5) à 2,410(5) Å et les valeurs des angles Ru-S-Ru sont comprises entre 87,97(16) et 88,18(16)°, ces valeurs sont similaires à celles observées pour le complexe $[(p\text{-}^iPrC_6H_4Me)_2Ru_2(SPh)_3]^+$ (**30**) ainsi que pour les complexes connus $[(p\text{-}^iPrC_6H_4Me)_2Ru_2(SPh)_3]^+$ (**31**) [118] et $[(C_6Me_6)_2Ru_2(SPh)_3]^+$ (**32**) [119]. Une sélection des longueurs de liaison et des angles est présentée dans le Tableau 8.

Tableau 8. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles de $[33]PF_6$

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons (°)	
Ru1-S1	2,387(4)	S1-Ru1-S2	88,18(16)
Ru1-S2	2,410(5)	S2-Ru1-S3	87,97(16)
Ru1-S3	2,397(6)	S1-Ru1-S3	88,16(18)
Ru2-S1	2,400(5)		
Ru2-S2	2,387(5)		
Ru2-S3	2,391(5)		
C4-O1	1,340(2)		

De plus, la longueur de la liaison C-O reliant le phényle au groupement hydroxyle en position para de ce dernier est de 1,340(2) Å, cette valeur est du même ordre de grandeur que la longueur de liaison caractéristique d'une liaison simple C-O (1,43 Å).

Conclusion

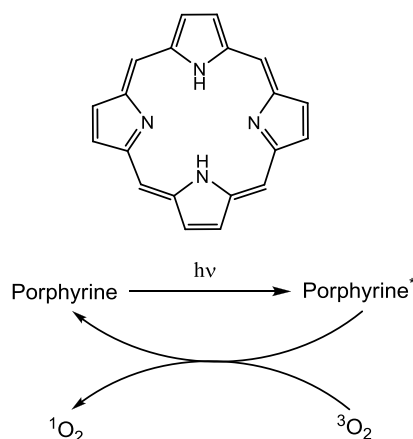
En conclusion, nous avons synthétisé trois séries de complexes organométalliques monocationiques de ruthénium contenant trois ponts thiophénolato : la première série représente les complexes du type $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = C_6H_6 : **30**, p - $^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me}$: **31**, C_6Me_6 : **32**) contenant des ponts thiophénolato et des ligands arènes non fonctionnalisés. La deuxième série représente les complexes $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **22**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **23**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **24**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **25**), contenant des ponts thiophénolato et des ligands arènes fonctionnalisés. La troisième série représente les complexes $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **26**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **27**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **28**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **29**) qui possèdent les mêmes ligands arènes fonctionnalisés, mais les ponts thiophénolato diffèrent par la présence d'un groupement hydroxyle en position para des phényles. En premier lieu, l'étude biologique de ces complexes a clairement montré que l'introduction d'un substituant hydroxo en position para des groupements phényles des ponts thiophénolato réduit l'activité biologique d'un facteur 100 environ. Ensuite, les résultats nous ont également permis de mettre en évidence le fait que l'introduction de chaînes lipophiles sur les ligands arènes n'augmente pas la cytotoxicité des complexes mais provoque une légère diminution de l'activité biologique.

Chapitre V

Complexes dinucléaires de ruthénium à ponts carboxylato et ligands porphyrines terminaux

Généralités

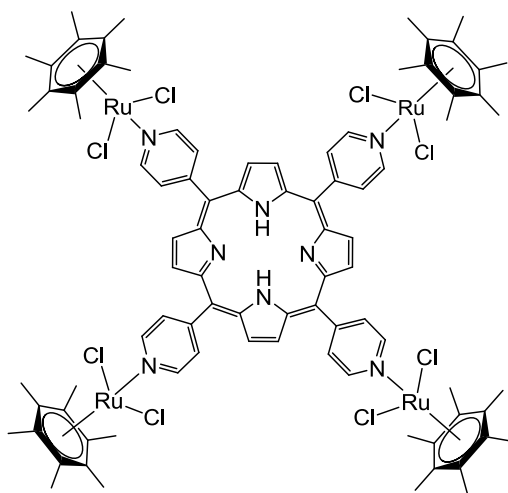
La thérapie photodynamique est une méthode récente de traitement des cancers qui consiste à utiliser un agent photosensibilisant. La base de la photochimiothérapie des cancers réside dans le phénomène de photoactivation combiné à l'accumulation préférentielle des photosensibilisateurs dans les tissus tumoraux. L'agent photosensibilisant est d'abord administré au patient, puis activé de façon sélective par irradiation lumineuse à des longueurs d'ondes déterminées. L'excitation du photosensibilisateur par de la lumière conduit à la formation d'oxygène singulet et d'espèces réactives d'oxygène qui entraînent la mort des cellules tumorales par apoptose ou nécrose.



L'avantage de ce type de traitement vient du fait que les tissus sains environnants ne subissent aucun dommage lorsqu'ils sont irradiés. Les agents photosensibilisants sont principalement des dérivés de la porphyrine car ces molécules présentent l'avantage de s'accumuler facilement sur les cellules cancéreuses [120]. Ces dérivés de la porphyrine sont couplés à un grand nombre de biomolécules (lipoprotéines de basse densité, immunoglobulines, hormones, glucides, vitamines) afin d'augmenter la pénétration cellulaire et l'efficacité de la thérapie. Récemment, des résultats encourageants ont été obtenus avec des

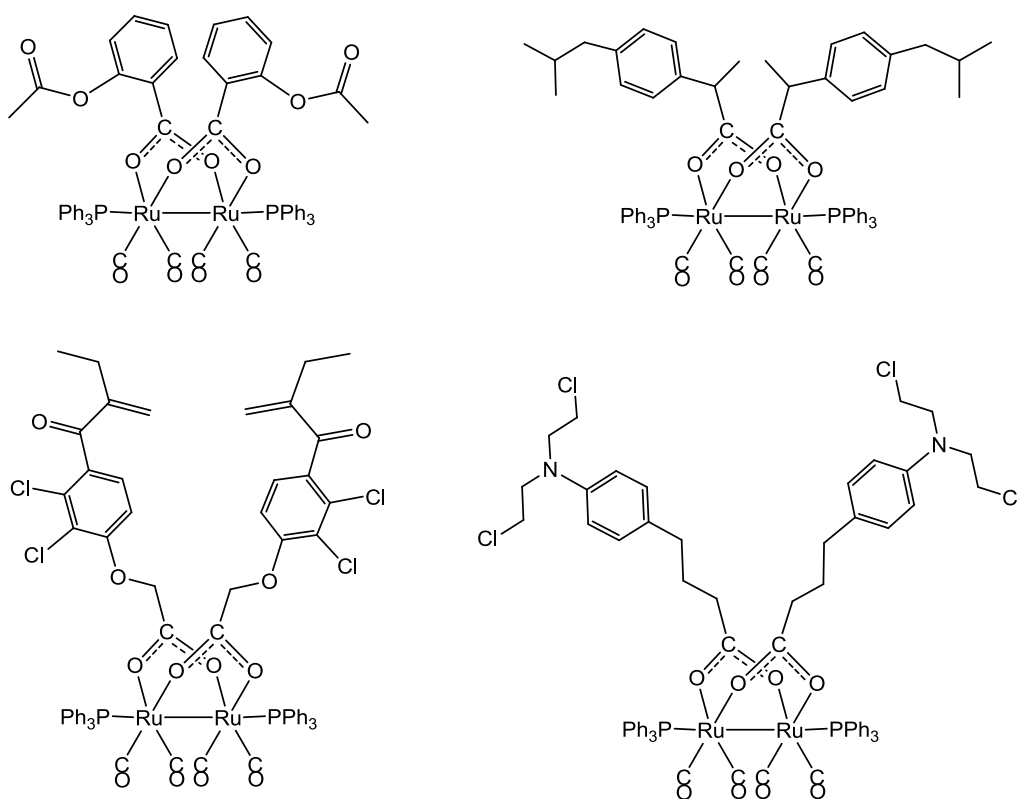
complexes d'hématoporphyrine qui ont été coordonnés au platine afin de combiner la cytotoxicité du platine avec l'action photodynamique de la porphyrine [121-124].

Au sein de notre groupe, Therrien *et al.* ont développé une nouvelle voie de thérapie photodynamique qui consiste à associer l'activité cytotoxique des complexes arène-ruthénium avec les propriétés photodynamiques des dérivés de la porphyrine. En effet, les complexes tétranucléaires arène-ruthénium $[(\text{arène})_4\text{Ru}_4(\text{tpp})\text{Cl}_8]$ (arène = C_6H_6 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{Me}$, $p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me}$, C_6Me_6 , $1,4\text{-C}_6\text{H}_4(\text{COOEt})_2$; tpp = 5,10,15,20-tétra(4-pyridyl)porphyrine) qui ont été obtenus se comportent comme des agents chimiothérapeutiques photosensibles car en absence de lumière, les complexes ne présentent pas d'activité cytotoxique vis-à-vis des cellules de mélanome, et cette activité peut être activée lorsque les complexes sont soumis à une faible irradiation laser à 652 nm [125].

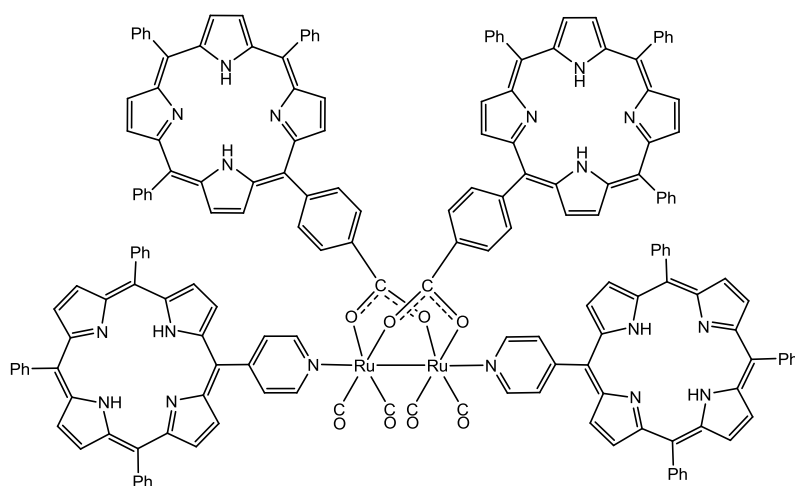


Bien que les propriétés biologiques d'un grand nombre de complexes organométalliques aient été menées, l'utilisation de complexes carbonylés a très longtemps été évitée, ceci est notamment dû à la forte toxicité du monoxyde de carbone, du nickel tétracarbonyle ou encore du fer pentacarbonyle. L'intérêt pour les complexes carbonylés s'est accru à partir du moment où des études ont montré que par un phénomène d'oxydation d'hèmes par l'enzyme hème oxygénase, du monoxyde de carbone est formé dans les cellules des mammifères, et que celui-ci joue un rôle dans le traitement contre les inflammations et l'allègement des troubles cardiovasculaires [126]. Plusieurs dérivés métal-carbonyle sont actuellement étudiés afin d'évaluer leurs propriétés biologiques [126-127]. Des complexes de rhénium et de technétium carbonylés sont également utilisés comme agents radiopharmaceutiques dans le traitement de cancers [128]. Ces découvertes ont permis aux complexes de ruthénium

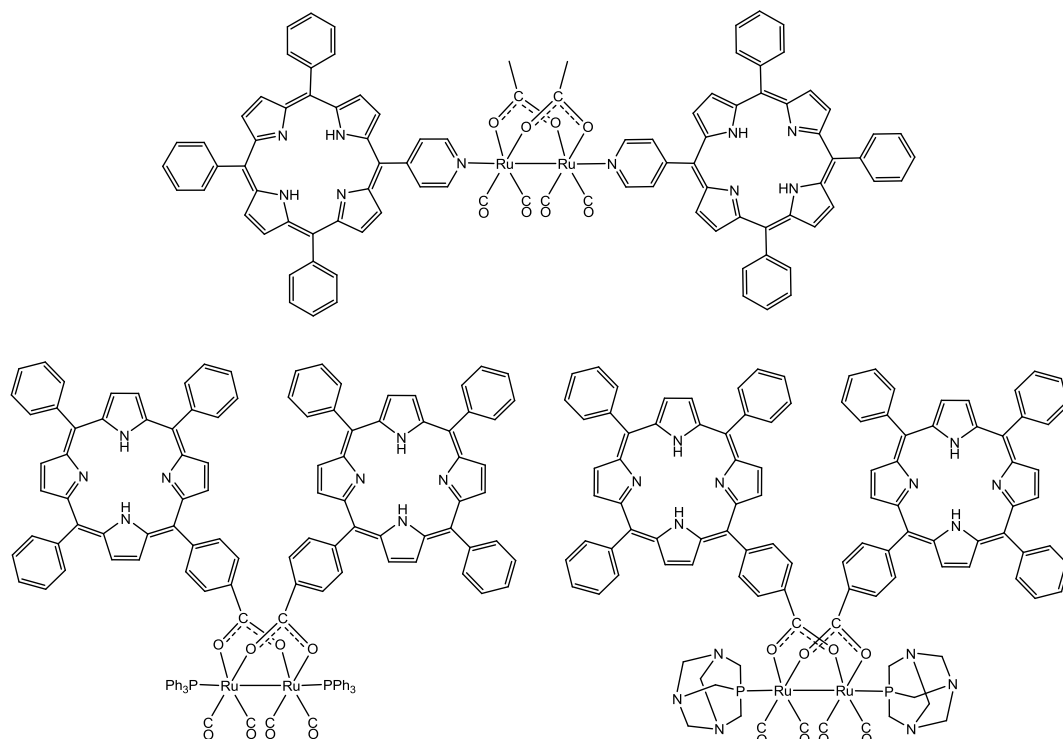
carbonylés de connaître un développement croissant de l'étude de leurs propriétés anticancéreuses, notamment avec des clusters de ruthénium carbonylés [129-132]. Parmi les complexes de ruthénium carbonylés, des complexes dinucléaires de ruthénium de type « sawhorse » contenant des ponts carboxylato ont été développés à partir d'acide possédant déjà une activité biologique tel que l'acide acétyle salicylique (Aspirine®) [133], l'acide α -méthyl-4-(isobutyl)-phénylacétique (Ibuprofène®) [133], l'acide éthacrynique [134] ou encore l'acide 4-[bis(2-chloréthyl)amino]bezènebutanoïque [134]. Toutefois, ces complexes ne sont pas cytotoxiques vis-à-vis de la lignée ovarienne humaine A2780, ceci est probablement dû à la faible solubilité que ces complexes présentent dans l'eau.



L'étude des propriétés anticancéreuses des complexes dinucléaires de ruthénium de type « sawhorse » à ponts carboxylato présente également un intérêt pour la thérapie photodynamique car des composés photosensibles comme la porphyrine peuvent également être utilisés comme ligand. Le complexe de type « sawhorse » substitué par deux ligands porphyrines sur les ponts carboxylato ainsi que sur les positions axiales $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOCR})\text{R}_2$ ($\text{R} = 5\text{-(4-pyridyl)-10,15,20-triphenyl,21,23H-porphyrine}$) a été synthétisé. Néanmoins, ce complexe possède une solubilité trop faible pour obtenir des résultats concernant son activité cytotoxique en thérapie photodynamique [135].



Le complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOCMe})\text{L}_2$ avec $\text{L} = 5\text{-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23H-porphyrine}$ dont les ligands porphyrines se trouvent sur les positions axiales, et les complexes $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOCR}')\text{L}'_2$ avec $\text{R}' = 5\text{-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23H-porphyrine}$ et $\text{L}' = \text{triphénylphosphine}$ ou $1,3,5\text{-triaza-7-phosphatricyclo[3.3.1.1]décane}$ dont les ligands porphyrines se trouvent sur les ponts carboxylato ont été rapportés dans la littérature. A des concentrations supérieures à $100\text{ }\mu\text{M}$, l'étude des propriétés biologiques sur un certain nombre de lignées cellulaires humaines de ces complexes a montrée que lorsque ces derniers ne sont pas irradiés, ils ne possèdent pas de propriétés cytotoxiques [135].



Des études ont également mis en évidence le fait que ces complexes se fixent uniquement sur la lignée cellulaire humaine HeLa du col de l'utérus et sur la lignée cellulaire ovarienne humaine. De plus, une étude de la fluorescence a révélé que ces complexes se fixent dans le cytoplasme et les organelles des cellules A2780, HeLa et Ovar mais pas dans le noyau. Les résultats obtenus concernant l'étude des propriétés photodynamiques sont en corrélation avec les études de fluorescence de ces complexes car ces derniers possèdent des propriétés cytotoxiques en thérapie photodynamique uniquement sur les lignées cellulaires cancéreuses humaines du col de l'utérus HeLa et ovarienne A2780. Les complexes $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOCMe})\text{L}_2$ ($\text{L} = 5\text{-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23H-porphyrine}$) et $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOCR})\text{L}'_2$ ($\text{L}' = 5\text{-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23H-porphyrine}$ et $\text{R} = \text{triphénylphosphine}$ ou $1,3,5\text{-triaz-7-phosphatricyclo[3.3.1.1]décane}$) sont actifs à une concentration faible ($2,5 \mu\text{M}$) avec une faible quantité de lumière ($1,5 < \text{LD}_{50} < 6,5 \text{ J/cm}^2$), d'où l'intérêt d'explorer le potentiel des complexes de ce type en thérapie photodynamique [135].

Les complexes dinucléaires de ruthénium de type « sawhorse » à ponts carboxylato possèdent deux ligands à trois électrons qui constituent les ponts carboxylato et deux ligands à deux électrons en position axiale, ce qui rend possible le fait de synthétiser une grande variété de ce type de complexes. A la vue des résultats déjà obtenus avec ce type de complexes dans le domaine de la thérapie photodynamique, nous avons décidé de synthétiser et d'étudier les propriétés biologiques des complexes dinucléaires carbonylés de ruthénium de type « sawhorse » dont les ponts carboxylato sont substitués avec des groupements phényle, phénol ou ferrocénique dans un premier temps. En second lieu, nous avons synthétisé et étudié les propriétés en thérapie photodynamique de complexes du même type dont les ponts carboxylato sont substitués par des acides gras.

Préparation des complexes 34 - 36

Nous avons synthétisé une première série de complexes de type « sawhorse » contenant le ligand $5\text{-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23H-porphyrine}$ en position axiale et les ligands ferrocène, phényle et phénol en position équatoriale. La réaction du complexe $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ avec l'acide benzoïque, l'acide 4-hydroxyphénylacétique et l'acide ferrocénique dans le THF à reflux conduit aux complexes intermédiaires $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOCR})_2(\text{THF})_2$. Ces complexes possèdent deux molécules de THF labiles en position axiales qui peuvent être facilement substituées par des ligands à deux électrons $5\text{-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23H-}$

porphyrine pour donner les complexes de type « sawhorse » $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOCR})_2\text{L}_2$ avec $\text{L} =$ 5-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23*H*-porphyrine et $\text{R} = -\text{C}_6\text{H}_5$: **34**, $-\text{CH}_2\text{-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$: **35** et $-\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5$: **36** (Schéma 13).

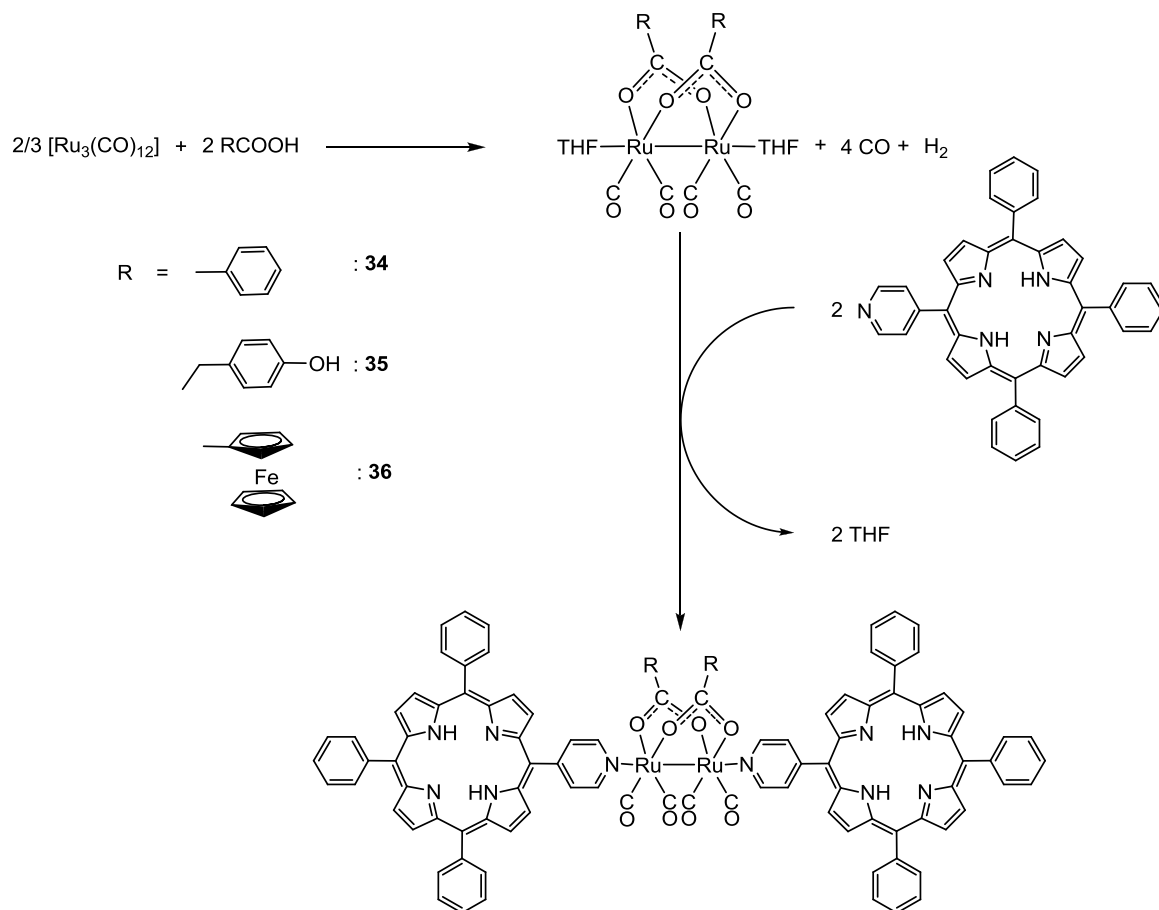


Schéma 13. Synthèse des complexes de type « sawhorse » **34 – 36**

Les complexes **34 – 36** ont été isolés sous la forme de poudres cristallines violettes et présentent une faible solubilité dans les solvants chlorés. Sur le spectre RMN ^1H , nous observons les signaux caractéristiques des ligands axiaux porphyrines avec deux doublets qui correspondent aux protons du fragment NC_5H_4 coordonné au ruthénium avec des déplacements chimiques à $\delta = 9,47$ et $8,54$ ppm pour **34**, $\delta = 9,40$ et $8,94$ ppm pour **35** et $\delta = 9,43$ et $8,52$ ppm pour **36**. Les signaux correspondants aux protons des fragments NC_4H_2 qui forment le squelette de la porphyrine présentent des signaux à $\delta = 9,11$ et $8,93$ ppm pour **34**, $\delta = 8,92$ et $8,88$ ppm pour **35** et $\delta = 9,06$ et $8,93$ ppm pour **36**. En ce qui concerne les protons des cycles aromatiques présents sur le ligand porphyrine, leurs déplacements chimiques se traduisent sous la forme de deux multiplets avec des résonances à $\delta = 8,30 - 8,26$ et $7,85 - 7,82$ ppm pour $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC}-\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{L}_2$ avec $\text{L} =$ 5-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23*H*-porphyrine

(**34**), $\delta = 8,26 - 8,21$ et $7,83 - 7,77$ ppm pour $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC-CH}_2\text{-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH})_2\text{L}_2$ (**35**) et $\delta = 8,30 - 8,26$ et $7,87 - 7,81$ ppm pour $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2\text{L}_2$ (**36**). Sur le spectre RMN ^1H , nous pouvons également observer les singulets correspondants aux protons NH des ligands porphyrines à $\delta = -2,76$ ppm pour les complexes **34** et **36** et à $\delta = -2,79$ ppm pour le complexe **35**. Concernant les ligands situés sur les positions équatoriales, les protons des ligands phényles du complexe **34** résonnent sous la forme d'un multiplet à $\delta = 7,50 - 7,43$ ppm. Le complexe **35** présente les signaux attendus pour le ligand phénylacétate avec deux doublets à $\delta = 7,02$ et à $\delta = 6,57$ ppm correspondants aux protons du cycle aromatique, alors que le signal des protons correspondant aux CH_2 résonne à $\delta = 3,62$ ppm sous la forme d'un singulet. Enfin, les signaux correspondants au groupement ferrocène du complexe **36** sont observables sous la forme d'un doublet à $\delta = 4,33$ ppm et d'un triplet à $\delta = 4,92$ ppm pour les protons du cycle cyclopentadiényle lié au pont carboxylato, et sous la forme d'un singulet à $\delta = 4,27$ ppm pour les protons du deuxième cycle cyclopentadiényle.

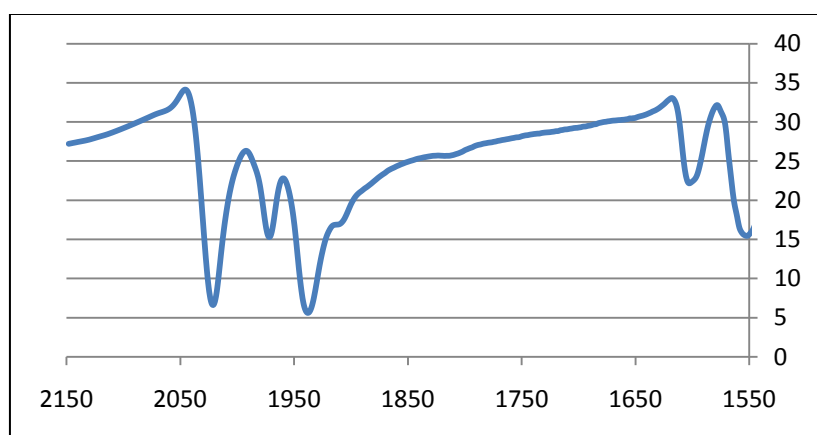


Figure 8. Allure d'un spectre infra-rouge contenant la signature caractéristique de l'unité chevalet $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$

Tableau 9. Bandes d'absorption infra-rouge des ligands carbonyles terminaux (CO) et des ponts carboxylato (OCO) pour les complexes **34 – 36**

Composés	34	35	36
$\nu_{(\text{CO})}$	vs : 2026,18	vs : 2026,30	vs : 2026,12
	m : 1976,90	m : 1976,75	m : 1976,77
	vs : 1941,93	vs : 1942,01	vs : 1941,53
$\nu_{(\text{OCO})}$	s : 1548,55	s : 1547,63	s : 1555,54
	m : 1440,36	m : 1439,77	m : 1439,83
$\nu_{(\text{CN})}$	s : 1598,47	s : 1598,26	s : 1598,43

Les complexes porphyro-diruthénium **34** – **36** présentent en spectroscopie infra-rouge la signature caractéristique de l'unité chevalet $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ (Figure 8) avec trois bandes d'absorption à environ 2000 cm^{-1} dans la région $\nu_{(\text{CO})}$ dont le rapport d'intensité est « fort/moyen/fort ». En ce qui concerne les deux ponts carboxylato, nous observons une seule bande d'absorption $\nu_{(\text{OCO})}$ entre 1500 et 1600 cm^{-1} (Tableau 9). La composition des complexes **34** – **36** a également été confirmée par analyse élémentaire.

Préparation des complexes **37** – **39**

Au sein de notre groupe, nous avons synthétisé les complexes de type « sawhorse » $[\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOCR})_2\{\text{NC}_5\text{H}_4(\text{OOC}-p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-C}_n\text{H}_{2n+1})\}]$ ($\text{R} = \text{H}$, $n = 10$; $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $n = 6, 10, 12, 14, 16$; $\text{R} = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, $n = 10$; $\text{R} = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$, $n = 6, 10, 16$) [136] ainsi que les complexes $[\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOCR})_2\text{L}_2]$ où R contient les dendrimères poly(arylester) fonctionnalisés avec des groupements cyanobiphényles de première, deuxième ou troisième génération et $\text{L} =$ triphénylphosphine, pyridine ou 4-picoline [137]. L'étude de ces complexes a permis de mettre en évidence que le fait de substituer des complexes organométalliques de type « sawhorse » avec des composés mésomorphes confère aux complexes fonctionnalisés un caractère liquide-cristallin. Sachant que la nature des substituants utilisés influe sur les propriétés physiques de ce type de complexe, nous avons décidé de synthétiser et d'étudier les propriétés photodynamiques de complexes du type « sawhorse » dont les ponts carboxylato sont substitués par des acides possédant des longues chaînes aliphatiques.

Les complexes de type « sawhorse » $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOCR}')_2\text{L}_2$ avec $\text{L} = 5\text{-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23H-porphyrine}$ et $\text{R}' = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-(CH}_2\text{)}_{17}\text{-CH}_3$: **37**, $-(\text{CH}_2)_{16}\text{-CH}_3$: **38** et $-(\text{CH}_2)_7\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH}_3$: **39** sont obtenus dans les mêmes conditions que les complexes **34** – **36**. Le complexe $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ réagit avec les acides correspondants dans le THF à reflux pour donner les complexes intermédiaires $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOCR}')_2(\text{THF})_2$. Ensuite, les deux molécules de THF labiles en position axiales sont substituées par les ligands à deux électrons 5-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23H-porphyrine pour donner les complexes de type « sawhorse » souhaités (Schéma 14).

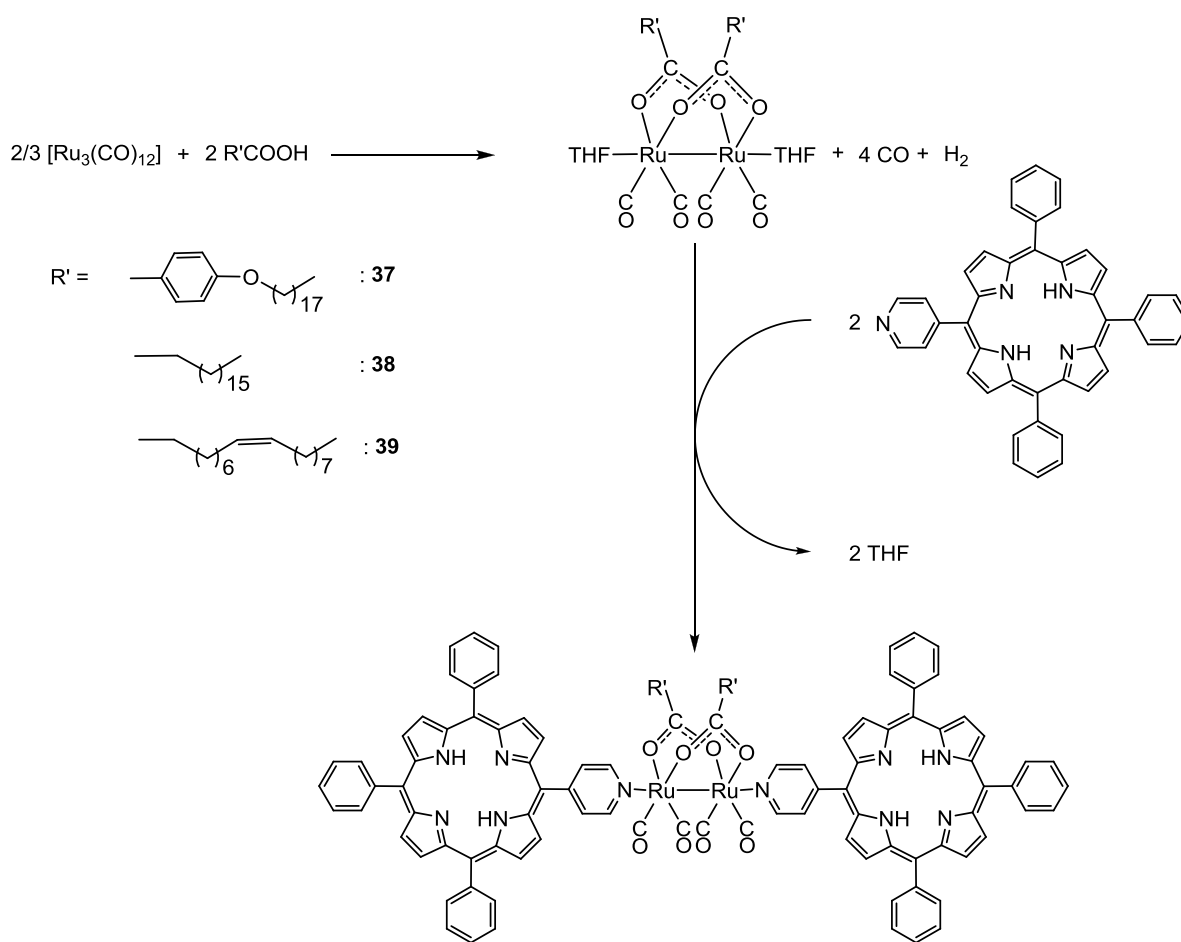


Schéma 14. Synthèse des complexes de type « sawhorse » **37** – **39**

Les complexes **37** – **39** ont été également isolés sous la forme de poudres cristallines violettes et présentent une faible solubilité dans les solvants chlorés. Par analogie avec les complexes **34** – **36**, nous observons sur le spectre RMN ^1H les signaux caractéristiques des ligands axiaux porphyrines avec deux doublets qui correspondent aux protons du fragment NC_5H_4 coordonné au ruthénium avec des déplacements chimiques à $\delta = 9,45$ et $8,51$ ppm pour $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC}-p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O}-(\text{CH}_2)_{17}\text{-CH}_3)_2\text{L}_2$ avec $\text{L} = 5\text{-(4-pyridyl)-10,15,20-triphenyl-21,23H-porphyrine}$ (**37**), $\delta = 9,26$ et $8,40$ ppm pour $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC}-(\text{CH}_2)_{16}\text{-CH}_3)_2\text{L}_2$ (**38**) et $\delta = 9,25$ et $8,39$ ppm pour $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC}-(\text{CH}_2)_7\text{-CH=CH}-(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3)_2\text{L}_2$ (**39**). En ce qui concerne les signaux des protons des fragments NC_4H_2 du ligand porphyrine, les signaux sont observés à $\delta = 9,06$ et $8,93$ ppm pour **37**, $\delta = 9,01$ et $8,92$ ppm pour **38** et $\delta = 9,01$ et $8,92$ ppm pour **39**. Les protons des cycles aromatiques présents sur le ligand porphyrine possèdent des déplacements chimiques sous la forme de deux multiplets à des résonances de $\delta = 8,30$ – $8,26$ et $7,85$ – $7,82$ ppm pour **37**, $\delta = 8,28$ – $8,25$ et $7,86$ – $7,80$ ppm pour **38** et $\delta = 8,28$ – $8,25$ et $7,86$ – $7,81$ ppm pour **39**. Sur le spectre RMN ^1H , nous observons également les

singulets correspondants aux protons NH des ligands porphyrines à $\delta = -2,77$ ppm pour le complexe **37**, à $\delta = -2,78$ ppm pour le complexe **38** et à $\delta = -2,79$ ppm pour le complexe **39**. Concernant les ligands situés sur les positions équatoriales, les protons des ligands phényles du complexe **37** résonnent sous la forme de deux doublets à $\delta = 8,18$ et $6,89$ ppm, et les autres protons des complexes **37 – 39** possèdent des déplacements chimiques caractéristiques des protons des chaînes aliphatiques.

Tableau 10. Bandes d'absorption infra-rouge des ligands carbonyles terminaux (CO) et des ponts carboxylato (OCO) pour les complexes **37 – 39**

Composés	37	38	39
$\nu_{(\text{CO})}$	vs : 2025,23	vs : 2025,14	vs : 2025,34
	m : 1977,82	m : 1977,93	m : 1977,85
	vs : 1940,63	vs : 1940,76	vs : 1940,69
$\nu_{(\text{OCO})}$	s : 1555.71	s : 1552.05	s : 1554.12
	m : 1438.68	m : 1439.75	m : 1441.47
$\nu_{(\text{CN})}$	s : 1594,58	s : 1594,67	s : 1594,23

Les complexes porphyrino-diruthénium **37 – 39** présentent également en spectroscopie infra-rouge la signature caractéristique de l'unité chevalet $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ avec trois bandes d'absorption à environ 2000 cm^{-1} dans la région $\nu_{(\text{CO})}$ dont le rapport d'intensité est « fort/moyen/fort ». Concernant les deux ponts carboxylato, nous observons une seule bande d'absorption $\nu_{(\text{OCO})}$ entre 1500 et 1600 cm^{-1} (Tableau 10). La composition des complexes **37 – 39** a également été confirmée par analyse élémentaire.

Propriétés biologiques des complexes **34 – 39**

Les tests biologiques ont été réalisés sur deux lignées cellulaires de l'appareil génital féminin A2780 (carcinome ovarien humain) et HeLa (cancer de l'utérus), ainsi que sur deux lignées de cellules somatiques A549 (cancer du poumon) et Me300 (mélanomes). Toutefois, l'inconvénient majeur quant à l'utilisation des complexes **34 – 39** à des fins biologiques réside dans leur faible solubilité dans l'eau. Les résultats obtenus mettent en évidence le fait que de manière générale, les complexes de type « sawhorse » que nous avons synthétisés présentent une faible cytotoxicité lorsque ces derniers ne sont pas irradiés, et le complexe **36** dont les ponts carboxylato sont substitués par des ferrocènes est le plus cytotoxique. Le fait que ces complexes soient peu cytotoxiques avant irradiation représente un point positif afin

d'obtenir une sélectivité en thérapie photodynamique. Les valeurs des IC₅₀ de ces complexes sont condensées dans le Tableau 11.

Tableau 11. Valeurs des IC₅₀ des complexes **34** – **39** avant irradiation

Composés	IC ₅₀ (μM) Hela (24 h)	IC ₅₀ (μM) Hela (48 h)	IC ₅₀ (μM) A549 (24 h)	IC ₅₀ (μM) A549 (48 h)	IC ₅₀ (μM) A2780 (48 h)	IC ₅₀ (μM) Me300 (48 h)
34	>100	>100	>100	>100	>100	>100
35	100	60	>100	>100	70	80
36	50	35	>100	75	35	30
37	>100	>100	>100	>100	>100	>100
38	>100	>100	>100	>100	100	80
39	>100	>100	>100	>100	>100	75

Toutefois, l'étude des complexes **34** – **39** en thérapie photodynamique n'a pas pu être effectuée car ces complexes possèdent une solubilité très faible dans le milieu de culture, ce qui explique l'absence d'évaluation de la cytotoxicité des complexes après irradiation.

Conclusion

Dans le but d'ouvrir de nouvelles perspectives dans le domaine de la thérapie photodynamique, nous avons synthétisés les complexes dinucléaires de type « sawhorse » Ru₂(CO)₄(OOCR)₂L₂ avec L = 5-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23*H*-porphyrine et R = -C₆H₅ : **34**, -CH₂-*p*-C₆H₄-OH : **35** et -C₅H₄FeC₅H₅ : **36**, et Ru₂(CO)₄(OOCR')₂L₂ avec R' = -C₆H₄-*p*-O-(CH₂)₁₇-CH₃ : **37**, -(CH₂)₁₆-CH₃ : **38** et -(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃ : **39**. L'étude des propriétés biologiques de ces complexes a montré que ces complexes possèdent une faible cytotoxicité vis-à-vis des lignées cellulaires de l'appareil génital féminin A2780 (carcinome ovarien humain) et HeLa (cancer de l'utérus), ainsi que sur deux autres lignées de cellules somatiques A549 (cancer du poumon) et Me300 (mélanomes) avant irradiation. Le complexe Ru₂(CO)₄(OOC-C₅H₄FeC₅H₅)₂L₂ (**36**) présente des propriétés cytotoxiques plus importantes que les autres complexes avant irradiation, ce qui présente un inconvénient pour la sélectivité du traitement photodynamique, le but de ce traitement étant d'obtenir des complexes qui possèdent une cytotoxicité faible avant la phase d'irradiation qui après irradiation, vont être « activés » par l'énergie lumineuse fournie afin de jouer un rôle d'agents

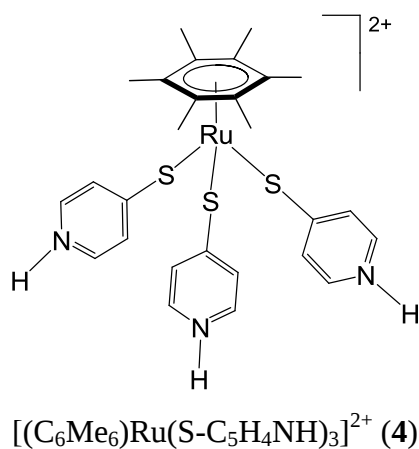
anticancéreux sélectifs. Toutefois, la faible solubilité de ces complexes dans le milieu de culture présente un obstacle majeur du point de vue pratique dans l'utilisation de ces complexes en thérapie photodynamique. Nous en avons donc conclu que notre axe de recherche doit s'orienter sur la synthèse de complexes de type « sawhorse » qui possèdent une solubilité satisfaisante dans des solvants tels que le DMSO et l'eau, pour pouvoir ensuite étudier leur potentiel cytotoxique dans le domaine de la thérapie photodynamique.

Chapitre VI

Conclusion générale

Ce travail de thèse s'inscrit dans le domaine de la chimie bioorganométallique et a eu pour but de synthétiser des complexes mono- et dinucléaires contenant des ligands thiolato et porphyriniques pour ensuite évaluer le potentiel *in vitro* de ces complexes comme agents anticancéreux. L'application biologique des complexes dinucléaires de ruthénium contenant des ligands porphyriniques relève de la thérapie photodynamique, car la porphyrine est un agent photosensibilisant.

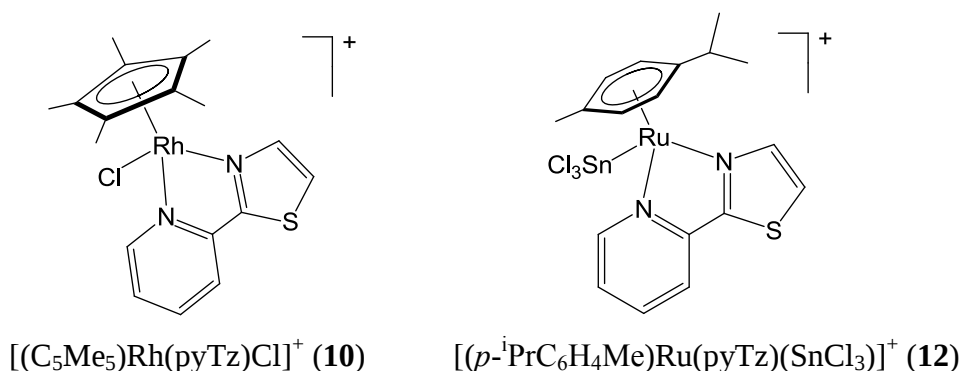
Dans un premier temps, nous avons synthétisé les complexes dicationiques mononucléaires de ruthénium à ligands thiolatopyridines $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{S-C}_5\text{H}_4\text{NH})_3]^{2+}$ (arène = C_6H_6 : **1**, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Me}$: **2**, $p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me}$: **3**, C_6Me_6 : **4**). Le but premier de cette réaction était d'obtenir des complexes du type $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{NC}_5\text{H}_4\text{-SH})_3]^{2+}$ dans lesquels les ligands sont liés à l'atome de ruthénium par l'atome d'azote mais, contrairement aux attentes, les complexes obtenus **1** – **4** contiennent des ligands liés à l'atome de ruthénium par l'atome de soufre. Toutefois, les complexes **1** – **4** sont dicationiques et non anioniques car, bien que les trois ligands 4-thiolatopyridinium soient des ligands à un électron, chaque entité pyridinium possède une charge positive. La structure moléculaire de type « piano-stool » des complexes **1** – **4** a été confirmée par une étude radiocristallographique du sel $[\textbf{4}][\text{PF}_6]_2$.



L'étude des propriétés électrochimiques des complexes **1** – **4** par voltamétrie cyclique a montré que plus le ligand arène est substitué par des groupements alkyles, plus les potentiels

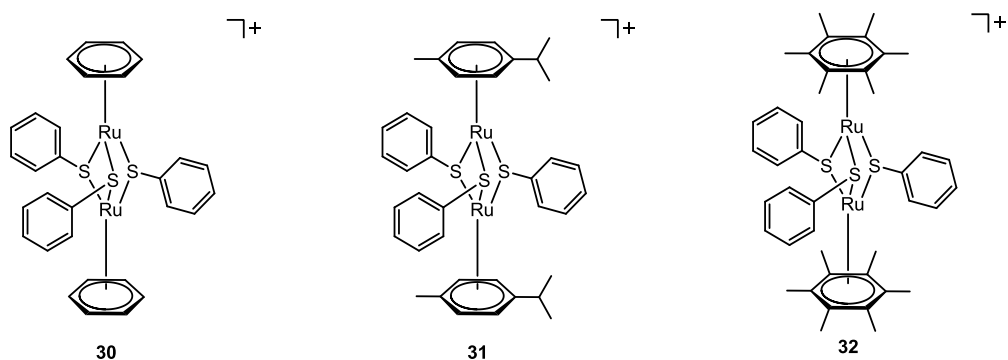
redox diminuent de façon linéaire. Ce phénomène s'explique par le fait que plus le ligand arène présente un caractère électrodonneur, plus les électrons qu'il possède sont faciles à arracher. L'étude des propriétés biologiques *in vitro* des complexes **1** – **4**, réalisée sur la lignée cellulaire de l'appareil génital féminin A2780 (carcinome ovarien humain), a montré que ces complexes possèdent une faible activité cytotoxique avec des IC₅₀ allant de 294 µM pour le complexe le moins actif à 74 µM pour le complexe le plus actif [(C₆Me₆)Ru(S-C₅H₄NH)₃]²⁺ (**4**). L'étude des propriétés biologiques des complexes **1** – **4** a été facilitée par le fait que ces derniers soient solubles dans l'eau. Dans le but d'exploiter l'avantage que procure le caractère hydrosoluble de ce type de complexes dans le domaine de la chimie bioorganique, nous avons également synthétisé les complexes analogues (C₆Me₆)Ru(η²-SC₅H₄N)(η¹-SC₅H₄N) (**5**) et (C₆Me₆)Ru(η²-SC₉H₆N)(η¹-SC₉H₆N) (**6**) en utilisant comme ligands la 2-pyridinethiol pour **5** et la 2-quinolinethiol pour **6**. Malgré le fait que les réactions permettant d'obtenir les complexes **1** – **4** et **5** – **6** se fassent dans les mêmes conditions, les complexes **5** et **6** sont neutres contrairement aux complexes **1** – **4** qui sont dicationiques. Les propriétés électrochimiques ainsi que les propriétés biologiques des complexes **5** et **6** n'ont pas pu être étudiées à cause de leur faible solubilité dans l'eau.

Dans un deuxième temps, nous avons synthétisé la série de complexes organométalliques monocationiques de ruthénium [(C₆H₆)Ru(pyTz)Cl]⁺ (**7**), [(*p*-ⁱPrC₆H₄Me)Ru(pyTz)Cl]⁺ (**8**), [(C₆Me₆)Ru(pyTz)Cl]⁺ (**9**), ainsi que les complexes isoélectroniques de rhodium [(C₅Me₅)Rh(pyTz)Cl]⁺ (**10**) et d'iridium [(C₅Me₅)Ir(pyTz)Cl]⁺ (**11**) contenant le ligand *N,N*-chélatant 2-(pyridine-2-yl)thiazole. A partir des complexes arène-ruthénium **8** et **9**, nous avons également synthétisé les dérivés trichlorostannyles [(*p*-ⁱPrC₆H₄Me)Ru(pyTz)(SnCl₃)]⁺ (**12**) et [(C₆Me₆)Ru(pyTz)(SnCl₃)]⁺ (**13**).



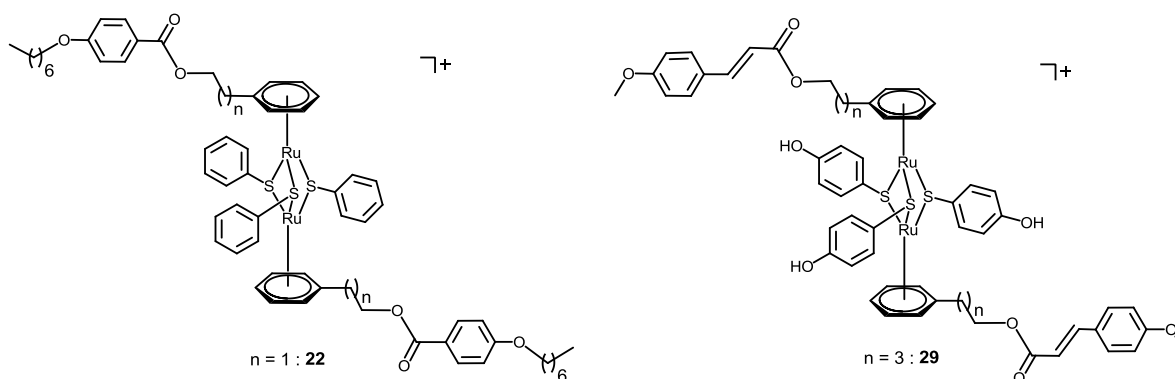
Les dérivés trichlorostannyles des complexes **7**, **10** et **11** n'ont pas été obtenus puisque les particules solides obtenus à l'issue de la réaction ne sont solubles dans aucun solvant. La

caractérisation radiocristallographique des composés **[10]PF₆**, **[11]PF₆** et **[13]PF₆** a montré que les cations correspondants possèdent une structure moléculaire de type « piano-stool », et que le ligand *N,N*-chélatant 2-(pyridine-2-yl)thiazole à deux électrons est lié au centre métallique par les atomes d'azotes et non par l'atome de soufre. Les propriétés biologiques de tous ces complexes ont été évaluées, et tous ces complexes ne sont pas cytotoxiques ou alors présentent une faible cytotoxicité envers les lignées cellulaires A2780 et A2780cisR, et le plus actif est le complexe $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{pyTz})(\text{SnCl}_3)]^+$ (**12**) avec une IC₅₀ de 46,1 μM envers la lignée cellulaire A2780 et de 117,8 μM envers la lignée cellulaire A2780cisR. De plus, l'étude de l'interaction des complexes **7 – 11** avec l'ADN a montré que ces derniers interagissent avec l'ADN vraisemblablement par coordination et malgré cela, ces complexes présentent une faible cytotoxicité, ce qui nous permet de déduire qu'ils ne parviennent pas à se fixer sur l'ADN *in vitro* ou que si ils y arrivent, ils sont facilement éliminés par différents mécanismes de réparation de l'ADN [104]. Ensuite, sachant que l'utilisation de protéines peut également jouer un rôle biologique avec les complexes arène-ruthénium [105-106], nous avons étudié les propriétés de ces complexes vis-à-vis de la protéine ubiquitine, et seuls les complexes **7**, **9** et **10** peuvent se lier à la protéine, ce qui nous permet de penser qu'il est possible que les interactions ayant lieu entre ces complexes et des protéines peuvent jouer un rôle dans le mode d'action de ces composés en terme de cytotoxicité.



Ensuite, nous avons synthétisé trois séries de complexes organométalliques monocationiques de ruthénium contenant trois ponts thiophénolato. La première série est obtenue à partir des complexes $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{Cl})_2]_2$ (arène = C₆H₆, *p*-ⁱPrC₆H₄Me, C₆Me₆) qui réagissent avec le thiophénol pour donner les complexes du type $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = C₆H₆ : **30**, *p*-ⁱPrC₆H₄Me : **31**, C₆Me₆ : **32**) qui contiennent des ponts thiophénolato et des ligands arènes non fonctionnalisés. Les deux autres séries contiennent également des ponts

thiophénolato mais le ligand arène est fonctionnalisé. Nous avons donc commencé par synthétiser les précurseurs diéniques obtenus en faisant réagir le 2-(cyclohexa-1,4-diényl)éthanol et le 4-(cyclohexa-1,4-diényl)butanol avec l'acide 4-(heptyloxy)benzoïque pour donner les précurseurs diéniques **14** et **15** et avec l'acide 4-(méthoxy)cinnamique pour donner les précurseurs diéniques **16** et **17**. Ensuite, nous avons synthétisé les complexes intermédiaires $[(\text{arène})\text{RuCl}_2]_2$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **18**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **19**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **20**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **21**) en faisant réagir les précurseurs diéniques respectifs **14**, **15**, **16** et **17** avec $\text{RuCl}_3 \cdot n \text{H}_2\text{O}$. A partir des complexes intermédiaires **18**, **19**, **20** et **21**, nous avons obtenu la deuxième série de complexes $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **22**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **23**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **24**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **25**), ainsi que la troisième série de complexes $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **26**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$: **27**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **28**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **29**). Ces deux dernières familles de complexes possèdent les mêmes ligands arènes fonctionnalisés mais les ponts thiophénolato diffèrent par la présence d'un groupement hydroxyle en position para des phényles pour les complexes **26**, **27**, **28** et **29**.

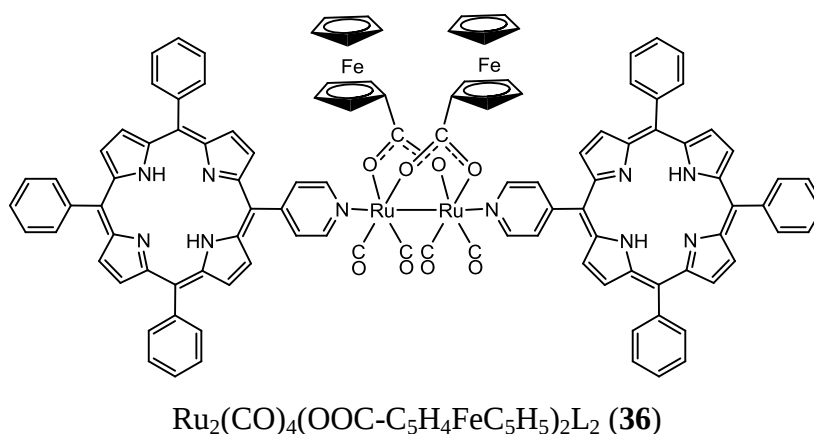


L'étude radiocristallographique du composé **[30]** PF_6 a montré que le fragment Ru_2S_3 de ce type de complexe présente une structure bipyramidale trigonale, dans laquelle chaque atome de ruthénium possède une géométrie pseudo-octaédrique du fait que chaque centre métallique est coordonné aux trois atomes de soufre et au ligand arène, ce dernier occupant trois sites de coordination. L'étude des propriétés biologiques des complexes **22** – **32** a

montré que ce type de complexes possède une forte cytotoxicité envers les lignées cellulaires A2780 et A2780cisR avec des IC_{50} inférieures à 1 μM pour un certains nombre de ces complexes, le plus actifs est le complexe $[(p\text{-}^iPrC_6H_4Me)_2Ru_2(SPh)_3]^+$ (**32**) avec des IC_{50} de 0,240 μM envers la lignée cellulaire A2780 et de 0,253 μM envers la lignée cellulaire A2780cisR. Globalement, l'étude biologique de ces complexes a montré que l'introduction d'un substituant hydroxo en position para des groupements phényles des ponts thiophénolato réduit l'activité biologique d'un facteur 100 environ ; de plus, elle nous a également permis de mettre en évidence le fait que l'introduction de chaines lipophiles sur les ligands arènes n'augmente pas la cytotoxicité des complexes mais provoque une légère diminution de l'activité biologique. Nous avons également synthétisé $[(p\text{-}^iPrC_6H_4Me)_2Ru_2(SPh)_2(S\text{-}p\text{-}C_6H_4\text{-}OH)]^+$ (**33**) dans la perspective d'étudier les propriétés biologiques de complexes dinucléaires de ruthénium dont les ponts thiophénolato contenus dans une molécule sont différents, ainsi que d'introduire un fragment biologiquement actif sur un ou plusieurs ponts hydroxythiophénolato. L'intérêt du complexe **33** réside dans le fait que ce dernier contient un pont hydroxythiophénolato possédant une fonction OH en para qui peut être modifiée par la suite par estérification. Toutefois, contrairement aux complexes **22** – **32** dont le rendement de la réaction est élevé, le rendement de la réaction pour obtenir le complexe **33** est peu élevé (29 %), car la sélectivité de la réaction avec une compétition de deux thiols différents est considérablement réduite, et les nombreuses chromatographies sur plaque effectuées afin d'isoler le complexe occasionnent la perte de produits. La caractérisation radiocristallographique du composé $[33]PF_6$ a montré que le cation **33** possède la même structure moléculaire que le cation **30**. Concernant les propriétés biologiques du complexe **33**, la cytotoxicité de ce dernier n'a pas encore été évaluée.

En dernier lieu, nous avons synthétisé les complexes de type « sawhorse » $Ru_2(CO)_4(OOCR)_2L_2$ avec $L = 5\text{-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23H-porphyrine}$ et $R = -C_6H_5$: **34**, $-CH_2\text{-}p\text{-}C_6H_4\text{-}OH$: **35** et $-C_5H_4FeC_5H_5$: **36**, puis les complexes analogues $Ru_2(CO)_4(OOCR')_2L_2$ avec $L = 5\text{-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23H-porphyrine}$ et $R' = -C_6H_4\text{-}p\text{-}O\text{-(CH}_2\text{)}_{17}\text{-CH}_3$: **37**, $-(CH_2)_{16}\text{-CH}_3$: **38** et $-(CH_2)_7\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH}_3$: **39**, dont les ponts carboxylato sont substitués par des acides possédant des longues chaines aliphatiques. En spectroscopie infra-rouge, les complexes porphyro-diruthénium **34** – **38** présentent tous la signature caractéristique de l'unité chevalier $Ru_2(CO)_4$ avec trois bandes d'absorption à environ 2000 cm^{-1} dans la région $\nu_{(CO)}$ dont le rapport d'intensité est « fort/moyen/fort », ainsi qu'une bande d'absorption $\nu_{(OCO)}$ entre 1500 et 1600 cm^{-1} correspondant aux deux ponts carboxylato. Nous avons décidé d'introduire sur les positions équatoriales de ces complexes

des ligands porphyriniques afin de pouvoir les exploiter dans le domaine de la thérapie photodynamique. L'étude des propriétés biologiques de ces complexes avant irradiation a montré que le complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2\text{L}_2$ (**36**) présente des propriétés cytotoxiques plus importantes que les autres complexes vis-à-vis des lignées cellulaires de l'appareil génital féminin A2780 (carcinome ovarien humain) et HeLa (cancer de l'utérus), ainsi que sur deux autres lignées de cellules somatiques A549 (cancer du poumon) et Me300 (mélanomes). Le fait que le complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2\text{L}_2$ (**36**) présente des propriétés cytotoxiques avant irradiation présente un inconvénient pour la sélectivité du traitement photodynamique. En effet, le but de ce traitement est d'obtenir des complexes qui possèdent une cytotoxicité faible avant la phase d'irradiation et qui, après irradiation, vont être « activés » par l'énergie lumineuse fournie afin de jouer un rôle d'agents anticancéreux sélectifs.



Concernant les propriétés photodynamiques de ces complexes après irradiation, nous n'avons pas pu les étudier à cause de la faible solubilité de ces complexes dans le milieu de culture qui présente un obstacle majeur du point de vue pratique dans l'utilisation de ces complexes en thérapie photodynamique. Toutefois, dans la perspective de pouvoir évaluer les propriétés cytotoxiques de ce type de complexes en thérapie photodynamique, nous devons orienter notre axe de recherche sur la synthèse de complexes de type « sawhorse » qui possède une solubilité satisfaisante dans des solvants tels que le DMSO et l'eau.

Chapitre VII

Partie expérimentale

Remarques générales

Appareillage, solvants et gaz

Sauf indication contraire, toutes les synthèses ont été effectuées sous atmosphère inerte d'azote selon les techniques de Schlenk classiques. Tous les solvants employés pour les synthèses à l'exception de l'éthanol (technique) ont été distillés et séchés selon les méthodes classiques de la littérature [138] sous atmosphère d'azote. La silice utilisée pour la chromatographie sur colonne (63-200, 60 Å) provient de la société Chemie Brunschwig AG. Toutes les chromatographies ont été effectuées à l'air, à pression atmosphérique et à température ambiante avec des solvants puriss. Les gaz, fournis par la société *Carbagas*, ont été directement utilisés à partir des cylindres sans aucune purification préalable.

Chromatographie préparative

Pour la chromatographie préparative sur couche mince de silice, nous avons utilisé des plaques de verre (20 x 20 cm), recouvertes de silice et chauffées pendant 12 heures à 130 °C avant utilisation [139]. Le produit brut en solution est déposé en bas des plaques puis, ces dernières sont déposées dans une cuve à élution en verre contenant au maximum 150 mL d'éluant. Après élution complète, les différentes fractions sont extraites du support et le produit désiré est extrait de la silice en utilisant le solvant approprié.

Produits de départ

Les complexes dinucléaires de ruthénium $[(C_6H_6)Ru(Cl)_2]_2$ [140-141], $[(C_6H_5Me)Ru(Cl)_2]_2$ [142], $[(p\text{-}^iPrC_6H_4Me)Ru(Cl)_2]_2$ [142], $[(C_6Me_6)Ru(Cl)_2]_2$ [142], les complexes isoélectroniques $[(C_5Me_5)Rh(Cl)_2]_2$ [143-145] et $[(C_5Me_5)Ir(Cl)_2]_2$ [143-145], ainsi que le cluster $Ru_3(CO)_{12}$ [146] ont été préparés conformément aux méthodes décrites dans la

littérature. Les produits de départ commerciaux, utilisés sans purification préalable, proviennent des sociétés Sigma-Aldrich, Fluka, Acros et Johnson-Matthey.

Spectroscopie RMN

Les spectres RMN ^1H , ^{13}C et ^{119}Sn ont été mesurés à l'aide d'un spectromètre Bruker AMX-400 et exploités avec WIN-NMR ou MestRe-C. Les solvants deutérés ont été fournis par la société Cambridge Isotope Laboratories, Inc. Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm et les constantes de couplage J sont données en Hz. Les spectres ont été calibrés sur le signal du solvant non deutéré résiduel.

Spectroscopie de masse

Les spectres de masse ont été réalisés par le Service Analytique Facultaire de l'Université de Neuchâtel ou par l'équipe du Professeur Titus Jenny de l'Université de Fribourg (Suisse).

Spectroscopie infra-rouge

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 1720X FT-IR en mode transmission, les fréquences d'absorption sont données en cm^{-1} . Les échantillons ont été analysés en mode liquide (plaques de CaF_2) ou solide (pastille de KBr).

Analyses élémentaires

Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire de Chimie Pharmaceutique de l'Université de Genève (Suisse) ou au Mikroelementar-analytisches Laboratorium de l'ETH Zürich (Suisse).

Synthèses et caractérisations spectroscopiques

Préparation des complexes 1 – 4

Une solution du complexe [(arène)RuCl₂]₂ (0,20 mmol ; 100 mg pour **1**, 105 mg pour **2**, 128 mg pour **3**, 133 mg pour **4**) dans 50 mL d'éthanol technique est chauffée à reflux. Lorsque le complexe est entièrement dissous, une solution de 4-mercaptopyridine (1,20 mmol, 133 mg) dans 5 mL d'éthanol technique est ajoutée goutte à goutte, puis la solution est agitée à reflux pendant 16 heures. Lorsque le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, la solution est filtrée sur célite afin d'éliminer les particules solides dégradées, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est ensuite solubilisé dans 5 mL de méthanol, puis le produit est obtenu par précipitation au diéther (50 mL). Le produit est isolé par filtration et séché sous vide pour donner le complexe sous la forme d'une poudre cristalline.



Poudre cristalline orange foncée, Rdt. : 200 mg, (86 %). RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) : δ = 6,13 (s, 6H, C₆H₆), 7,58 (d, ³J_{H-H} = 7,2 Hz, 6H, *H*-Ar), 7,96 (d, ³J_{H-H} = 7,2 Hz, 6H, *H*-Ar), 14,20 ppm (s, 3H, NH). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, dmso-d₆) : δ = 89,77, 126,57, 135,65, 179,07 ppm. ESI-MS : *m/z* = 401 [M-SC₅H₄NH]⁺, 290 [M-2(SC₅H₄NH)]⁺. Analyse élémentaire (%) calc. pour C₂₁H₂₁Cl₂N₃RuS₃ · H₂O: C, 41,93; H, 3,85; N, 6,98. Trouvée: C, 42,26; H, 3,92; N, 6,77.



Poudre cristalline orange foncée, Rdt. : 197 mg, (81 %). RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) : δ = 2,18 (s, 3H, CH₃), 5,97 (d, ³J_{H-H} = 6 Hz, 2H, *H*-Ar), 6,08 (m, 3H, *H*-Ar), 7,63 (d, ³J_{H-H} = 6,8 Hz, 6H, *H*-Ar), 7,98 (d, ³J_{H-H} = 6,8 Hz, 6H, *H*-Ar), 14,05 ppm (s, 3H, NH). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, dmso-d₆) : δ = 18,34, 85,47, 87,07, 91,77, 107,81, 126,69, 135,45, 178,91 ppm. ESI-MS : *m/z* = 415 [M-SC₅H₄NH]⁺, 304 [M-2(SC₅H₄NH)]⁺. Analyse élémentaire (%) calc. pour C₂₁H₂₁Cl₂N₃RuS₃ · H₂O: C, 42,92; H, 4,09; N, 6,83. Trouvée: C, 42,77; H, 4,08; N, 6,71.

$[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{S-C}_5\text{H}_4\text{NH})_3]\text{Cl}_2$: **[3]** Cl_2

Poudre cristalline orange, Rdt. : 236 mg, (92 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) : δ = 1,21 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 6,8 Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2,19 (s, 3H, CH_3), 2,77 (sept, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7,2 Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 5,79 (m, 4H, H-Ar), 7,7 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz, 6H, H-Ar), 7,88 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz, 6H, H-Ar), 13,76 ppm (s, 3H, NH). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) : δ = 17,38, 22,01, 30,02, 86,88, 89,54, 106,21, 108,24, 126,76, 135,22, 178,46 ppm. ESI-MS : m/z = 457 $[\text{M-SC}_5\text{H}_4\text{NH}]^+$, 346,1 $[\text{M-2SC}_5\text{H}_4\text{NH}]^+$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{RuS}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$: C, 44,44; H, 4,92; N, 6,22. Trouvée: C, 44,63; H, 4,66; N, 6,21.

$[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\text{S-C}_5\text{H}_4\text{NH})_3]\text{Cl}_2$: **[4]** Cl_2

Poudre cristalline rouge, Rdt. : 250 mg, (94 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) : δ = 1,98 (s, 18H, CH_3), 7,57 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8 Hz, 6H, H-Ar), 7,85 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8 Hz, 6H, H-Ar), 13,99 ppm (s, 3H, NH). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) : δ = 14,81, 98,28, 126,49, 134,83, 178,1 ppm. ESI-MS : m/z = 485,1 $[\text{M-SC}_5\text{H}_4\text{NH}]^+$, 374,1 $[\text{M-2SC}_5\text{H}_4\text{NH}]^+$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{RuS}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 47,29; H, 5,14; N, 6,13. Trouvée: C, 47,39; H, 5,34; N, 5,75.

Préparation des complexes 5 et 6

Une solution du complexe $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2$ (0,15 mmol, 100 mg) dans 50 mL d'éthanol technique est chauffée à reflux. Lorsque le complexe est entièrement dissous, une solution dans 5 mL d'éthanol technique de 2-mercaptopyridine (0,9 mmol, 100 mg) pour **5** ou de 2-quinolinethiol (0,9 mmol, 145 mg) pour **6** est ajoutée goutte à goutte, puis la solution est agitée à reflux pendant 16 heures. Lorsque le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, la solution est filtrée sur célite afin d'éliminer les particules solides dégradées, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Afin d'obtenir le complexe **5**, le résidu est ensuite solubilisé dans 5 mL de méthanol, puis le produit est obtenu par précipitation au diéthyléther (50 mL). Le complexe **5** est isolé par filtration et séché sous vide sous la forme d'une poudre cristalline. Quant au complexe **6**, ce dernier est purifié par chromatographie sur colonne (alumine, dichlorométhane/acétone 1:1, $R_f \approx 0,8$), le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, et le complexe **6** est séché sous vide sous la forme d'une poudre cristalline.

(C₆Me₆)Ru(S-C₅H₄N)(S-C₅H₄N) : 5

Poudre cristalline orange, Rdt. : 88 mg, (61 %). RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) : δ = 2,03 (s, 18H, CH₃), 6,47 (d, ³J_{H-H} = 8 Hz, 1H, CH), 6,61 (dd, 2H, CH), 7,04 (m, 2H, CH), 7,22 (dd, ³J_{H-H} = 8 Hz, 1H, CH), 8,06 (d, 1H, CH), 8,13 ppm (d, ³J_{H-H} = 8 Hz, 1H, CH). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, dmso-d₆) : δ = 15,62, 93,14, 115,18, 115,37, 128,19, 133, 128,89, 134,25, 147,57, 148,99, 134,83, 171,19, 177,64 ppm. ESI-MS : m/z = 506,9 [M+Na]⁺, 484,9 [M+H]⁺, 374,2 [M-(SC₅H₄N)+H]⁺. Analyse élémentaire (%) calc. pour C₂₂H₂₆N₂RuS₂: C, 54,63; H, 5,42; N, 5,79. Trouvée: C, 54,60; H, 5,44; N, 5,70.

(C₆Me₆)Ru(S-C₉H₆N)(S-C₉H₆N) : 6

Poudre cristalline rouge, Rdt. : 115 mg, (66 %). RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) : δ = 2,13 (s, 18H, CH₃), 6,63 (d, 1H, CH), 7,19 (m, 2H, CH), 7,30 (m, 2H, CH), 7,55 (m, 5H, CH), 7,78 (d, 1H, CH), 8,03 ppm (d, 1H, CH). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, dmso-d₆) : δ = 16,34, 93,72, 121,84, 125,53, 127,84, 128,61, 129,88, 131,42, 132,11, 132,53, 133,64, 176,32 ppm. ESI-MS : m/z = 584,9 [M+H]⁺, 424,3 [M-(SC₅H₄N)+H]⁺. Analyse élémentaire (%) calc. pour C₃₀H₃₀N₂RuS₂: C, 61,72; H, 5,18; N, 4,80. Trouvée: C, 61,68; H, 5,25; N, 4,74.

Préparation des complexes 7 – 9

La 2-(pyridin-2-yl)thiazole solide (0,40 mmol, 65 mg) est ajoutée à une solution du complexe [(arène)RuCl₂]₂ (0,20 mmol ; 100 mg pour **7**, 122 mg pour **8**, 133 mg pour **9**) dans 30 mL de dichlorométhane anhydre. La solution est agitée à température ambiante pendant 16 heures. La solution est filtrée sur célite afin d'éliminer les particules solides dégradées, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est ensuite solubilisé dans 5 mL de méthanol, puis le produit est obtenu par précipitation au diéther (50 mL). Le produit est isolé par filtration et séché sous vide pour donner le complexe sous la forme d'une poudre cristalline.

[(C₆H₆)Ru(pyTz)Cl]Cl: [7]Cl

Poudre cristalline orange foncée, Rdt. : 75 mg (91 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) : δ = 6,18 (s, 6H, C₆H₆), 7,74 (t, ³J_{H-H} = 8 Hz, 1H, C₅H₄N), 8,23 (m, 2H, C₅H₄N), 8,30 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8 Hz, Tz-H), 8,76 (d, 1H, ³J_{H-H} = 4 Hz, Tz-H), 9,56 ppm (d, ³J_{H-H} = 4 Hz, 1H, C₅H₄N). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CD₃OD) : δ = 87,66, 125,47, 126,66, 128,64, 129,35, 141,68,

147,24, 152,15, 157,17 ppm. ESI-MS : $m/z = 377,1$ $[M-Cl]^+$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{14}H_{12}Cl_2N_2RuS$: C, 40,78; H, 2,93; N, 6,79. Trouvée: C, 40,98; H, 3,02; N, 6,77.

$[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{pyTz})\text{Cl}]\text{Cl}$: **[8]**Cl

Poudre cristalline orange, Rdt. : 83 mg (88 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) : $\delta = 1,09$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2,25 (s, 3H, CH_3), 2,69 (sept, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 5,94 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, 2H, $H\text{-Ar}$), 6,18 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, 2H, $H\text{-Ar}$), 7,76 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, 1H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8,26 (m, 2H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8,34 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, Tz-H), 8,74 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, Tz-H), 9,51 ppm (d, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, 1H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_3OD) : $\delta = 19,06, 22,32, 22,47, 32,47, 84,35, 85,15, 86,77, 86,90, 125,53, 127,19, 128,92, 141,64, 147,33, 157,16$ ppm. ESI-MS : $m/z = 433,1$ $[M-Cl]^+$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{RuS}$: C, 46,15; H, 4,30; N, 5,98. Trouvée: C, 46,17; H, 4,18; N, 6,83.

$(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\text{pyTz})\text{Cl}\text{Cl}$: **[9]**Cl

Poudre cristalline rouge, Rdt. : 85 mg (89 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) : $\delta = 2,20$ (s, 18H, CH_3), 7,78 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, 1H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8,21 (m, 3H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, Tz-H), 8,32 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, Tz-H), 8,90 ppm (d, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, 1H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_3OD) : $\delta = 16,06, 96,70, 125,08, 127,05, 128,81, 141,24, 144,87, 152,11, 154,77, 166,55$ ppm. ESI-MS : $m/z = 461,1$ $[M-Cl]^+$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{RuS}$: C, 48,39; H, 4,87; N, 5,64. Trouvée: C, 48,50; H, 4,99; N, 5,75.

Préparation des complexes 10 et 11

La 2-(pyridin-2-yl)thiazole solide (0,25 mmol, 41 mg) est ajoutée à une solution du complexe $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{MCl}_2]_2$ (0,12 mmol, 74 mg pour **10**, 100 mg pour **11**) dans 30 mL de dichlorométhane anhydre. La solution est agitée à température ambiante pendant 16 heures. La solution est filtrée sur célite afin d'éliminer les particules solides dégradées, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est ensuite solubilisé dans 5 mL de méthanol, puis le produit est obtenu par précipitation au diéther (50 mL). Le produit est isolé par filtration et séché sous vide pour donner le complexe sous la forme d'une poudre cristalline.

$[(C_5Me_5)Rh(pyTz)Cl]Cl$: **[10]**Cl

Poudre cristalline orange, Rdt. : 49 mg (85 %). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ = 1,79 (s, 15H, CH_3), 7,86 (t, $^3J_{H-H}$ = 4 Hz, 1H, C_5H_4N), 8,29 (m, 3H, C_5H_4N , Tz-*H*), 8,39 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 4 Hz, Tz-*H*), 9,01 ppm (d, $^3J_{H-H}$ = 4 Hz, 1H, C_5H_4N). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, CD_3OD) : δ = 9,16, 98,68, 125,35, 127,51, 129,55, 141,99, 143,63, 151,42, 153,38, 167,61 ppm. ESI-MS : m/z = 435,1 $[M-Cl]^+$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{18}H_{22}Cl_2N_2RhS$: C, 45,78; H, 4,70; N, 5,93. Trouvée: C, 45,74; H, 4,75; N, 6,12.

$[(C_5Me_5)Ir(pyTz)Cl]Cl$: **[11]**Cl

Poudre cristalline jaune, Rdt. : 59 mg (88 %). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ = 1,78 (s, 15H, CH_3), 7,83 (t, $^3J_{H-H}$ = 4 Hz, 1H, C_5H_4N), 8,28 (m, 2H, C_5H_4N), 8,31 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 4 Hz, Tz-*H*), 8,46 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 4 Hz, Tz-*H*), 9,00 ppm (d, $^3J_{H-H}$ = 4 Hz, 1H, C_4H_4N). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, CD_3OD) : δ = 8,85, 90,73, 125,48, 128,21, 129,98, 141,98, 143,24, 152,36, 153,31, 169,41 ppm. ESI-MS : m/z = 525,1 $[M-Cl]^+$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{18}H_{22}Cl_2IrN_2S$: C, 38,50; H, 3,95; N, 4,99. Trouvée: C, 38,34; H, 4,02; N, 4,76.

Préparation des complexes 12 et 13

$SnCl_2$ solide anhydre (0,28 mmol, 53 mg) est ajoutée à une solution du complexe $[(arène)_2Ru_2(pyTz)Cl]Cl$ (0,20 mmol, 94 mg pour **12**, 99 mg pour **13**) dans 30 mL de tétrahydrofurane. La solution est agitée à température ambiante pendant 16 heures. La solution est filtrée sur célite afin d'éliminer les particules solides dégradées, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est ensuite solubilisé dans 5 mL de méthanol, puis le produit est obtenu par précipitation au diéthylique (50 mL). Le produit est isolé par filtration et séché sous vide pour donner le complexe sous la forme d'une poudre cristalline.

$[(p\text{-}^iPrC_6H_4Me)Ru(pyTz)(SnCl_3)]Cl$: **[12]**Cl

Poudre cristalline orange, Rdt. : 94 mg (72 %). RMN 1H (400 MHz, $dmsO-d_6$) : δ = 0,98 (d, $^3J_{H-H}$ = 8 Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$), 2,16 (s, 3H, CH_3), 2,63 (sept, $^3J_{H-H}$ = 8 Hz, 1H, $(CH_3)_2CH$), 6,03 (d, $^3J_{H-H}$ = 8 Hz, 2H, *H*-Ar), 6,26 (d, $^3J_{H-H}$ = 8 Hz, 2H, *H*-Ar), 7,78 (t, $^3J_{H-H}$ = 4 Hz, 1H, C_5H_4N), 8,25 (t, $^3J_{H-H}$ = 4 Hz, 1H, C_5H_4N), 8,43 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 4 Hz, Tz-*H*), 8,83 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 4 Hz, Tz-*H*), 9,54 ppm (d, $^3J_{H-H}$ = 4 Hz, 1H, C_5H_4N). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $dmsO-d_6$) : δ = 18,26, 21,60, 30,48, 82,75, 83,54, 85,16, 124,37, 126,66, 127,43, 140,43, 146,10, 149,94, 155,87, 164,81 ppm. RMN ^{119}Sn (149 MHz, $dmsO-d_6$) : δ = -364,47 ppm. ESI-MS :

$m/z = 433,4$ $[M-SnCl_3]^+$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{18}H_{20}Cl_4N_2RuSSn$: C, 32,85; H, 3,06; N, 4,26. Trouvée: C, 32,91; H, 3,10; N, 4,37.

$[(C_6Me_6)Ru(pyTz)(SnCl_3)]Cl$: **[13]Cl**

Poudre cristalline orange, Rdt. : 99 mg (71 %). RMN 1H (400 MHz, $dmsO-d_6$) : $\delta = 2,11$ (s, 18H, CH_3), 7,79 (t, $^3J_{H-H} = 8$ Hz, 1H, C_5H_4N), 8,22 (t, $^3J_{H-H} = 8$ Hz, 1H, C_5H_4N), 8,24 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 4$ Hz, Tz-H), 8,42 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 4$ Hz, Tz-H), 8,96 ppm (d, $^3J_{H-H} = 4$ Hz, 1H, C_5H_4N). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $dmsO-d_6$) : $\delta = 15,75, 95,09, 124,27, 126,99, 127,91, 140,18, 143,86, 150,37, 153,72, 164,82$ ppm. RMN ^{119}Sn (149 MHz, $dmsO-d_6$) : $\delta = -265,26$ ppm. ESI-MS : $m/z = 461,4$ $[M-SnCl_3]^+$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{20}H_{24}Cl_4N_2RuSSn$: C, 35,01; H, 3,53; N, 4,08. Trouvée: C, 35,15; H, 3,46; N, 4,22.

Préparation des précurseurs diéniques 14 et 15

Dans un tube de Schlenk, une solution contenant l'acide 4-(heptyloxy)benzoïque (5,2 mmol, 1,24 g pour **14**; 4,3 mmol, 1,01 g pour **15**), la 4-(diméthylamino)pyridine (4 mmol, 492 mg pour **14**; 3,3 mmol, 401 mg pour **15**), la *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (8 mmol, 1,66 g pour **14**, 6,6 mmol, 1,36 g pour **15**), la 4-pyrrolidinopyridine (4 mmol, 597 mg pour **14**, 3,3 mmol, 497 mg pour **15**) et le 2-(cyclohexa-1,4-diényl)éthanol (4 mmol, 500 mg pour **14**) ou le 4-(cyclohexa-1,4-diényl)butanol (3,3 mmol, 500 mg pour **15**) est préparée dans le dichlorométhane (100 mL). Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère inerte à température ambiante pendant 18 heures. La solution est ensuite filtrée sur célite, et le produit est obtenu sous la forme d'une huile incolore après purification sur gel de silice (éluant: dichlorométhane/éthanol 4,8:0,2).

$C_6H_7-(CH_2)_2-O-(CO)-p-C_6H_4-O-(CH_2)_6-CH_3$: **14**

Huile incolore, Rdt. : 1,15 g (84%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 0,91$ (t, 3H, $-CH_3$), 1,44 (m, 8H, $-CH_2-(CH_2)_4-CH_3$), 1,80 (q, 2H, $-O-CH_2-CH_2-(CH_2)_4-CH_3$), 2,42 (t, 2H, $C_6H_7-CH_2-CH_2-O-(CO)-Ar$), 2,69 (s, 4H, CH_2 diene), 3,99 (t, 2H, $-O-CH_2-(CH_2)_5-CH_3$), 4,38 (t, 2H, $C_6H_7-CH_2-CH_2-O-(CO)-Ar$), 5,55 (s, 1H, CH diene), 5,71 (t, 2H, CH diene), 6,89 (d, $^3J_{H-H} = 6,8$ Hz, 2H, *H*-Ar), 7,98 ppm (d, $^3J_{H-H} = 6,8$ Hz, 2H, *H*-Ar). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 14,18, 22,70, 26,05, 26,88, 29,13, 29,22, 29,26, 31,86, 35,42, 36,73, 60,66, 63,08, 65,23, 68,28, 114,09, 120,98, 124,17, 126,61, 131,64, 138,15, 163,07, 166,38$ ppm.

ESI-MS : $m/z = 365,18$ $[M+Na^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{22}H_{30}O_3$: C, 77,16; H, 8,83. Trouvée: C, 77,25; H, 8,69.

$C_6H_7-(CH_2)_4-O-(CO)-p-C_6H_4-O-(CH_2)_6-CH_3$: **15**

Huile incolore, Rdt. : 1,16 g (95%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 0,91$ (t, 3H, $-CH_3$), 1,33 (m, 10H, $-CH_2-(CH_2)_4-CH_3$, $C_6H_7-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-(CO)-Ar$), 1,79 (m, 4H, $C_6H_7-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-(CO)-Ar$, $-O-CH_2-CH_2-(CH_2)_4-CH_3$), 2,05 (t, 2H, $C_6H_7-CH_2-(CH_2)_3-O-(CO)-Ar$), 2,62 (m, 2H, CH_2 diene), 2,70 (m, 2H, CH_2 diene), 4,01 (t, 2H, $-O-CH_2-(CH_2)_5-CH_3$), 4,31 (t, 2H, $C_6H_7-(CH_2)_3-CH_2-O-(CO)-Ar$), 5,46 (s, 1H, CH diene), 5,72 (t, 2H, CH diene), 6,91 (d, $^3J_{H-H} = 6,8$ Hz, 2H, $H-Ar$), 8,00 ppm (d, $^3J_{H-H} = 6,8$ Hz, 2H, $H-Ar$). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 14,10, 22,62, 25,26, 25,98, 26,78, 27,87, 28,46, 28,88, 29,06, 29,15, 31,79, 37,05, 64,61, 68,21, 114,05, 118,73, 124,30, 124,32, 125,84, 128,36, 131,53, 134,53, 162,93, 166,48$ ppm. ESI-MS : $m/z = 393,10$ $[M+Na^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{24}H_{34}O_3$: C, 77,80; H, 9,25. Trouvée: C, 77,91; H, 9,39.

Préparation des précurseurs diéniques 16 et 17

Dans un tube de Schlenk, une solution contenant l'acide 4-(méthoxy)cinnamique (5,2 mmol, 934 mg pour **16**; 4,3 mmol, 761 mg pour **17**), la 4-(diméthylamino)pyridine (4 mmol, 492 mg pour **16**; 3,3 mmol, 401 mg pour **17**), la N,N' -dicyclohexylcarbodiimide (8 mmol, 1,66 g pour **16**, 6,6 mmol, 1,36 g pour **17**), la 4-pyrrolidinopyridine (4 mmol, 597 mg pour **16**, 3,3 mmol, 497 mg pour **17**) et le 2-(cyclohexa-1,4-diényl)éthanol (4 mmol, 500 mg pour **16**) ou le 4-(cyclohexa-1,4-diényl)butanol (3,3 mmol, 500 mg pour **17**) est préparée dans le dichlorométhane (100 mL). Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère inerte à température ambiante pendant 18 heures. La solution est ensuite filtrée sur célite, et le produit est obtenu sous la forme d'une huile incolore après purification sur gel de silice (éluant: dichlorométhane/éthanol 4,8:0,2).

$C_6H_7-(CH_2)_2-O-(CO)-CH=CH-p-C_6H_4-O-CH_3$: **16**

Huile incolore, Rdt. : 1,02 g (89%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 2,37$ (t, 2H, $C_6H_7-CH_2-CH_2-O-(CO)-CH=CH-$), 2,69 (m, 4H, CH_2 diene), 3,82 (s, 3H, $-O-CH_3$), 4,29 (t, 2H, $C_6H_7-CH_2-CH_2-O-(CO)-CH=CH-$), 5,53 (s, 1H, CH diene), 5,71 (t, 2H, CH diene), 6,30 (d, $^3J_{H-H} = 16$ Hz, 1H, $-CH=CH-$), 6,91 (d, 2H, $H-Ar$), 7,47 (d, 2H, $H-Ar$), 7,64 ppm (d, $^3J_{H-H} = 16$ Hz, 1H, $-CH=CH-$). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 26,85, 36,64, 55,42, 62,78,$

64,93, 114,38, 115,83, 120,88, 124,21, 126,61, 129,11, 129,76, 129,81, 144,43, 161,44, 161,48, 167,27, 167,34 ppm. ESI-MS : $m/z = 307,20 [M+Na^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{18}H_{20}O_3$: C, 77,03; H, 7,09. Trouvée: C, 77,26; H, 7,15.

$C_6H_7-(CH_2)_4-O-(CO)-CH=CH-p-C_6H_4-O-CH_3$: **17**

Huile incolore, Rdt. : 870 mg (84%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 1,54$ (m, 2H, $C_6H_7-CH_2-CH_2-(CH_2)_2-O-(CO)-CH=CH-$), 1,71 (m, 2H, $C_6H_7-(CH_2)_2-CH_2-CH_2-O-(CO)-CH=CH-$), 2,03 (t, 2H, $C_6H_7-CH_2-(CH_2)_3-O-(CO)-CH=CH-$), 2,61 (m, 2H, CH_2 diene), 2,69 (m, 2H, CH_2 diene), 3,84 (s, 3H, $-O-CH_3$), 4,21 (t, 2H, $C_6H_7-(CH_2)_3-CH_2-O-(CO)-CH=CH-$), 5,45 (m, 1H, CH diene), 5,72 (m, 2H, CH diene), 6,32 (d, $^3J_{H-H} = 16$ Hz, 1H, $-CH=CH-$), 6,91 (d, 2H, $H-Ar$), 7,49 (d, 2H, $H-Ar$), 7,65 ppm (d, $^3J_{H-H} = 16$ Hz, 1H, $-CH=CH-$). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 23,68, 26,78, 28,22, 28,88, 37,04, 53,45, 55,37, 64,39, 114,33, 115,75, 118,71, 124,32, 125,84, 127,23, 128,43, 129,71, 134,54, 144,27, 161,37, 167,42$ ppm. ESI-MS : $m/z = 335,07 [M+Na^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{20}H_{24}O_3$: C, 76,89; H, 7,74. Trouvée: C, 76,95; H, 7,62.

Préparation des complexes 18 – 21

A une solution de $RuCl_3 \cdot n H_2O$ (0,8 mmol, 209 mg pour **18** et **20**; 0,6 mmol, 155 mg pour **19** et **21**) dans 100 mL d'un mélange acétone/eau dégazé est ajoutée une solution du précurseur diénique **14** pour obtenir le complexe **18**, **15** pour obtenir le complexe **19**, **16** pour obtenir le complexe **20** et **17** pour obtenir le complexe **21** (4 mmol, 1,37 g pour **18**, 1,14 g pour **20**; 3 mmol, 1,10 g pour **19**, 937 mg pour **21**) dans 10 mL d'un mélange acétone/eau dégazé. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est solubilisé dans 5 mL de dichlorométhane. Ensuite, le produit est obtenu par précipitation au diéthyléther (50 mL), isolé par filtration et séché sous vide pour donner le complexe sous la forme d'une poudre cristalline.

$[(C_6H_5-(CH_2)_2-O-(CO)-p-C_6H_4-O-(CH_2)_6-CH_3)RuCl_2]_2$: **18**

Poudre cristalline orange, Rdt. : 380 mg (93%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 0,83$ (t, 6H, $-CH_3$), 1,37 (m, 16H, $-CH_2-(CH_2)_4-CH_3$), 1,79 (q, 4H, $-O-CH_2-CH_2-(CH_2)_4-CH_3$), 3,04 (t, 4H, $C_6H_5-CH_2-CH_2-O-(CO)-Ar$), 3,98 (t, 4H, $-O-CH_2-(CH_2)_5-CH_3$), 4,54 (t, 4H, $C_6H_5-CH_2-CH_2-O-(CO)-Ar$), 5,50 (d, 4H, $CH_{arène}$), 5,66 (m, 6H, $CH_{arène}$), 6,86 (d, $^3J_{H-H} = 6,8$ Hz, 4H, $H-Ar$), 7,86 ppm (d, $^3J_{H-H} = 6,8$ Hz, 4H, $H-Ar$). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) : $\delta =$

14,19, 22,46, 22,72, 26,06, 29,13, 29,21, 31,87, 33,70, 34,25, 62,91, 68,40, 80,48, 81,37, 84,22, 97,68, 114,35, 121,73, 131,67, 163,38, 165,95 ppm. ESI-MS : m/z = 977,20 [$M-2Cl^- + Na^+$]. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{44}H_{56}Cl_4O_3Ru_2$: C, 51,56; H, 5,51. Trouvée: C, 51,50; H, 5,34.

$[(C_6H_5-(CH_2)_4-O-(CO)-p-C_6H_4-O-(CH_2)_6-CH_3)RuCl_2]_2$: 19

Poudre cristalline orange, Rdt. : 290 mg (90%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0,87 (t, 6H, $-CH_3$), 1,37 (m, 16H, $-CH_2-(CH_2)_4-CH_3$), 1,75 (m, 12H, $C_6H_5-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-(CO)-Ar$, $-O-CH_2-CH_2-(CH_2)_4-CH_3$), 2,60 (t, 4H, $C_6H_5-CH_2-(CH_2)_3-O-(CO)-Ar$), 3,97 (t, 4H, $-O-CH_2-(CH_2)_5-CH_3$), 4,26 (t, 4H, $C_6H_5-(CH_2)_3-CH_2-O-(CO)-Ar$), 5,38 (d, 4H, $CH_{arène}$), 5,60 (m, 6H, $CH_{arène}$), 6,87 (d, $^3J_{H-H}$ = 8,8 Hz, 4H, $H-Ar$), 7,92 ppm (d, $^3J_{H-H}$ = 8,8 Hz, 4H, $H-Ar$). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = 14,15, 22,65, 26,00, 26,35, 28,56, 29,08, 29,17, 31,81, 33,25, 64,00, 68,29, 79,86, 80,46, 84,22, 100,99, 114,16, 122,38, 131,62, 163,06, 166,37 ppm. ESI-MS : m/z = 1033,20 [$M-2Cl^- + Na^+$]. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{48}H_{64}Cl_4O_6Ru_2$: C, 53,33; H, 5,97. Trouvée: C, 53,51; H, 5,94.

$[(C_6H_5-(CH_2)_2-O-(CO)-CH=CH-p-C_6H_4-O-CH_3)RuCl_2]_2$: 20

Poudre cristalline marron, Rdt. : 216 mg (72%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 2,85 (t, 4H, $C_6H_5-CH_2-CH_2-O-(CO)-CH=CH-$), 3,67 (s, 6H, $-O-CH_3$), 4,35 (t, 4H, $C_6H_5-CH_2-CH_2-O-(CO)-CH=CH-$), 5,59 (d, 4H, $CH_{arène}$), 5,77 (m, 6H, $CH_{arène}$), 6,10 (d, $^3J_{H-H}$ = 16 Hz, 2H, $-CH=CH-$), 6,74 (d, 4H, $H-Ar$), 7,31 (d, 4H, $H-Ar$), 7,44 ppm (d, $^3J_{H-H}$ = 16 Hz, 2H, $-CH=CH-$). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = 35,60, 55,12, 62,10, 84,34, 86,65, 88,48, 103,57, 114,10, 114,33, 126,45, 129,43, 144,93, 157,74, 161,30, 166,42, 172,13 ppm. ESI-MS : m/z = 861,13 [$M-2Cl^- + Na^+$]. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{36}H_{36}Cl_4O_2Ru_2$: C, 47,59; H, 3,99. Trouvée: C, 47,71; H, 4,06.

$[(C_6H_5-(CH_2)_4-O-(CO)-CH=CH-p-C_6H_4-O-CH_3)RuCl_2]_2$: 21

Poudre cristalline marron, Rdt. : 252 mg, 82%. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1,73 (m, 8H, $C_6H_5-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-(CO)-CH=CH-$), 2,61 (t, 4H, $C_6H_5-CH_2-(CH_2)_3-O-(CO)-CH=CH-$), 3,83 (s, 6H, $-O-CH_3$), 4,19 (t, 4H, $C_6H_5-(CH_2)_3-CH_2-O-(CO)-CH=CH-$), 5,39 (d, 4H, $CH_{arène}$), 5,60 (m, 6H, $CH_{arène}$), 6,28 (d, $^3J_{H-H}$ = 16 Hz, 2H, $-CH=CH-$), 6,90 (d, 4H, $H-Ar$), 7,48 (d, 4H, $H-Ar$), 7,62 ppm (d, $^3J_{H-H}$ = 16 Hz, 2H, $-CH=CH-$). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = 26,41, 28,58, 33,31, 55,52, 63,85, 79,93, 80,56, 84,28, 101,08, 114,47, 115,58, 127,26, 129,91, 144,69, 161,56, 167,40 ppm. ESI-MS : m/z = 917,07 [$M-2Cl^-$

+Na⁺]. Analyse élémentaire (%) calc. pour C₄₀H₄₄Cl₄O₂Ru₂: C, 49,80; H, 4,60. Trouvée: C, 49,87; H, 4,66.

Préparation des complexes 22 – 25

Une solution du complexe [(arène)RuCl₂]₂ (0,15 mmol; 150 mg pour **22**, 162 mg pour **23**, 136 mg pour **24**, 144 mg pour **25**) dans 50 mL d'éthanol technique est chauffée à reflux. Lorsque le complexe est entièrement dissous, une solution de thiophénol (0,9 mmol, 99 mg, 92 µL) dans 5 mL d'éthanol technique est ajoutée goutte à goutte, puis la solution est agitée à reflux pendant 18 heures. Lorsque le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, la solution est filtrée sur célite afin d'éliminer les particules solides dégradées, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit est isolé sous la forme d'une poudre cristalline après purification sur gel de silice (éluant: dichlorométhane/éthanol 5:1) et séché sous vide.

[(C₆H₅-(CH₂)₂-O-(CO)-*p*-C₆H₄-O-(CH₂)₆-CH₃)₂Ru₂(SPh)₃]Cl: [**22**]Cl

Poudre cristalline rouge, Rdt. : 174 mg (93%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 0,88 (t, 6H, -CH₃), 1,30 (m, 16H, -CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1,78 (q, 4H, -O-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 2,12 (m, 4H, C₆H₅-CH₂-CH₂-O-(CO)-Ar), 2,36 (m, 4H, C₆H₅-CH₂-CH₂-O-(CO)-Ar), 3,98 (t, 4H, -O-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 4,13 (m, 4H, C₆H₅-CH₂-CH₂-O-(CO)-Ar), 5,62 (m, 4H, C₆H₅-CH₂-CH₂-O-(CO)-Ar), 5,13 (d, 2H, CH_{arène}), 5,38 (m, 4H, CH_{arène}), 5,62 (m, 4H, CH_{arène}), 6,86 (d, ³J_{H-H} = 9,2 Hz, 4H, *H*-Ar), 7,37 (m, 9H, *H*-Ar), 7,78 (d, ³J_{H-H} = 9,2 Hz, 4H, *H*-Ar), 7,88 ppm (d, 6H, *H*-Ar). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) : δ = 14,20, 22,71, 26,05, 29,13, 29,20, 31,87, 32,18, 63,01, 68,45, 85,57, 86,03, 86,08, 86,35, 87,56, 99,80, 114,38, 121,58, 128,63, 129,59, 131,64, 132,23, 138,55, 163,42, 165,81 ppm. ESI-MS : *m/z* = 1211,26 [M+H⁺]. Analyse élémentaire (%) calc. pour C₆₂H₇₁ClO₆Ru₂S₃: C, 59,76; H, 5,74. Trouvée: C, 59,81; H, 5,80.

[(C₆H₅-(CH₂)₄-O-(CO)-*p*-C₆H₄-O-(CH₂)₆-CH₃)₂Ru₂(SPh)₃]Cl: [**23**]Cl

Poudre cristalline rouge, Rdt. : 169 mg (91%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 0,88 (t, 6H, -CH₃), 1,30 (m, 16H, -CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1,55 (m, 12H, C₆H₅-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-(CO)-Ar, -O-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1,80 (t, 4H, C₆H₅-CH₂-(CH₂)₃-O-(CO)-Ar), 3,99 (t, 4H, -O-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 4,11 (t, 4H, C₆H₅-(CH₂)₃-CH₂-O-(CO)-Ar), 4,97 (d, 2H, CH_{arène}), 5,27 (m, 4H, CH_{arène}), 5,59 (m, 4H, CH_{arène}), 6,88 (d, ³J_{H-H} = 8 Hz, 4H, *H*-Ar), 7,36 (m, 9H, *H*-Ar), 7,84 (d, ³J_{H-H} = 8 Hz, 4H, *H*-Ar), 7,92 ppm (d, 6H, *H*-Ar). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃)

: δ = 14,19, 22,71, 26,06, 26,20, 28,42, 29,14, 29,23, 31,87, 32,09, 63,76, 68,41, 85,40, 86,28, 86,34, 103,70, 114,24, 122,36, 128,48, 129,47, 131,66, 132,24, 138,87, 163,20, 166,44 ppm. ESI-MS : m/z = 1267,32 $[M+H^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{66}H_{79}ClO_6Ru_2S_3$: C, 60,88; H, 6,12. Trouvée: C, 60,81; H, 5,98.

$[(C_6H_5-(CH_2)_2-O-(CO)-CH=CH-p-C_6H_4-O-CH_3)_2Ru_2(SPh)_3]Cl$: **[24]Cl**

Poudre cristalline orange, Rdt. : 148 mg (87%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 2,76 (t, 4H, $C_6H_5-CH_2-CH_2-O-(CO)-CH=CH-$), 3,83 (s, 6H, $-O-CH_3$), 4,06 (t, 4H, $C_6H_5-CH_2-CH_2-O-(CO)-CH=CH-$), 5,12 (d, 2H, $CH_{arène}$), 5,36 (m, 4H, $CH_{arène}$), 5,61 (m, 4H, $CH_{arène}$), 6,14 (d, $^3J_{H-H}$ = 16 Hz, 2H, $-CH=CH-$), 6,89 (d, 4H, $H-Ar$), 7,42 (m, 13H, $H-Ar$), 7,53 (d, $^3J_{H-H}$ = 16 Hz, 2H, $-CH=CH-$), 7,88 ppm (d, 6H, $H-Ar$). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = 32,12, 55,57, 62,73, 85,53, 86,07, 86,13, 86,37, 87,56, 99,84, 114,54, 114,61, 126,88, 128,63, 129,61, 130,06, 132,26, 138,60, 145,47, 161,79, 166,79 ppm. ESI-MS : m/z = 1095,09 $[M+H^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{54}H_{51}ClO_6Ru_2S_3$: C, 57,41; H, 4,55. Trouvée: C, 57,52; H, 4,47.

$[(C_6H_5-(CH_2)_4-O-(CO)-CH=CH-p-C_6H_4-O-CH_3)_2Ru_2(SPh)_3]Cl$: **[25]Cl**

Poudre cristalline orange, Rdt. : 152 mg (86%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1,83 (m, 8H, $C_6H_5-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-(CO)-CH=CH-$), 2,01 (m, 4H, $C_6H_5-CH_2-(CH_2)_3-O-(CO)-CH=CH-$), 3,82 (s, 6H, $-O-CH_3$), 4,02 (t, 4H, $C_6H_5-(CH_2)_3-CH_2-O-(CO)-CH=CH-$), 4,97 (d, 2H, $CH_{arène}$), 5,26 (m, 4H, $CH_{arène}$), 5,59 (m, 6H, $CH_{arène}$), 6,25 (d, $^3J_{H-H}$ = 16 Hz, 2H, $-CH=CH-$), 6,89 (d, 4H, $H-Ar$), 7,41 (m, 13H, $H-Ar$), 7,60 (d, $^3J_{H-H}$ = 16 Hz, 2H, $-CH=CH-$), 7,85 ppm (d, 6H, $H-Ar$). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = 15,29, 26,05, 28,26, 31,97, 55,30, 55,45, 63,42, 65,86, 84,71, 85,28, 86,18, 86,21, 103,62, 113,91, 114,41, 115,32, 127,01, 128,39, 129,24, 129,27, 132,15, 138,78, 144,65, 161,53, 167,27 ppm. ESI-MS : m/z = 1151,15 $[M+H^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{58}H_{59}ClO_6Ru_2S_3$: C, 58,74; H, 5,01. Trouvée: C, 58,82; H, 4,85.

Préparation des complexes 26 – 29

Une solution du complexe $[(arène)RuCl_2]_2$ (0,05 mmol; 50 mg pour **26**, 54 mg pour **27**, 45 mg pour **28**, 48 mg pour **29**) dans 50 mL d'éthanol technique est chauffée à reflux. Lorsque le complexe est entièrement dissous, une solution de *p*-hydroxythiophénol (0,3 mmol, 38 mg) dans 5 mL d'éthanol technique est ajoutée goutte à goutte, puis la solution est

agitée à reflux pendant 18 heures. Lorsque le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, la solution est filtrée sur célite afin d'éliminer les particules solides dégradées, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit est isolé sous la forme d'une poudre cristalline après purification sur gel de silice (éluant: dichlorométhane/éthanol 5:1) et séché sous vide.

$[(C_6H_5-(CH_2)_2-O-(CO)-p-C_6H_4-O-(CH_2)_6-CH_3)_2Ru_2(S-p-C_6H_4-OH)_3]Cl$: **[26]Cl**

Poudre cristalline orange, Rdt. : 52 mg (82%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0,83 (t, 6H, $-CH_3$), 1,35 (m, 16H, $-CH_2-(CH_2)_4-CH_3$), 1,71 (q, 4H, $-O-CH_2-CH_2-(CH_2)_4-CH_3$), 2,30 (m, 8H, $C_6H_5-CH_2-CH_2-O-(CO)-Ar$, $C_6H_5-CH_2-CH_2-O-(CO)-Ar$), 3,92 (t, 4H, $-O-CH_2-(CH_2)_5-CH_3$), 4,19 (m, 4H, $C_6H_5-CH_2-CH_2-O-(CO)-Ar$), 5,05 (d, 2H, $CH_{arène}$), 5,17 (m, 2H, $CH_{arène}$), 5,25 (m, 2H, $CH_{arène}$), 5,38 (m, 4H, $CH_{arène}$), 6,82 (d, 4H, $H-Ar$), 7,01 (d, 6H, $H-Ar$), 7,63 (d, 6H, $H-Ar$), 7,74 ppm (d, 4H, $H-Ar$). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = 14,17, 22,67, 26,01, 29,17, 29,79, 31,82, 32,28, 63,47, 68,44, 84,60, 85,93, 85,97, 86,54, 100,01, 114,41, 116,95, 121,46, 127,46, 131,64, 133,25, 158,29, 163,40, 166,12 ppm. ESI-MS : m/z = 1259,23 $[M+H^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{62}H_{71}ClO_9Ru_2S_3$: C, 57,55; H, 5,53. Trouvée: C, 57,68; H, 5,59.

$[(C_6H_5-(CH_2)_4-O-(CO)-p-C_6H_4-O-(CH_2)_6-CH_3)_2Ru_2(S-p-C_6H_4-OH)_3]Cl$: **[27]Cl**

Poudre cristalline orange, Rdt. : 60 mg (89%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0,83 (t, 6H, $-CH_3$), 1,37 (m, 16H, $-CH_2-(CH_2)_4-CH_3$), 1,52 (m, 12H, $C_6H_5-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-(CO)-Ar$, $-O-CH_2-CH_2-(CH_2)_4-CH_3$), 1,95 (t, 4H, $C_6H_5-CH_2-(CH_2)_3-O-(CO)-Ar$), 3,94 (t, 4H, $-O-CH_2-(CH_2)_5-CH_3$), 4,12 (t, 4H, $C_6H_5-(CH_2)_3-CH_2-O-(CO)-Ar$), 4,85 (d, 2H, $CH_{arène}$), 5,04 (m, 4H, $CH_{arène}$), 5,29 (m, 4H, $CH_{arène}$), 6,83 (d, 4H, $H-Ar$), 6,93 (d, 6H, $H-Ar$), 7,52 (d, 6H, $H-Ar$), 7,87 ppm (d, 4H, $H-Ar$). RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = 14,09, 22,57, 25,92, 26,43, 28,30, 29,00, 29,08, 31,72, 32,13, 63,81, 68,25, 83,57, 84,70, 86,05, 86,10, 103,81, 114,09, 116,74, 122,19, 127,20, 131,55, 132,93, 158,53, 163,03, 166,36 ppm. ESI-MS : m/z = 1315,30 $[M+H^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{66}H_{79}ClO_9Ru_2S_3$: C, 58,71; H, 5,90. Trouvée: C, 58,83; H, 5,84.

$[(C_6H_5-(CH_2)_2-O-(CO)-CH=CH-p-C_6H_4-O-CH_3)_2Ru_2(S-p-C_6H_4-OH)_3]Cl$: **[28]Cl**

Poudre cristalline jaune, Rdt. : 49 mg (83%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 2,29 (m, 4H, $C_6H_5-CH_2-CH_2-O-(CO)-CH=CH-$), 3,79 (s, 6H, $-O-CH_3$), 4,09 (t, 4H, $C_6H_5-CH_2-CH_2-O-(CO)-CH=CH-$), 5,02 (d, 2H, $CH_{arène}$), 5,21 (m, 4H, $CH_{arène}$), 5,40 (m, 4H, $CH_{arène}$), 6,13 (d,

$^3J_{\text{H-H}} = 16$ Hz, 2H, -CH=CH-), 6,90 (d, 6H, *H*-Ar), 7,42 (m, 8H, *H*-Ar), 7,48 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 16$ Hz, 2H, -CH=CH-), 7,62 ppm (d, 6H, *H*-Ar). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) : $\delta = 32,13, 55,47, 63,03, 85,81, 85,95, 96,06, 86,46, 99,86, 114,46, 116,65, 126,77, 127,52, 129,25, 130,03, 133,23, 145,58, 158,11, 161,73, 167,13$ ppm. ESI-MS : $m/z = 1143,09$ $[\text{M}+\text{H}^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $\text{C}_{54}\text{H}_{51}\text{ClO}_9\text{Ru}_2\text{S}_3$: C, 55,07; H, 4,36. Trouvée: C, 55,16; H, 4,44.

$[(\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CO})-\text{CH}=\text{CH}-p-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_3)_2\text{Ru}_2(\text{S}-p-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH})_3]\text{Cl}$: **[29]Cl**

Poudre cristalline jaune, Rdt. : 54 mg (88%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1,43$ (m, 8H, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CO})-\text{CH}=\text{CH}-$), 1,89 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CO})-\text{CH}=\text{CH}-$), 3,71 (s, 6H, -O-CH₃), 3,96 (t, 4H, $\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CO})-\text{CH}=\text{CH}-$), 4,78 (d, 2H, $\text{CH}_{\text{arène}}$), 4,98 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{arène}}$), 5,24 (m, 6H, $\text{CH}_{\text{arène}}$), 6,15 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 16$ Hz, 2H, -CH=CH-), 6,77 (d, 4H, *H*-Ar), 6,82 (d, 6H, *H*-Ar), 7,34 (d, 4H, *H*-Ar), 7,47 (d, 6H, *H*-Ar), 7,52 ppm (d, $^3J_{\text{H-H}} = 16$ Hz, 2H, -CH=CH-). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) : $\delta = 15,26, 26,12, 28,12, 31,92, 55,27, 63,32, 77,37, 83,40, 84,51, 84,84, 85,98, 114,23, 115,17, 116,44, 129,61, 132,84, 144,43, 158,32, 161,32, 167,03$ ppm. ESI-MS : $m/z = 1199,14$ $[\text{M}+\text{H}^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $\text{C}_{58}\text{H}_{59}\text{ClO}_9\text{Ru}_2\text{S}_3$: C, 56,46; H, 4,82. Trouvée: C, 56,51; H, 4,85.

Préparation des complexes 30 – 32

Une solution du complexe $[(\text{arène})\text{RuCl}_2]_2$ (0,20 mmol; 100 mg pour **30**, 122 mg pour **31**, 133 mg pour **32**) dans 50 mL d'éthanol technique est chauffée à reflux. Lorsque le complexe est entièrement dissous, une solution de thiophénol (1,2 mmol, 132 mg, 123 μL) dans 5 mL d'éthanol technique est ajoutée goutte à goutte, puis la solution est agitée à reflux pendant 18 heures. Lorsque le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, la solution est filtrée sur célite afin d'éliminer les particules solides dégradées, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit est isolé sous la forme d'une poudre cristalline après purification sur gel de silice (éluant: dichlorométhane/éthanol 5:1) et séché sous vide.

$[(\text{C}_6\text{H}_6)_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]\text{Cl}$: **[30]Cl**

Poudre cristalline jaune, Rdt. : 129 mg (88%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 5,44$ (s, 12H, *H*-Ar), 7,37 (m, 9H, *H*-Ar), 7,83 ppm (d, 6H, *H*-Ar). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

: δ = 86,55, 128,32, 129,61, 132,05, 139,22 ppm. ESI-MS : m/z = 686,94 $[M+H^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{30}H_{27}ClRu_2S_3$: C, 49,95; H, 3,77. Trouvée: C, 49,85; H, 3,70.

$[(p\text{-}^i\text{Pr-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3)_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]\text{Cl}$: **[31]Cl**

Poudre cristalline orange, Rdt. : 155 mg (93%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ = 0,78 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8 Hz, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1,57 (s, 6H, CH_3), 1,86 (sept, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7,2 Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 5,05 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8 Hz, 2H, $H\text{-Ar}$), 5,08 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8 Hz, 2H, $H\text{-Ar}$), 5,19 (d, 2H, $H\text{-Ar}$), 5,36 (d, 2H, $H\text{-Ar}$), 7,34 (m, 9H, $H\text{-Ar}$), 7,84 ppm (d, 6H, $H\text{-Ar}$). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 17,71, 21,95, 22,53, 30,58, 83,65, 84,76, 85,03, 85,37, 99,97, 107,39, 128,45, 129,19, 132,57, 137,81 ppm. ESI-MS : m/z = 799,07 $[M+H^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{38}H_{43}ClRu_2S_3$: C, 54,76; H, 5,20. Trouvée: C, 54,69; H, 5,32.

$[(\text{C}_6\text{Me}_6)_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]\text{Cl}$: **[32]Cl**

Poudre cristalline rouge, Rdt. : 162 mg (91%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ = 2,02 (s, 36H, CH_3), 7,36 (m, 9H, $H\text{-Ar}$), 7,87 ppm (d, 6H, $H\text{-Ar}$). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 14,99, 97,82, 128,42, 129,53, 132,15, 138,32 ppm. ESI-MS : m/z = 855,13 $[M+H^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $C_{42}H_{51}ClRu_2S_3$: C, 56,70; H, 5,78. Trouvée: C, 56,65; H, 5,70.

Préparation du complexe 33

Une solution du complexe $[(p\text{-}^i\text{Pr-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3)\text{RuCl}_2]_2$ (0,82 mmol, 500 mg) dans 50 mL d'éthanol technique est chauffée à reflux. Lorsque le complexe est entièrement dissous, une solution contenant deux équivalents de thiophénol (1,64 mmol, 180 mg, 168 μL) et un équivalent de *p*-hydroxythiophénol (0,82 mmol, 104 mg) dans 5 mL d'éthanol technique est ajoutée goutte à goutte, puis la solution est agitée à reflux pendant 18 heures. Lorsque le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, la solution est filtrée sur célite afin d'éliminer les particules solides dégradées, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le complexe **33** est isolé sous la forme d'une poudre cristalline après purification par cinq chromatographies préparatives sur couche mince de gel de silice successives (éluant: dichlorométhane/méthanol 9,5:0,5) et séché sous vide.

$[(p\text{-}^1\text{Pr-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3)_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH})]\text{Cl}$: **[33]**Cl

Poudre cristalline rouge, Rdt. : 202 mg (29%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ = 0,86 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1,61 (s, 6H, CH_3), 1,94 (sept, $^3J_{\text{H-H}} = 7,2$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 5,02 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, 2H, *H-Ar*), 5,06 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, 2H, *H-Ar*), 5,19 (d, 2H, *H-Ar*), 5,23 (d, 2H, *H-Ar*), 7,17 (d, 2H, *H-Ar*), 7,39 (m, 9H, *H-Ar*), 7,67 (d, 2H, *H-Ar*), 7,90 ppm (d, 6H, *H-Ar*). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 17,46, 21,86, 22,33, 30,65, 70,58, 83,53, 84,62, 84,68, 85,38, 99,72, 107,50, 116,93, 128,15, 128,96, 132,54, 132,79, 133,53, 138,27, 138,38, 159,84 ppm. ESI-MS : m/z = 815,07 $[\text{M}+\text{H}^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{ClORu}_2\text{S}_3$: C, 53,72; H, 5,10. Trouvée: C, 53,86; H, 5,31.

Préparation des complexes 34 – 36

Une solution contenant un équivalent de triruthénium dodécacarbonyle $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (0,15 mmol, 100 mg) et trois équivalents de l'acide correspondant (0,45 mmol; 55 mg d'acide carboxylique pour **34**, 68 mg d'acide 4-(hydroxyphényle) acétique pour **35**, 103 mg d'acide ferrocène carboxylique pour **36**) dans le tétrahydrofurane (40 mL) est chauffée à 120°C dans un tube de Schlenk à pression pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis trois équivalents du ligand 5-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl-21,23H-porphyrine (0,45 mmol, 277 mg) sont ajoutés. La solution est ensuite agitée pendant deux heures à température ambiante puis évaporée. Le produit, obtenu sous la forme d'une poudre cristalline violette stable à l'air, est isolé par précipitation au diéthyler et séché sous vide.

$\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC-C}_6\text{H}_5)_2(\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5)_2$: **34**

Poudre cristalline violette, Rdt. : 339 mg (86%). RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) : δ = -2,76 (s, 4H, *NH*), 7,43-7,50 (m, 10H, C_6H_5), 7,82-7,85 (m, 18H, C_6H_5), 8,26-8,30 (m, 12H, C_6H_5), 8,54 (d, 4H, NC_5H_4 , $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz), 8,93 (s, 8H, CH_{porph}), 9,11 (s, 8H, CH_{porph}), 9,47 ppm (d, 4H, NC_5H_4 , $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 120,95, 126,89, 128,18, 129,94, 130,73, 130,98, 133,56, 134,75, 142,05, 152,43, 179,33, 197,60, 204,77 ppm. IR (CaF_2) : $\nu_{(\text{OCO})}$ 1598,47 s, $\nu_{(\text{CO})}$ 1941,93 vs, 1976,90 m, 2026,18 vs cm^{-1} . ESI-MS : m/z = 1789,36 $[\text{M}+\text{H}^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $\text{C}_{104}\text{H}_{68}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{Ru}_2$: C, 69,87; H, 3,83; N, 7,83. Trouvée: C, 69,66; H, 3,95; N, 7,72.

$\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC-CH}_2\text{-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH})_2(\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5)_2$: **35**

Poudre cristalline violette, Rdt. : 349 mg (85%). RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) : δ = -2,79 (s, 4H, NH), 3,62 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$), 6,57 (d, 4H, C_6H_4), 7,02 (d, 4H, C_6H_4), 7,77-7,83 (m, 18H, C_6H_5), 8,21-8,26 (m, 12H, C_6H_5), 8,88 (s, 8H, CH_{porph}), 8,92 (s, 8H, CH_{porph}), 8,94 (d, 4H, NC_5H_4 , $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz), 9,40 ppm (d, 4H, NC_5H_4 , $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 42,92, 53,93, 114,95, 115,41, 120,94, 121,45, 126,94, 128,02, 128,82, 130,58, 130,68, 130,72, 134,65, 134,68, 141,92, 150,24, 152,04, 154,33, 185,49, 204,70 ppm. IR (CaF_2) : $\nu_{(\text{OCO})}$ 1598,26 s, $\nu_{(\text{CO})}$ 1942,01 vs, 1976,75 m, 2026,30 vs cm^{-1} . ESI-MS : $m/z = 1849,37$ $[\text{M}+\text{H}^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $\text{C}_{106}\text{H}_{72}\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{Ru}_2$: C, 68,90; H, 3,93; N, 7,58. Trouvée: C, 68,74; H, 4,06; N, 7,43.

$\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2(\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5)_2$: **36**

Poudre cristalline violette, Rdt. : 342 mg (77%). RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) : δ = -2,76 (s, 4H, NH), 4,27 (s, 10H, CH_{Fc}), 4,33 (d, 4H, CH_{Fc}), 4,92 (t, 4H, CH_{Fc}), 7,81-7,87 (m, 18H, C_6H_5), 8,26-8,30 (m, 12H, C_6H_5), 8,52 (d, 4H, NC_5H_4 , $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz), 8,93 (s, 8H, CH_{porph}), 9,06 (s, 8H, CH_{porph}), 9,43 ppm (d, 4H, NC_5H_4 , $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 29,77, 69,86, 70,54, 70,76, 120,95, 121,45, 126,89, 126,94, 128,03, 130,79, 134,66, 134,67, 141,94, 150,34, 186,29, 204,43 ppm. IR (CaF_2) : $\nu_{(\text{OCO})}$ 1598,43 s, $\nu_{(\text{CO})}$ 1941,53 vs, 1976,77 m, 2026,12 vs cm^{-1} . ESI-MS : $m/z = 1876,21$ $[\text{M}+\text{H}^+]$. Analyse élémentaire (%) calc. pour $\text{C}_{102}\text{H}_{67}\text{Fe}_2\text{N}_{10}\text{O}_8\text{Ru}_2$: C, 65,36; H, 3,60; N, 7,47. Trouvée: C, 65,35; H, 3,66; N, 7,33.

Préparation des complexes 37 – 39

Une solution contenant un équivalent de triruthénium dodécacarbonyle $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (0,075 mmol, 50 mg) et trois équivalents de l'acide correspondant (0,22 mmol; 86 mg d'acide 4-(octadécyloxy)benzoïque pour **37**, 62 mg d'acide stéarique pour **38**, 62 mg d'acide oléique pour **39**) dans le tétrahydrofurane (20 mL) est chauffée à 120°C dans un tube de Schlenk à pression pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis trois équivalents du ligand 5-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl-21,23H-porphyrine (0,22 mmol, 135 mg) sont ajoutés. La solution est ensuite agitée pendant deux heures à température ambiante puis évaporée. Le produit, obtenu sous la forme d'une poudre cristalline violette stable à l'air, est isolé par précipitation au diéthylether et séché sous vide.

$\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC}-p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O}-(\text{CH}_2)_{17}\text{-CH}_3)_2(\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5)_2$: **37**

Poudre cristalline violette, Rdt. : 432 mg (84%). RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) : δ = -2,77 (s, 4H, NH), 0,82 (t, 6H, $-p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O}-(\text{CH}_2)_{17}\text{-CH}_3$), 1,21 (m, 56H, $-p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O}-(\text{CH}_2)_3\text{-(CH}_2)_{14}\text{-CH}_3$), 1,40 (q, 4H, $-p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 1,73 (q, 4H, $-p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3,95 (t, 4H, $-p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 6,89 (d, 4H, C_6H_4), 7,82-7,85 (m, 18H, C_6H_5), 8,18 (d, 4H, C_6H_4), 8,26-8,30 (m, 12H, C_6H_5), 8,51 (d, 4H, NC_5H_4 , $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz), 8,93 (s, 8H, CH_{porph}), 9,06 (s, 8H, CH_{porph}), 9,45 ppm (d, 4H, NC_5H_4 , $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 22,72, 26,02, 29,63, 29,65, 29,68, 29,72, 31,95, 113,81, 120,67, 126,90, 126,94, 128,04, 134,68, 150,43, 187,56, 204,64 ppm. IR (CaF_2) : $\nu_{(\text{OCO})}$ 1594,58 s, $\nu_{(\text{CO})}$ 1940,63 vs, 1977,82 m, 2025,23 vs cm^{-1} . ESI-MS : m/z = 2325,90 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Analyse élémentaire (%) calc. pour $\text{C}_{140}\text{H}_{140}\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{Ru}_2$: C, 72,33; H, 6,07; N, 6,02. Trouvée: C, 72,26; H, 5,88; N, 5,94.

$\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC}-(\text{CH}_2)_{16}\text{-CH}_3)_2(\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5)_2$: **38**

Poudre cristalline violette, Rdt. : 342 mg (73%). RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) : δ = -2,78 (s, 4H, NH), 0,75 (t, 6H, $-(\text{CH}_2)_{16}\text{-CH}_3$), 0,85-1,46 (m, 56H, $-(\text{CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_{14}\text{-CH}_3$), 1,79 (q, 4H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_{14}\text{-CH}_3$), 2,56 (t, 4H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_{14}\text{-CH}_3$), 7,80-7,86 (m, 18H, C_6H_5), 8,25-8,28 (m, 12H, C_6H_5), 8,40 (d, 4H, NC_5H_4 , $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz), 8,92 (s, 8H, CH_{porph}), 9,01 (s, 8H, CH_{porph}), 9,26 ppm (d, 4H, NC_5H_4 , $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 13,85, 22,62, 26,58, 29,18, 29,44, 29,47, 29,52, 29,54, 29,61, 29,73, 29,82, 31,81, 37,21, 120,92, 126,88, 126,92, 128,02, 130,78, 134,66, 141,96, 150,26, 187,52, 204,86 ppm. IR (CaF_2) : $\nu_{(\text{OCO})}$ 1594,67 s, $\nu_{(\text{CO})}$ 1940,76 vs, 1977,93 m, 2025,14 vs cm^{-1} . ESI-MS : m/z = 2113,82 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Analyse élémentaire (%) calc. pour $\text{C}_{126}\text{H}_{128}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{Ru}_2$: C, 71,64; H, 6,11; N, 6,63. Trouvée: C, 71,36; H, 5,94; N, 6,55.

$\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC}-(\text{CH}_2)_7\text{-CH=CH}-(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3)_2(\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5)_2$: **39**

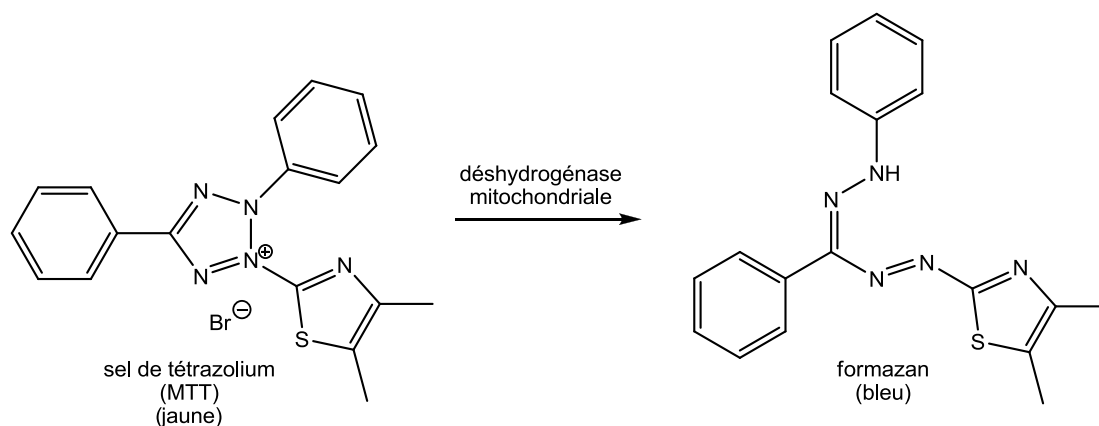
Poudre cristalline violette, Rdt. : 386 mg (83%). RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) : δ = -2,79 (s, 4H, NH), 0,75 (t, 6H, $-(\text{CH}_2)_7\text{-CH=CH}-(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$), 0,85-1,43 (m, 44H, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_3$), 1,77 (m, 8H, $-(\text{CH}_2)_6\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_3$), 2,54 (t, 4H, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH=CH}-(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$), 4,99 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH=CH}-(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$), 7,81-7,86 (m, 18H, C_6H_5), 8,25-8,28 (m, 12H, C_6H_5), 8,39 (d, 4H, NC_5H_4 , $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz), 8,92 (s, 8H, CH_{porph}), 9,01 (s, 8H, CH_{porph}), 9,25 ppm (d, 4H, NC_5H_4 , $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 22,63, 26,57, 29,29, 29,42, 29,51, 29,64, 29,75, 29,80, 31,82, 37,21, 115,38, 120,92, 121,43, 126,88, 126,93, 128,02, 130,10, 131,51, 131,62, 134,66, 141,96,

150,26, 187,55, 204,83 ppm. IR (CaF₂) : $\nu_{(\text{OCO})}$ 1594,23 s, $\nu_{(\text{CO})}$ 1940,69 vs, 1977,85 m, 2025,34 vs cm⁻¹. ESI-MS : m/z = 2109,79 [M+H⁺]. Analyse élémentaire (%) calc. pour C₁₂₆H₁₂₄N₁₀O₈Ru₂: C, 71,77; H, 5,93; N, 6,64. Trouvée: C, 71,54; H, 5,97; N, 6,49.

Tests biologiques

Détermination de la cytotoxicité

Les lignées cellulaires des carcinomes ovariens humains A2780 et A2780cisR proviennent de l'European Centre of Cell Cultures (ECACC, Salisbury, UK) et ont été maintenues en culture selon les indications du fournisseur. Les cellules ont été cultivées en routine sur le milieu RPMI 1640 contenant 10% de sérum foetal de veau (SFC) et des antibiotiques, à 37°C et sous une atmosphère de 6% de CO₂. Pour l'évaluation des tests cytotoxiques, les cellules ont été déposées sur des plaques microtitre à 96 puits (Costar, Integra Biosciences, Cambridge, USA) et cultivées pendant 24 heures. Les complexes testés sont d'abord dissous dans du diméthylsulfoxyde, puis dilués dans le milieu de culture pour atteindre une concentration en diméthylsulfoxyde de 0,5 % (concentration à laquelle le diméthylsulfoxyde ne montre pas de cytotoxicité), et ajoutées au milieu cellulaire pour 72 heures d'incubation. Les solutions de rHSA ont également été diluées directement dans le milieu de culture afin d'obtenir la concentration désirée et ajoutées au milieu cellulaire pour 72 heures d'incubation. Le test MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium) impliquant la conversion du sel de tétrazolium en formazan par l'activité enzymatique de la déshydrogénase mitochondriale, a été réalisé en triplicats au cours des deux dernières heures sans aucun changement du milieu de culture.



Après l'exposition aux différents complexes, le MTT (Sigma) a été ajouté aux cellules à la concentration finale de 0.2 mg/ml et incubé pendant deux heures, puis le milieu de culture a été aspiré et le précipité bleu de formazan a été dissout dans une solution de 0,1 N HCl dans le 2-propanol. La densité optique a été quantifiée à 540 nm par un lecteur de plaques multipuits (iEMS Reader MF, Labsystems, US) et le pourcentage de cellules survivantes a été calculé grâce au rapport de l'absorbance des cellules traitées sur l'absorbance des cellules non traitées. Les valeurs IC₅₀ pour l'inhibition de la croissance cellulaire ont été déterminées en ajustant les valeurs obtenues pour les pourcentages de cellules survivantes en fonction de la concentration de drogue grâce à une fonction sigmoïde (Origin v7.5).

Détermination de la phototoxicité

Les cellules A2780, HeLa, A549 et Me300 ont été cultivées sur des plaques de culture à 96 puits (Corning, NY) jusqu'à 75% de confluence. Les milieux de culture ont été remplacés par des milieux frais contenant les complexes testés, et les cellules ont été exposées ainsi pendant 24 heures et/ou 48 heures.

Microscopie à fluorescence

Les cellules ont été cultivées sur des lames histologiques dans un milieu complet jusqu'à 25% de confluence puis exposées aux complexes pendant 24 heures à l'obscurité. Les lames ont été fixées pendant dix minutes dans le formol tamponné et les noyaux ont été marqués avec l'hydrochlorure de 4',6'-diamidino-2-phénylindolyl (DAPI, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) selon les indications du fournisseur. Les lames ont été montées avec un mélange 20% PBS-glycérol et analysées sous un microscope à fluorescence (Axioplan2, Carl Zeiss, Feldbach, Switzerland).

Etudes électrochimiques

Un équipement électrochimique conventionnel a été utilisé pour la voltammétrie cyclique et la voltammétrie sur électrode à disque tournant (EG&G Princeton applied Research Model 362 scanning potentiostat with an XY recorder or a power Lab/4SP, Scope version 3.6.10, AD Instrument). Pour chaque expérience de voltammétrie cyclique et de voltammétrie sur électrode à disque tournant ($\omega = 2000$ t/min), une électrode de travail en platine (disque de 1

mm de diamètre) a été utilisée. Tous les potentiels ont été référencés à l'électrode de calomel saturée (ECS).

Définitions: E_{pa} et E_{pc} sont les potentiels des pics anodiques et cathodiques, respectivement. Similairement, i_{pa} et i_{pc} correspondent aux courants des pics anodiques et cathodiques en voltammétrie cyclique. i_{lim} est le courant limitant en voltammétrie cyclique à électrode à disque tournant de platine (Pt-RDE), v la vitesse de balayage et ω la fréquence de rotation de l'électrode à disque.

Chapitre VIII

Annexes

Données radiocristallographiques

Les mesures radiocristallographiques ont été effectuées sur un appareil Stoe Imaging Plate Diffractometer System (Stoe & Cie, 2000) ou sur un appareil Stoe Mark II-IPDS (Stoe & Cie, 2002) (équipés d'une tête goniométrique et d'un monochromateur en graphite). Les collections de données ont été obtenues en utilisant la radiation $K\alpha$ du molybdène ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Les structures ont été résolues à l'aide du programme SHELXS-97 [147] et affinées à l'aide de SHELXL-97 [148]. Les structures moléculaires ont été représentées à l'aide des programmes ORTEP et Mercury. Les Tableaux 1 à 5 résument les paramètres cristallographiques de chaque cristal mesuré.

Les listes complètes des paramètres atomiques et des longueurs de liaisons ont été déposées au Cambridge Crystallographic Data Center, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (e-mail : deposit@ccdc.cam.ac.uk ou [www : http://www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk)), numéros de dépôt CCDC : 687524 : **[4]**(PF₆)₂ · 4 H₂O, 755206 : **[10]**PF₆, 755207 : **[11]**PF₆, 755208 : **[13]**PF₆ · CH₂Cl₂, 771826 : **[30]**PF₆. Les données radiocristallographiques concernant le composé **[33]**PF₆ n'ont pas été référencées en raison de la faible qualité des cristaux obtenus.

Tableau 1: Données radiocristallographiques pour [4](PF₆)₂ · 4 H₂O

Formule chimique	C ₂₇ H ₄₁ F ₁₂ N ₃ O ₄ P ₂ RuS ₃
Masse molaire	958,82
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	<i>P</i> 1 (no. 2)
Couleur du cristal et forme	Orange, bloc
Taille du cristal (mm)	0,12 x 0,09 x 0,08
<i>a</i> (Å)	8,1214(6)
<i>b</i> (Å)	15,2254(12)
<i>c</i> (Å)	17,0575(13)
α (°)	67,194(6)
β (°)	79,343(6)
γ (°)	88,307(6)
<i>V</i> (Å ³)	1908,7(3)
<i>Z</i>	2
<i>T</i> (K)	203(2)
<i>D_c</i> (g·cm ⁻³)	1,668
μ (mm ⁻¹)	0,754
Amplitude des scans (°)	1,32 < θ < 25,66
Réflexions uniques	7201
Réflexions observées [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	5463
<i>R</i> _{int}	0,0521
Indices <i>R</i> finaux [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]*	<i>R</i> _I = 0,0387, <i>wR</i> ₂ 0,0928
Indices <i>R</i> (toutes données)	<i>R</i> _I = 0,0544, <i>wR</i> ₂ 0,0964
Coefficient de corrélation	0,938
Max, Min $\Delta\rho$ (eÅ ⁻³)	1,025, -0,665

* Structure affinée sur F_0^2 : $wR_2 = [\sum[w(F_0^2 - F_c^2)^2] / \sum w(F_0^2)^2]^{1/2}$, où $w^{-1} = [\sum(F_0^2) + (aP)^2 + bP]$ et $P = [\max(F_0^2, 0) + 2F_c^2]/3$

Tableau 2: Données radiocristallographiques pour [10]PF₆

Formule chimique	C ₁₈ H ₂₁ ClF ₆ N ₂ PRhS
Masse molaire	580,76
Système cristallin	Orthorhombique
Groupe d'espace	<i>Pmn</i> 2 ₁ (no. 31)
Couleur du cristal et forme	Orange, bloc
Taille du cristal (mm)	0,24 x 0,18 x 0,16
<i>a</i> (Å)	12,763(3)
<i>b</i> (Å)	8,123(2)
<i>c</i> (Å)	10,531(2)
<i>V</i> (Å ³)	1091,8(4)
<i>Z</i>	2
<i>T</i> (K)	173(2)
<i>D_c</i> (g·cm ⁻³)	1,767
<i>μ</i> (mm ⁻¹)	1,132
Amplitude des scans (°)	2,51 < <i>θ</i> < 26,16
Réflexions uniques	2237
Réflexions observées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	1944
<i>R_{int}</i>	0,0430
Indices <i>R</i> finaux [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]*	<i>R_I</i> = 0,0406, <i>wR₂</i> 0,1052
Indices <i>R</i> (toutes données)	<i>R_I</i> = 0,0477, <i>wR₂</i> 0,1092
Coefficient de corrélation	1,059
Max, Min Δρ (eÅ ⁻³)	0,768, -0,590

* Structure affinée sur F_0^2 : $wR_2 = [\Sigma[w(F_0^2 - F_c^2)^2] / \Sigma w(F_0^2)^2]^{1/2}$, où $w^{-1} = [\Sigma(F_0^2) + (aP)^2 + bP]$ et $P = [\max(F_0^2, 0) + 2F_c^2]/3$

Tableau 3: Données radiocristallographiques pour [11]PF₆

Formule chimique	C ₁₈ H ₂₁ ClF ₆ N ₂ PIrS
Masse molaire	670,05
Système cristallin	Orthorhombique
Groupe d'espace	<i>Pmn</i> 2 ₁ (no. 31)
Couleur du cristal et forme	Rouge, bloc
Taille du cristal (mm)	0,19 x 0,18 x 0,14
<i>a</i> (Å)	12,739(3)
<i>b</i> (Å)	8,179(2)
<i>c</i> (Å)	10,486(2)
<i>V</i> (Å ³)	1092,6(4)
<i>Z</i>	2
<i>T</i> (K)	173(2)
<i>D_c</i> (g·cm ⁻³)	2,037
<i>μ</i> (mm ⁻¹)	6,460
Amplitude des scans (°)	2,52 < <i>θ</i> < 26,14
Réflexions uniques	2129
Réflexions observées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	1981
<i>R_{int}</i>	0,0486
Indices <i>R</i> finaux [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]*	<i>R_I</i> = 0,0506, <i>wR₂</i> 0,1334
Indices <i>R</i> (toutes données)	<i>R_I</i> = 0,0542, <i>wR₂</i> 0,1408
Coefficient de corrélation	1,128
Max, Min Δρ (eÅ ⁻³)	1,439, -4,903

* Structure affinée sur F_0^2 : $wR_2 = [\Sigma[w(F_0^2 - F_c^2)^2] / \Sigma w(F_0^2)^2]^{1/2}$, où $w^{-1} = [\Sigma(F_0^2) + (aP)^2 + bP]$ et $P = [\max(F_0^2, 0) + 2F_c^2]/3$

Tableau 4: Données radiocristallographiques pour [13]PF₆ · CH₂Cl₂

Formule chimique	C ₂₁ H ₂₆ Cl ₅ F ₆ N ₂ PRuSSn
Masse molaire	880,48
Système cristallin	Orthorhombique
Groupe d'espace	<i>Pnma</i> (no. 62)
Couleur du cristal et forme	Orange, bloc
Taille du cristal (mm)	0,23 x 0,16 x 0,14
<i>a</i> (Å)	23,176(5)
<i>b</i> (Å)	13,078(3)
<i>c</i> (Å)	10,099(2)
<i>V</i> (Å ³)	3061,0(11)
<i>Z</i>	4
<i>T</i> (K)	173(2)
<i>D_c</i> (g·cm ⁻³)	1,911
<i>μ</i> (mm ⁻¹)	1,919
Amplitude des scans (°)	2,35 < <i>θ</i> < 25,61
Réflexions uniques	2828
Réflexions observées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	1894
<i>R_{int}</i>	0,0417
Indices <i>R</i> finaux [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]*	<i>R_I</i> = 0,0350, <i>wR₂</i> 0,0696
Indices <i>R</i> (toutes données)	<i>R_I</i> = 0,0614, <i>wR₂</i> 0,0734
Coefficient de corrélation	0,860
Max, Min Δρ (eÅ ⁻³)	0,923, -0,697

* Structure affinée sur *F_o²*: $wR_2 = [\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma w(F_o^2)^2]^{1/2}$, où $w^{-1} = [\Sigma(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$ et $P = [\max(F_o^2, 0) + 2F_c^2]/3$

Tableau 5: Données radiocristallographiques pour [30]PF₆

Formule chimique	C ₃₀ H ₂₇ F ₆ PRu ₂ S ₃
Masse molaire	830,81
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	C2/c (no. 15)
Couleur du cristal et forme	Jaune, bloc
Taille du cristal (mm)	0,23 x 0,18 x 0,15
<i>a</i> (Å)	39,0178(15)
<i>b</i> (Å)	10,4836(3)
<i>c</i> (Å)	30,5653(13)
β (°)	106,929(3)
<i>V</i> (Å ³)	11960,9(8)
<i>Z</i>	16
<i>T</i> (K)	173(2)
<i>D_c</i> (g·cm ⁻³)	1,845
μ (mm ⁻¹)	1,332
Amplitude des scans (°)	1,50 < θ < 29,28
Réflexions uniques	16075
Réflexions observées [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	11044
<i>R_{int}</i>	0,1253
Indices <i>R</i> finaux [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]*	<i>R_I</i> = 0,0688, <i>wR₂</i> 0,0812
Indices <i>R</i> (toutes données)	<i>R_I</i> = 0,1153, <i>wR₂</i> 0,0892
Coefficient de corrélation	1,116
Max, Min $\Delta\rho$ (eÅ ⁻³)	1,149, -1,232

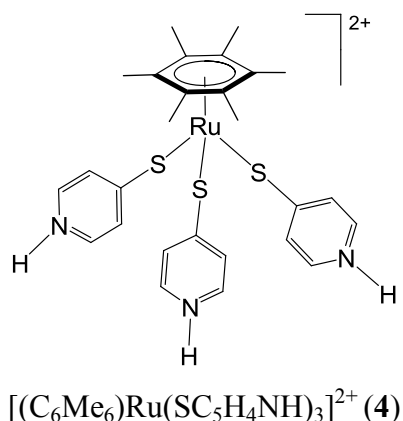
* Structure affinée sur F_0^2 : $wR_2 = [\sum[w(F_0^2 - F_c^2)^2] / \sum w(F_0^2)^2]^{1/2}$, où $w^{-1} = [\sum(F_0^2) + (aP)^2 + bP]$ et $P = [\max(F_0^2, 0) + 2F_c^2]/3$

Chapitre IX

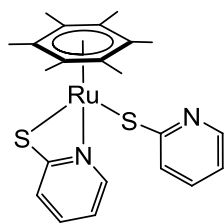
Résumé et perspectives

Ce travail de thèse avait pour but de synthétiser et de caractériser des composés arène-ruthénium mono- et dinucléaire afin d'évaluer leur potentiel biologique dans le domaine du traitement contre le cancer.

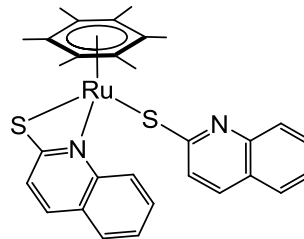
Dans un premier temps, nous avons synthétisé les complexes mononucléaires de ruthénium $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{SC}_5\text{H}_4\text{NH})_3]^{2+}$ (arène = C_6H_6 : **1**, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Me}$: **2**, $p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me}$: **3**, C_6Me_6 : **4**) par réaction du complexe dinucléaire $[(\text{arène})\text{RuCl}_2]_2$ correspondant avec la 4-mercaptopyridine. L'étude des propriétés biologiques de ces complexes montre que ces derniers possèdent une faible activité anticancéreuse, avec une valeur IC_{50} de $74\ \mu\text{M}$ envers la lignée cellulaire de l'appareil génital féminin A2780 (carcinome ovarien humain) pour le complexe le plus actif $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\text{SC}_5\text{H}_4\text{NH})_3]^{2+}$ (**4**).



Ensuite, dans le but d'étudier de manière générale l'approche synthétique pour les complexes monocationiques **1** – **4**, nous avons fait réagir le complexe $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2$ avec le 2-pyridinethiol ainsi qu'avec l'analogue 2-quinolinethiol. Bien que la réaction soit effectuée dans les mêmes conditions que pour la synthèse des complexes **1** – **4**, nous n'avons pas obtenu les complexes monocationiques thiolato-pyridinium escomptés, mais les complexes neutres mononucléaires de ruthénium $(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\eta^2\text{-SC}_5\text{H}_4\text{N})(\eta^1\text{-SC}_5\text{H}_4\text{N})$ (**5**) et $(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\eta^2\text{-SC}_9\text{H}_6\text{N})(\eta^1\text{-SC}_9\text{H}_6\text{N})$ (**6**). Toutefois, les propriétés biologiques de ces derniers n'ont pas été évaluées à cause de la faible solubilité que présentent ces complexes.

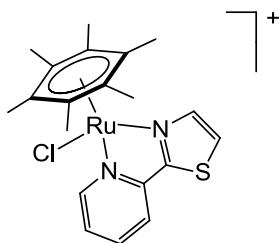


$(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\eta^2\text{-SC}_5\text{H}_4\text{N})(\eta^1\text{-SC}_5\text{H}_4\text{N})$ (**5**)



$(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\eta^2\text{-SC}_9\text{H}_6\text{N})(\eta^1\text{-SC}_9\text{H}_6\text{N})$ (**6**)

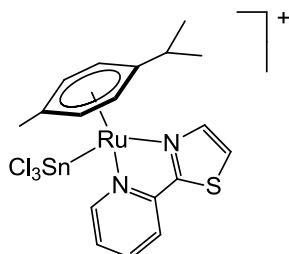
Nous avons également synthétisé les complexes mononucléaires de ruthénium $[(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**7**), $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**8**), $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**9**), obtenus en faisant réagir les complexes dinucléaires $[(\text{arène})\text{RuCl}_2]_2$ (arène = C_6H_6 , $p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me}$, C_6Me_6) avec la 2-(pyridine-2-yl)thiazole (pyTz), ainsi que les complexes pentaméthylcyclopentadiényle isoélectroniques $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**10**) et $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Ir}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**11**), obtenus par réaction des complexes isoélectroniques $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{MCl}_2]_2$ ($\text{M} = \text{Rh}, \text{Ir}$) avec la 2-(pyridine-2-yl)thiazole (pyTz). L'étude des propriétés anticancéreuses de ces complexes envers les lignées cellulaires A2780 et A2780cisR a montré que les complexes **7** – **11** présentent une faible cytotoxicité, avec une valeur IC_{50} de 182,4 μM envers la lignée cellulaire A2780 et de 178,2 μM envers la lignée cellulaire A2780cisR pour le complexe le plus actif $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**9**).



$[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\text{pyTz})\text{Cl}]^+$ (**9**)

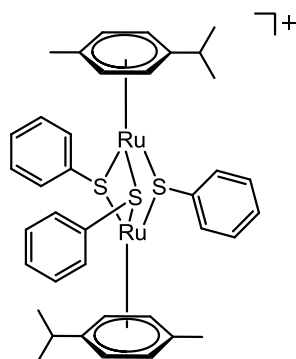
Ensuite, nous avons obtenu les complexes de ruthénium trichlorostannyle $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{pyTz})(\text{SnCl}_3)]^+$ (**12**) et $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\text{pyTz})(\text{SnCl}_3)]^+$ (**13**) monocationiques par réaction des composés **[8]Cl** et **[9]Cl** avec le dichlorostannyle anhydre (SnCl_2). La réaction des composés **[7]Cl**, **[10]Cl** et **[11]Cl** avec SnCl_2 anhydre a également été effectuée, mais elle n'a pas abouti à cause de la faible solubilité des particules solides obtenues dans le mélange réactionnel. L'activité anticancéreuse des complexes **12** et **13** est meilleure que celle observée pour les complexes **7** – **11**, avec une valeur IC_{50} de 46,1 μM envers la lignée cellulaire A2780 et de 117,8 μM envers la lignée cellulaire A2780cisR pour le complexe le

plus actif $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{pyTz})(\text{SnCl}_3)]^+$ (**12**). Toutefois, l'utilisation de ce type de complexe dans le domaine biologique présente peu d'intérêt à cause de la faible solubilité de ces complexes, et également à cause de la toxicité que présente l'étain envers les organismes vivants.



$[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{pyTz})(\text{SnCl}_3)]^+$ (**12**)

Dans un deuxième temps, ce travail de thèse a été consacré à l'étude de complexes dinucléaires de ruthénium. La première famille de complexes dinucléaires de ruthénium obtenu est du type $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = C_6H_6 : **30**, $p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me}$: **31**, C_6Me_6 : **32**), $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$: **22**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$: **23**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **24**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **25**), et $[(\text{arène})_2\text{Ru}_2(\text{S-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH})_3]^+$ (arène = $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ avec $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$: **26**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$: **27**, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **28**, $(\text{CH}_2)_4\text{-O-C(O)-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3$: **29**).

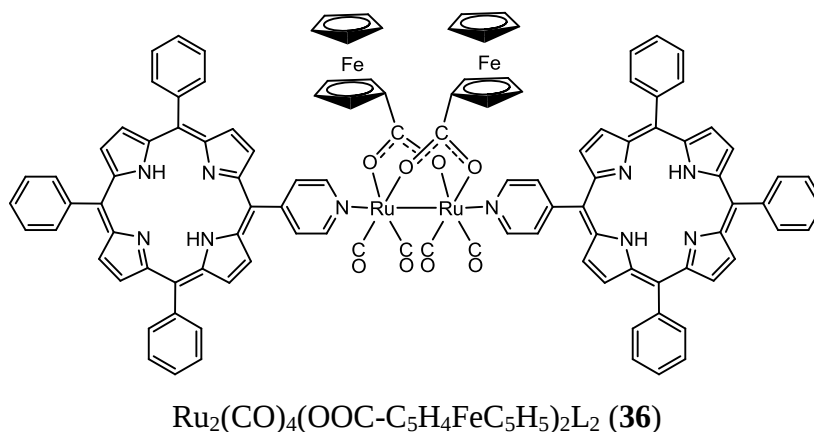


$[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (**31**)

L'étude des propriétés biologiques des complexes **22** – **32** a montré que ce type de complexes possède une activité anticancéreuse très élevée avec des valeurs IC_{50} en dessous

de 1 μM ; en effet, le complexe le plus actif $[(p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})_2\text{Ru}_2(\text{SPh})_3]^+$ (**31**) présente des valeurs IC_{50} de 0,240 μM envers la lignée cellulaire A2780 et de 0,253 μM envers la lignée cellulaire A2780cisR. L'étude des propriétés biologiques des complexes **22** – **32** nous a également permis de mettre en évidence le fait que l'introduction d'un substituant hydroxo sur la position *para* des groupements phényles des ponts thiophénolato réduit l'activité biologique d'un facteur 100 environ, alors que l'introduction de chaînes lipophiles sur les ligands arènes n'augmente pas la cytotoxicité des complexes mais provoque une légère diminution de l'activité biologique.

Enfin, nous avons obtenu les complexes de type « sawhorse » $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOCR})_2\text{L}_2$ avec $\text{L} = 5\text{-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23H-porphyrine}$ et $\text{R} = \text{-C}_6\text{H}_5$: **34**, $\text{-CH}_2\text{-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$: **35** et $\text{-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5$: **36**, puis les complexes analogues $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOCR}')_2\text{L}_2$ avec $\text{L} = 5\text{-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl,21,23H-porphyrine}$ et $\text{R}' = \text{-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O-(CH}_2\text{)}_{17}\text{-CH}_3$: **37**, $\text{-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CH}_3$: **38** et $\text{-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH}_3$: **39**. Nous avons synthétisé ces complexes afin d'évaluer leur potentiel dans le domaine de la thérapie photodynamique, étant donné que ces derniers possèdent comme agent photosensibilisant des ligands porphyriniques sur les positions équatoriales.



Les études biologiques des complexes **34** – **39** ont montré que le complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2\text{L}_2$ (**36**) est actif avant irradiation, ce qui présente un désavantage en ce qui concerne l'utilisation de ce complexe en thérapie photodynamique car le but est d'obtenir des complexes qui ne présentent pas ou peu de propriétés cytotoxiques avant irradiation. Concernant l'étude des propriétés biologiques des complexes **34** – **39** après irradiation, les tests n'ont pas été effectués à cause de la faible solubilité que possèdent ces complexes dans les solvants tels que l'eau ou le DMSO.

Les complexes synthétisés au cours de ce travail de thèse présentent dans l'ensemble une activité biologique satisfaisante. Cependant, les résultats les plus prometteurs ont été obtenus avec les complexes dinucléaires de ruthénium contenant des ponts thiophénolato, dont certains possèdent une valeur IC_{50} inférieure à 1 μM envers les lignées cellulaires A2780 et A2780cisR. Aux vues des résultats positifs obtenus, nous pouvons envisager de synthétiser une grande variété de complexes dinucléaires de ruthénium dont les ponts thiophénolato possèdent des substituants de nature différente, et d'étudier par la suite l'influence que peut avoir ces substituants sur les propriétés biologiques de ce type de complexe. La modification des ponts thiophénolato peut se faire soit en utilisant comme réactif des thiophénols fonctionnalisés, soit en effectuant une estérification sur des complexes de type $[(arène)_2Ru_2(S-p-C_6H_4-OH)_3]^+$, ou encore par un couplage de Suzuki sur des complexes de type $[(arène)_2Ru_2(S-p-C_6H_4-Br)_3]^+$. Concernant les résultats obtenus avec les complexes dinucléaires de type « sawhorse » $Ru_2(CO)_4(OOCR)_2L_2$ en vue de leur utilisation dans le domaine de la thérapie photodynamique, il est possible d'envisager l'utilisation d'acides hydrosolubles comme réactif de départ. En effet, le fait de substituer les positions axiales de ce type de complexes avec des groupements hydrosolubles pourrait avoir pour effet d'augmenter la solubilité de ces derniers dans l'eau ou le DMSO, et ainsi ouvrir la voie vers l'étude des propriétés biologiques d'une grande variété de ce type de complexes en thérapie photodynamique.

Chapitre X

Références

1. I. Bratsos, St. Jedner, T. Gianferrara, E. Alessio, *Chimia* **2007**, 61, 692.
2. B. Rosenberg, L. Vancamp, J.E. Trosko, V.H. Mansour, *Nature* **1969**, 222, 385.
3. American Cancer Society, *Global Cancer - Facts & Figures* **2007**, 1.
4. W. H. Ang, P. J. Dyson, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4003.
5. J. Reedijk, *Chem. Commun.* **1996**, 801.
6. U. M. Ohndorf, M. A. Rould, Q. He, C. O. Pabo, S.J. Lippard, *Nature* **1999**, 399, 708.
7. J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1303.
8. E. Wong, C. M. Giandomenico, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2451.
9. M. Galanski, M. A. Jakupc, B. K. Keppler, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2075.
10. C. S. Allardyce, P. J. Dyson, *Platinum Met. Rev.* **2001**, 45, 62.
11. J. Kostova, *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 1085.
12. P. J. Dyson, G. Sava, *Dalton Trans.* **2006**, 1929.
13. C. S. Allardyce, A. Dorcier, C. Scolaro, P. J. Dyson, *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, 19, 1.
14. J. R. Durig, J. Danneman, W. D. Behnke, E. E. Mercer, *Chem.- Biol. Interact.* **1976**, 13, 287.
15. M. J. Clarke, *Met. Ions Biol. Syst.* **1980**, 11, 231.
16. P. J. Dyson, *Chimia* **2007**, 61, 698.
17. L. D. Dale, J. H. Tocher, T. M. Dyson, D. I. Edwards, D. A. Tocher, *Anti-Cancer Drug Des.* **1992**, 7, 3.
18. S. J. Dougan, P. J. Sadler, *Chimia* **2007**, 61, 704.
19. C. S. Allardyce, P. J. Dyson, D. J. Ellis, S. L. Heath, *Chem. Commun.* **2001**, 1396.
20. R. E. Morris, R. E. Aird, P. d. S. Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hughes, S. Pearsons, A. Parkin, G. Boyd, D. I. Jodrell, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3616.
21. M. Melchart, P. J. Sadler, in, G. Jaouen (editor), *Bioorganometallics* **2006**, Wiley-VCH, Weinheim, 39.
22. L. Ronconi, P. J. Sadler, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1633.
23. E. Alessio, G. Mestroni, G. Nardin, W. M. Attia, M. Calligaris, G. Sava, S. Zorzet, *inorg. Chem.* **1988**, 27, 4099.
24. G. Sava, S. Pacor, S. Zorzet, E. Alessio, G. Mestroni, *Pharmacol. Res.* **1989**, 21, 617.
25. M. Coluccia, G. Sava, F. Loseto, A. Nassi, A. Boccarelli, D. Giordano, E. Alessio, G. Mestroni, *Eur. J. Cancer* **1993**, 29, 1873.
26. G. Mestroni, E. Alessio, G. Sava, *Int. Patent* **1998**, *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*, 157.
27. M. J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 236, 209.
28. G. Sava, A. Bergamo, S. Zorzet, B. Gava, C. Carsa, M. Cocchietto, A. Furlani, V. Scarcia, B. Serli, E. Iengo, E. Alessio, G. Mestroni, *Eur. J. Cancer* **2002**, 38, 427.
29. G. Tresoldi, S. Lanza, S. Di Pietro, D. Drommi, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 4807.
30. G. von Poelhsitz, A. A. Batista, E. E. Castellano, J. Ellena, *Inorg. Chem. Commun.* **2006**, 9, 773.
31. G. von Poelhsitz, A. A. Batista, J. Ellena, E. E. Castellano, E. S. Lang, *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, 8, 805.

32. F. B. do Nascimento, G. V. Poelhsitz, F. R. Pavan, D. N. Sato, C. Q. F. Leite, H. S. Selistre-de-Araújo, J. Ellena, E. E. Castellano, V. M. Deflon, A. A. Batista, *J. Inorg. Biochem.* **2008**, 102, 1783.
33. P. K. Pal, M. G. B. Drew, D. Datta, *New J. Chem.* **2003**, 27, 197.
34. M. El-Khateeb, K. Damer, H. Görls, W. Weigang, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 2227.
35. S. D. Dwivedi, S. K. Dubey, A. K. Singh, K. K. Pandey, D. S. Pandey, *Inorg. Chim. Acta.* doi:10.1016/j.ica.2010.02.015.
36. M. Hossain, S. K. Chattopadhyay, S. Ghosh, *Polyhedron* **1997**, 16, 4313.
37. P. Kumar, M. Yadav, A. K. Singh, D. S. Pandey, *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 994.
38. A. E. Diaz-Alvarez, P. Crochet, M. Zablocka, C. Duhayon, V. Cadierno, J. Gimeno, J.-P. Majoral, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1671.
39. C. S. Allardyce, P. J. Dyson, D. J. Ellis, P. A. Salter, R. Scopelliti, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 668, 35.
40. F. Chérioux, B. Therrien, G. Süss-Fink, *Chem. Commun.* **2004**, 204.
41. G. Süss-Fink, B. Therrien, *Organometallics* **2007**, 26, 766.
42. H. Horváth, G. Laurenczy, A. Kathó, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 1036.
43. P. J. Dyson, D. J. Ellis, W. Henderson, G. Laurenczy, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 216.
44. S. K. Singh, S. Joshi, A. R. Singh, J. K. Saxena, D. S. Pandey, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 10869.
45. V. Cadierno, P. Crochet, S. E. Garcia-Garrido, J. Gimeno, *Dalton Trans.* **2004**, 3635.
46. E. Burri, M. Öhm, C. Daguene, K. Severin, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5055.
47. J. Canivet, G. Labat, H. Stoeckli-Evans, G. Süss-Fink, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 22, 4493.
48. J. Canivet, G. Süss-Fink, *Green Chem.* **2007**, 9, 391.
49. J. Canivet, L. Karmazin-Brelot, G. Süss-Fink, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3202.
50. O. Nestler, K. Severin, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3907.
51. S. Ogo, T. Abura, Y. Watanabe, *Organometallics* **2002**, 21, 2964.
52. J. Canivet, G. Süss-Fink, P. Štěpnička, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 30, 4736.
53. B. Therrien, G. Süss-Fink, P. Govindaswamy, A. K. Renfrew, P. J. Dyson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3773.
54. H. Piotrowski, G. Hilt, A. Schulz, P. Mayer, K. Polborn, K. Severin, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3196.
55. H. Piotrowski, K. Polborn, G. Hilt, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2699.
56. K. Severin, *Chem. Commun.* **2006**, 3859.
57. M. Auzias, B. Therrien, G. Süss-Fink, *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, 10, 1420.
58. P. Govindaswamy, D. Linder, J. Lacour, G. Süss-Fink, B. Therrien, *Dalton Trans.* **2007**, 4457.
59. P. Govindaswamy, G. Süss-Fink, B. Therrien, *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, 10, 1489.
60. P. Govindaswamy, G. Süss-Fink, B. Therrien, *Organometallics* **2007**, 26, 915.
61. T. Brasey, R. Scopelliti, K. Severin, *Chem. Commun.* **2006**, 3308.
62. A. Meister, G. Meister, G. Süss-Fink, *J. Mol. Cat.* **1994**, 92, 123.
63. C. A. Johnson, S. Sharma, B. Subramaniam, A. S. Borovik, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9698.
64. G. Süss-Fink, B. Mollwitz, B. Therrien, M. Dadras, G. Laurenczy, A. Meister, G. Meister, *J. Clust. Sci.* **2007**, 18, 87.
65. P. Govindaswamy, J. Canivet, B. Therrien, G. Süss-Fink, P. Štěpnička, J. Ludvík, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 3664.

66. F. A. Beckford, G. Leblanc, J. Thessing, M. Shaloski Jr., B. J. Frost, L. Li, N. P. Seeram, *Inorg. Chem. Commun.* **2009**, 12, 1094.
67. C. Alagöz, D. J. Brauer, F. Mohr, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1283.
68. D. P. Halbach, C.G. Hamaker, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3349.
69. C. G. Hamaker, D. P. Halbach, *Polyhedron* **2009**, 28, 2228.
70. H. Wang, X.-Q. Guo, R. Zhong, Y.-J. Lin, P.-C Zhang, x.-F Hou, **2009**, 3362.
71. M. El-Khateeb, K. Damer, H. Görls, W. Weigand, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 2227.
72. M. Auzias, B. Therrien, G. Süß-Fink, P. Štěpnička, W. H. Ang, P. J. Dyson, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 578.
73. C. Scolaro, A. Bergamo, L. Brescacin, R. Delfino, M. Cocchietto, G. Laurenczy, T. J. Geldbach, G. Sava, P. J. Dyson, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4161.
74. G. Sava, S. Zorzet, C. Turrin, F. Vita, M. R. Soranzo, G. Zabucchi, M. Cocchietto, A. Bergamo, S. DiGiovine, G. Pezzoni, L. Sartor, S. Garbisa, *Clin. Cancer Res.* **2003**, 9, 1898.
75. S. Zorzet, A. Bergamo, M. Cocchietto, A. Sorc, B. Gava, E. Alessio, E. Iengo, G. Sava, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, 295, 927.
76. K. Brandt, W. S. Sheldrick, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 1237.
77. L. J. Fitzpatrick, H. A. Goodwin, *Inorg. Chim. Acta.* **1982**, 61, 229.
78. M. Maji, P. Sengupta, S. K. Chattopadhyay, G. Mostafa, C. H. Schwalbe, S. Ghosh, *J. Coord. Chem.* **2001**, 54, 13.
79. N. Chanda, D. Paul, S. Kar, S. M. Mobin, A. Datta, V. G. Puranik, K. K. Rao, G. K. Lahiri, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 3499.
80. B. K. Panda, K. Ghosh, S. Chattopadhyay, A. Chakravorty, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 674, 107.
81. R. Gobetto, G. Caputo, C. Garino, S. ghiani, C. Nervi, L. Salassa, E. Rosenberg, J. B. Alexander Ross, G. Viscardi, G. Martra, I. Miletto, M. Milanese, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 2839.
82. R. E Aird, J. Cummings, A. A. Ritchie, M. Muir, R. E. Morris, H. Chen, P. J. Sadler, D. I. Jodrell, *Br. J. Cancer* **2002**, 86, 1652.
83. A. Dorcier, P. J. Dyson, C. Gossens, U. Rothlisberger, R. Scopelliti, I. Tavernelli, *Organometallics* **2005**, 24, 2114.
84. M. G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, R. E. Eichinger, M. A. Jakupec, K. Severin, B. K. Keppler, *Organometallics* **2009**, 28, 6260.
85. S. Grguric-Sipka, I. N. Stepanenko, J. M. Lazic, C. Bartel, M. A. Jakupec, V. B. Arion, B. K. Keppler, *Dalton Trans.* **2009**, 3334,
86. R. Schuecker, R. O. John, M. A. Jakupec, V. B. Arion, B. K. Keppler, *Organometallics* **2008**, 27, 6587.
87. W. F. Schmid, R. O. John, V. B. Arion, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *Organometallics* **2007**, 26, 6643.
88. A. Dorcier, C. G. Hartinger, R. Scopelliti, R. H. Fish, B. K. Keppler, P. J. Dyson, *J. Inorg. Biochem.* **2008**, 102, 1066.
89. M. Scharwitz, I. Ott, Y. Geldmacher, R. Gust, W. S. Sheldrick, *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 2299.
90. S. Schäfer, W. S. Sheldrick, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 1300.
91. K. T. Prasad, B. Therrien, K. M. Rao, *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3049.
92. K. T. Prasad, B. Therrien, K. M. Rao, *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 226.
93. B. Therrien, T.-T. Thai, J. Freudenreich, G. Süß-Fink, S. S. Shapovalov, A. A. Pasynskii, L. Plasseraud, *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 409.

94. H. Aneetha, P. S. Zacharias, B. Srinivas, G. H. Lee, Y. Wang, *Polyhedron* **1999**, *18*, 299.
95. M. S. Holt, W. L. Wilson, J.H. Nelson, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 11.
96. S. Chatterjee, S. Kundu, A. Bhattacharyya, C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2008**, *13*, 1149.
97. A. Bergamo, A. Masi, P. J. Dyson, G. Sava, *Int. J. Oncol.* **2008**, *33*, 1281.
98. J. M. Rademaker-Lakhai, D. van der Bongard, D. Pluim, J. H. Beijnen, J. H. M. Schellens, *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 3717.
99. M. Gielen, *Appl. Organomet. Chem.* **2002**, *16*, 481.
100. C. G. Hartinger, Y. O. Tsybin, J. Fuchser, P. J. Dyson, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 17.
101. A. Casini, C. Hartinger, C. Gabbiani, E. Mini, P. J. Dyson, b. K. Keppler, L. Messori, *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 564.
102. A. E. Egger, C. G. Hartinger, H. Ben Hamidane, Y. O. Tsybin, B. K. Keppler, P. J. Dyson, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10626.
103. C. G. Hartinger, A. Casini, C. Duhot, Y. O. Tsybin, L. Messori, P. J. Dyson, *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 2136.
104. P. Heffeter, U. Jungwirth, M. Jakupec, C. Hartinger, M. Galanski, L. Elbling, M. Micksche, B. Keppler, W. Berger, *Drug Resist. Updates* **2008**, *11*, 1.
105. P. J. Dyson, G. Sava, *Dalton Trans.* **2006**, 1929.
106. A. Casini, C. Gabbiani, F. Sorrentino, M. Pia Rigobello, A. Bindoli, T. J. Geldbach, A. Marrone, N. Re, C. G. Hartinger, P. J. Dyson, L. Messori, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6773.
107. M.-G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, W. Kandioller, K. Severin, B. K. Keppler, *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 326.
108. M.-G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, R. E. Eichinger, N. Stolyarova, K. Severin, M. A. Jakupec, A. A. Nazarov, B. K. Keppler, *Organometallics* **2008**, *27*, 2405.
109. M.-G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, M. A. Mendoza, M. Groessl, A. E. Egger, R. E. Eichinger, J. P. Mangrum, N. P. Farrell, M. Maruszak, P. J. Bednarski, F. Klein, M. A. Jakupec, A. A. Nazarov, K. Severin, B. K. Keppler, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 916.
110. S. W. Magennis, A. Habtemariam, O. Novakova, J. B. Henry, S. Meier, S. Parsons, I. D. H. Oswald, V. Brabec, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5059.
111. F. Chérioux, C. M. Thomas, T. Monnier, G. Süss-Fink, *Polyhedron* **2003**, *22*, 543.
112. F. Chérioux, C. M. Thomas, B. Therrien, G. Süss-Fink, *Chem. Eur. J.* **2002**, *19*, 4377.
113. F. Chérioux, B. Therrien, G. Süss-Fink, *Inorg. Chim. Acta.* **2004**, *357*, 834.
114. F. Chérioux, B. Therrien, S. Sadki, C. Comminges, G. Süss-Fink, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2365.
115. F. Chérioux, B. Therrien, G. Süss-Fink, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1043.
116. P. S. Engel, R. L. Allgren, W.-K. Chae, R. A. Leckonby, N. A. Marron, *J. Org. Chem.* **1979**, *24*, 4233.
117. F. K. Cheung, C. Lin, F. Minissi, A. L. Crivillé, M. A. Graham, D. J. Fox, M. Wills, *Org. Lett.* **2007**, *22*, 4659.
118. K. Mashima, A. Mikami, A. Nakamura, *Chem. Lett.* **1992**, 1795.
119. H. T. Schacht, R. C. Haltiwanger, M.R. Dubois, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1728.
120. A. J. Barrett, J. C. Kennedy, R. A. Jones, P. Nadeau, R. H. Pottier, *J. Photochem. Photobiol.* **1990**, *6*, 309.
121. C. Lottner, K.-C. Bart, G. Bernhardt, H. Brunner, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2064.
122. C. Lottner, K.-C. Bart, G. Bernhardt, H. Brunner, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2079.
123. Y.-S. Kim, R. Song, D. H. Kim, M. J. Jun, Y. S. Sohn, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1753.
124. C. Lottner, R. Knuechel, G. Bernhardt, H. Brunner, *Cancer Lett.* **2004**, *203*, 171.

125. F. Schmitt, P. Govindaswamy, G. Süss-Fink, W. A. Ang, P. J. Dyson, L. Juillerat-Jeanneret, B. Therrien, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1811.
126. T. R. Johnson, B. E. Mann, I. P. Teasdale, H. Adams, R. Foresti, C. J. Green, R. Motterlini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3722.
127. B. E. Mann, R. Motterlini, *Chem. Commun.* **2007**, 4197.
128. G. Jaouen, S. Top, A. Vessières, R. Alberto, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 23.
129. T. R. Johnson, B. E. Mann, I. P. Teasdale, H. Adams, R. Foresti, C. J. Green, R. Motterlini, *Dalton Trans.* **2007**, 1500.
130. D. Scapens, H. Adams, T. R. Johnson, B. E. Mann, P. Sawle, R. Aquil, T. Perrior, R. Motterlini, *Dalton Trans.* **2007**, 4962.
131. V. D. Reddy, D. Dayal, S. C. Cosenza, M. V. Ramana Reddy, J. W. C. Pearl, R. D. Adams, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 959.
132. B. Therrien, W. H. Ang, F. Chérioux, L. Vieille-Petit, L. Juillerat-Jeanneret, G. Süss-Fink, P. J. Dyson, *J. Clust. Sci.* **2007**, *18*, 741.
133. M. Auzias, B. Therrien, G. Süss-Fink, *Inorg. Chim. Acta.* **2006**, *359*, 3412.
134. C. M. Kepert, G. B. Deacon, L. Spiccia, G. D. Fallon, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2867.
135. F. Schmitt, M. Auzias, P. Štěpnička, Y. Sei, K. Yamaguchi, G. Süss-Fink, B. Therrien, L. Juillerat-Jeanneret, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2009**, *14*, 693.
136. R. Deschenaux, B. Donnio, G. Rheinwald, F. Stauffer, G. Süss-Fink, J. Velker, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 4351.
137. S. Frein, M. Auzias, A. Sondenecker, L. Vieille-Petit, B. Guintchin, N. Maringa, G. Süss-Fink, J. Barberá, R. Deschenaux, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 1340.
138. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, , Pergamon Press, Oxford, **1988**.
139. Merck, *Mitteilungen zur Dünnschichtchromatographie*, **1985**.
140. M. A. Bennett, A. K. Smith, *Dalton Trans.* **1974**, 233.
141. R. A. Zelonka, M. C. Baird, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3063.
142. M. A. Bennett, T.-N. Huang, T. W. Matheson, A. K. Smith, *Inorg. Synth.* **1982**, *21*, 74.
143. C. White, A. Yates, P. M. Maitlis, *Inorg. Synth.* **1992**, *29*, 228.
144. R. G. Ball, W. A. G. Graham, D. M. Heinekey, J. K. Hoyano, A. D. McMaster, B. M. Mattson, S. T. Michel, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 2023.
145. J. W. Kang, K. Moseley, P. M. Maitlis, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5970.
146. M. I. Bruce, C. M. Jensen, N. L. Jones, *Inorganic Synthesis Ed. H. D. Kaesz, John Wiley & Sons, Inc.*, **1989**, *26*, 259.
147. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., A: Found. Crystallogr.* **1990**, *46*, 467.
148. G. M. Sheldrick, *Program for crystal structure refinement*, University of Göttingen, Germany, **1997**.