
Complexes mono- et dinucléaires de ruthénium à
ligands ferrocéniques et porphyriniques:
Synthèses, structures moléculaires, propriétés rédox
et applications biologiques

THESE PRESENTEE A LA FACULTE DES SCIENCES PAR

MATHIEU AUZIAS

CHIMISTE DIPLOME DE L'UNIVERSITE DE MONTPELLIER (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. Gabor Laurenczy Rapporteur, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne



INSTITUT DE CHIMIE DE L'UNIVERSITE DE NEUCHATEL

23 SEPTEMBRE 2008

IMPRIMATUR POUR LA THESE

Complexes mono- et dinucléaires de ruthénium à ligands ferrocéniques et porphyriniques : Synthèses, structures moléculaires, propriétés rédox et applications biologiques

Mathieu AUZIAS

UNIVERSITE DE NEUCHATEL

FACULTE DES SCIENCES

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

MM. G. Süss-Fink (directeur de thèse),
R. Deschenaux et G. Laurency (EPF Lausanne)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 26 septembre 2008

Le doyen :
F. Kessler

UNIVERSITE DE NEUCHATEL
FACULTE DES SCIENCES
Secrétariat - décanat de la faculté
Rue Emile-Argand 11 - CP 158
CH-2009 Neuchâtel
Felix Kessler

Remerciements

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

En premier lieu, j'adresse mes sincères remerciements au 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 le remercie également pour sa disponibilité, son aide, son soutien et ses qualités humaines.

Je tiens également à remercier le Professeur Robert Deschenaux et le Docteur Gabor Laurenczy d'avoir accepté de prendre connaissance de mon travail de thèse, d'avoir porté un jugement sur celui-ci, et de m'avoir fait part de leurs remarques pertinentes concernant le manuscrit.

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

Je remercie les étudiants chimistes: Joël, Frédéric, Fabien, Gisella ainsi que Joël, apprenti laborantin, qui ont participé à la réalisation de ce travail et qui m'ont permis d'avancer plus vite et dans une bonne ambiance.

Je remercie également les personnes du Service Analytique Facultaire de l'Institut de Chimie pour leur gentillesse et disponibilité: les Docteurs Armelle Vallat-Michel, Julien Furrer, Bruno Therrien et Monsieur Heinz Bursian. Je remercie également Maurice et Claire pour leur aide et disponibilité.

Je remercie l'Université de Neuchâtel et le Canton de Neuchâtel qui ont soutenu financièrement ce projet.

Je remercie tous les membres du groupe "Süss-Fink" et de l'Institut qui ont su apporter une excellente ambiance durant ces quatre années: Vladimir, Mathieu, Ludovic, Govind, Bruno, Tien, Anne-Flore, Farooq, Johan (qui m'a permis d'améliorer mon anglais !) ainsi que Laurette, Seb, Cyril, Stéphane, Sébastiano, Armelle, Julien, Phiphi et tous les autres.

Un très grand et très sincère merci à Jérôme, Ludo et leurs épouses ainsi qu'à Laurette, Seb et Michaël qui ont toujours répondu présents ! Merci pour toutes ces années, les bons moments passés ensemble et les fous rires !

Un énorme MERCI à mes parents et mon frère 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 à vous trois ! Merci aussi à toute ma famille et plus particulièrement à ma grand-tante Mithou, Claude et Véronique, mes cousines et mes grands-parents, leur soutien a été plus qu'une aide pendant toutes ces années. Merci également à Ursula et Reinhard pour leur accueil et leur gentillesse.

Et enfin, nuls mots ne seraient suffisants pour exprimer à Birgit ma gratitude pour son soutien, son aide, sa joie de vivre et son amour ...

... mais MERCI énormément !!!

Abrégé

Ce travail de thèse a consisté en l'étude de nouvelles applications pour les complexes di-ruthénium de type chevalet, ainsi qu'en la conception et l'évaluation *in vitro* de complexes arène-ruthénium possédant des ligands dérivés du ferrocène.

Depuis la découverte par Rosenberg en 1965, de l'activité anticancéreuse du cisplatine, les composés organométalliques et plus particulièrement les molécules à base de ruthénium sont l'objet de nombreuses études dans le but d'obtenir des complexes cytotoxiques. Au cours de cette thèse, des complexes di-ruthénium de type chevalet portant des substituants dérivés de la porphyrine se sont révélés être des candidats intéressants pour des applications en thérapie photodynamique. Ainsi, le complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5)_2$ montre une activité cytotoxique sélective de l'ordre de 85% après irradiation et une absence totale de cytotoxicité à l'obscurité sur les cellules de l'appareil génital féminin. L'introduction de ligands dérivés du ferrocène sur les complexes arène-ruthénium a permis d'obtenir différents complexes mono- et dinucléaires, les complexes dont le ligand possède, comme groupe coordinant, une pyridine connectée au ferrocène par une fonction ester ont présenté les meilleures activités cytotoxiques sur les carcinomes ovariens humains. Néanmoins les résultats obtenus montrent que de légères modifications au niveau de la structure des composés entraînent d'importantes variations de la cytotoxicité.

Mots clés

Complexes arène-ruthénium, complexes di-ruthénium de type chevalet, ligands ferrocéniques, ligands porphyriniques, applications biologiques, thérapie photodynamique, activité antitumorale

Keywords

Arene-ruthenium complexes, di-ruthenium sawhorse-type complexes, ferrocene-derived ligands, porphyrin-derived ligands, biological applications, photodynamic therapy, anti-tumour activity

*A mes Parents
A mon Frère
A Birgit*

Table des matières

Chapitre I	Introduction générale	1
1	Les complexes dinucléaires de ruthénium à ponts carboxylato et ligands carbonyles terminaux (complexes de type chevalet)	1
1.1	Préparation et généralités	1
1.2	Applications	9
2	Les complexes mononucléaires de ruthénium à ligands arènes	14
2.1	Préparation et généralités	14
2.2	Réactivité	17
2.3	Les complexes arène-ruthénium comme agents anticancéreux	19
3	Le ferrocène : un composé intéressant en chimie bioorganométallique	28
4	But du travail	34
Chapitre II	Nouvelles perspectives dans l'application des complexes dinucléaires de ruthénium à ponts carboxylato et ligands carbonyles terminaux (complexes de type chevalet)	35
1	Les complexes di-ruthénium de type chevalet à substituants ferrocéniques	36
1.1	Préparation des complexes	36
1.2	Caractérisations radiocristallographiques	39
1.3	Propriétés électrochimiques	43
2	Les complexes di-ruthénium de type chevalet à substituants biologiquement actifs	46
2.1	Préparation des complexes	47
2.2	Caractérisations radiocristallographiques	48
2.3	Evaluation biologique	51

3	Etude des propriétés supramoléculaires des complexes di-ruthénium de type chevalet	53
3.1	Cages moléculaires triangulaires : Synthèse et caractérisation radiocristallographique	54
3.2	Cages moléculaires carrées : Synthèse et caractérisation radiocristallographique	57
4	Applications en thérapie photodynamique des complexes di-ruthénium de type chevalet	60
4.1	Synthèse des complexes de type chevalet à substituants porphyriniques	61
4.2	Propriétés électrochimiques	64
4.3	Evaluation biologique	68
5	Conclusion	72
Chapitre III Etude du potentiel antitumoral des complexes arène-ruthénium à ligands ferrocéniques		75
1	Les complexes arène-ruthénium à ligands ferrocéniques dérivés de la pyridine	76
1.1	Ligands ferrocéniques mono- et bidentates à fonctions esters	76
1.2	Ligands ferrocéniques mono- et bidentates à fonctions amides	85
2	Les complexes arène-ruthénium à ligands ferrocéniques dérivés de l'imidazole	90
3	Les complexes arène-ruthénium à ligands ferrocéniques chélatant dérivés de la 2,2'-dipyridylamine	95
4	Conclusion	101
Chapitre IV Conclusion générale		103
Chapitre V Partie expérimentale		123
1	Remarques générales	123
2	Synthèses	125

3	Tests biologiques	145
4	Etudes électrochimiques	147
Chapitre VI Annexes		149
1	Données radiocristallographiques	149
2	Liste des publications	165
3	Liste schématique des composés	166
Chapitre VII Références		173

Chapitre I

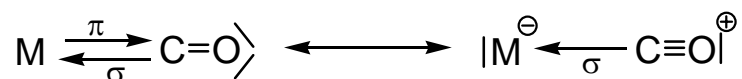
Introduction générale

1 Les complexes dinucléaires de ruthénium à ponts carboxylato et ligands carbonyles terminaux (complexes de type chevalet)

1.1 Préparation et généralités

La famille des métaux-carbonyles constitue l'une des plus importantes de la chimie inorganique, en raison de son intérêt structural et théorique ainsi que de ses applications en synthèse organique, organométallique et catalyse. L'aptitude du ligand carbonyle CO à donner lieu au retour π est responsable de la grande stabilité des complexes métalliques carbonylés.

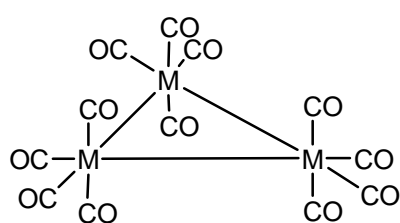
Deux modes de liaison existent pour les ligands carbonyles : terminal ou pontant. Dans le cas du carbonyle terminal, pour décrire la nature de la liaison métal-carbone, on peut utiliser le formalisme σ/π avec deux formes limites mésomères.

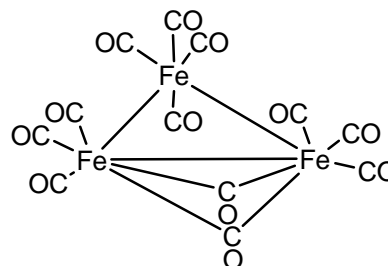


Dans les cas où le carbonyle est pontant, le ligand ponté deux atomes métalliques, de façon symétrique (un électron pour chaque métal) ou dissymétrique (ligand à deux ou quatre électrons) ou trois atomes métalliques (le carbonyle est alors un ligand à deux électrons symétriquement lié aux trois atomes).

Les complexes métaux-carbonyles peuvent être homoleptiques, c'est-à-dire contenir seulement des ligands carbonyles, c'est le cas par exemple du nickel tétra-carbonyl $\text{Ni}(\text{CO})_4$, mais la plupart sont hétéroleptiques et contiennent des ligands différents, comme le complexe $\text{Re}(\text{CO})_3(2,2'\text{-bipyridine})\text{Cl}$. Les ligands carbonyles sont très fortement liés au métal et servent de sonde permettant de mesurer les effets électroniques des autres ligands grâce à la fréquence d'absorption particulière du CO en infra-rouge autour de 2000 cm^{-1} (intense).

La synthèse des métaux-carbonyles se fait couramment par réduction d'un sel métallique en présence de monoxyde de carbone, c'est le cas notamment pour le triruthénium dodécarbonyle, $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, métal-carbonyle utilisé comme produit de départ dans la synthèse de nombreux clusters de ruthénium. Jusqu'aux années 1960, la structure de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ est demeurée inconnue même si l'isomorphie avec $\text{Os}_3(\text{CO})_{12}$ avait été proposée par Dahl.¹ Sa structure a été définitivement déterminée en 1968 grâce à l'étude radiocristallographique publiée par Mason.² Ces travaux ont mis en évidence la présence d'un cœur trinuécléaire de ruthénium entouré de douze ligands carbonyles, quatre sur chaque métal et tous en position terminale, de façon similaire à l'analogue d'osmium. Il convient de remarquer la différence notable par rapport à l'analogue de fer, $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$, qui possède dix ligands carbonyles terminaux et deux ligands pontants.³

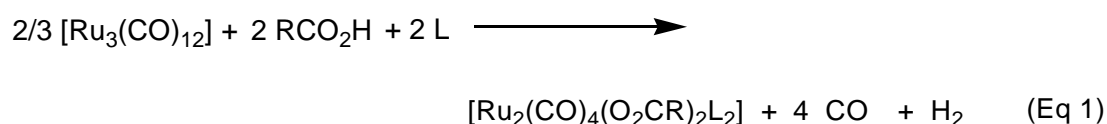


$$\text{M}_3(\text{CO})_{12} \quad \text{M} = \text{Ru}, \text{Os}$$


$$\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$$

La synthèse du triruthénium dodécarbonyle, $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, peut être réalisée selon plusieurs méthodes. La plus commune et la plus employée consiste à chauffer à haute température (125°C) une solution méthanolique de trichlorure de ruthénium hydraté ($\text{RuCl}_3 \cdot n \text{H}_2\text{O}$) sous pression de monoxyde de carbone (65 bars) et permet d'obtenir $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ sous forme de cristaux oranges avec un rendement de plus de 70%.⁴ D'autres types de synthèse ont été reportés,⁵⁻⁶⁻⁷ mais sont plus longues et fastidieuses et mènent à des rendements plus faibles. Récemment une nouvelle méthode de synthèse a été publiée reposant sur l'utilisation de micro-ondes, la réaction se déroule sous basse pression de CO (3.5 bars) et permet d'obtenir des rendements de l'ordre de 90%.⁸

En 1969, Lewis *et al.*⁹ ont étudié pour la première fois la réaction de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ avec des acides monocarboxyliques du type RCO_2H ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$ et $n\text{-C}_9\text{H}_{19}$). Cette réaction a donné naissance à des complexes polymériques oranges du type $[\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2]_n$. Le spectre infra-rouge de ces polymères présente deux bandes d'absorption autour de 1550 et 1400 cm^{-1} , caractéristiques des vibrations de valence asymétrique et symétrique du ligand carboxylato, respectivement. La dépolymérisation de ces matériels est ensuite réalisée par la réaction de ligands donneurs à deux électrons L (pyridine, acétonitrile, phosphine) sur ces polymères pour former des complexes dinucléaires du type $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2\text{L}_2$ selon l'équation (1).



En spectroscopie infra-rouge, ces complexes dinucléaires de ruthénium ont une "signature" spécifique et présentent trois bandes d'absorption aux alentours de 2000 cm^{-1} avec un rapport d'intensité caractéristique "fort/moyen/fort" correspondant aux ligands carbonyles terminaux, et une bande d'absorption vers 1550 cm^{-1} correspondant aux vibrations symétrique et asymétrique du ligand carboxylato.

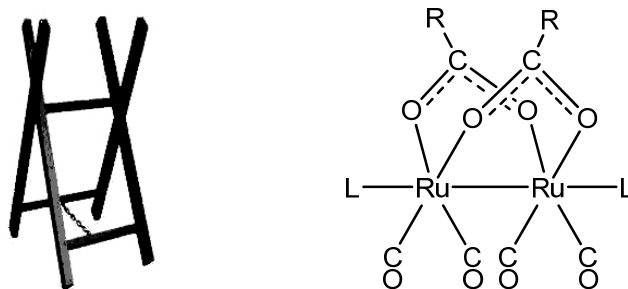


Figure 1 : Analogie entre un chevalet de sciage et les complexes di-ruthénium de type chevalet.

En 1977, l'analyse radiocristallographique d'un mono-cristal du complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CBu}^n)_2(\text{PBU}^t_3)_2$ a montré que ces composés possédaient un "cœur" $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ avec deux ponts carboxylato (ligands à trois électrons) coordonnés de façon $\mu_2\text{-}\eta^2$ sur les deux atomes de ruthénium et deux ligands axiaux à deux électrons. Ces composés ont un agencement semblable à un chevalet de sciage avec un angle proche de 90° entre deux ligands carbonyles terminaux, d'où le nom de complexes de type "chevalet" (Figures 1 et 2).¹⁰

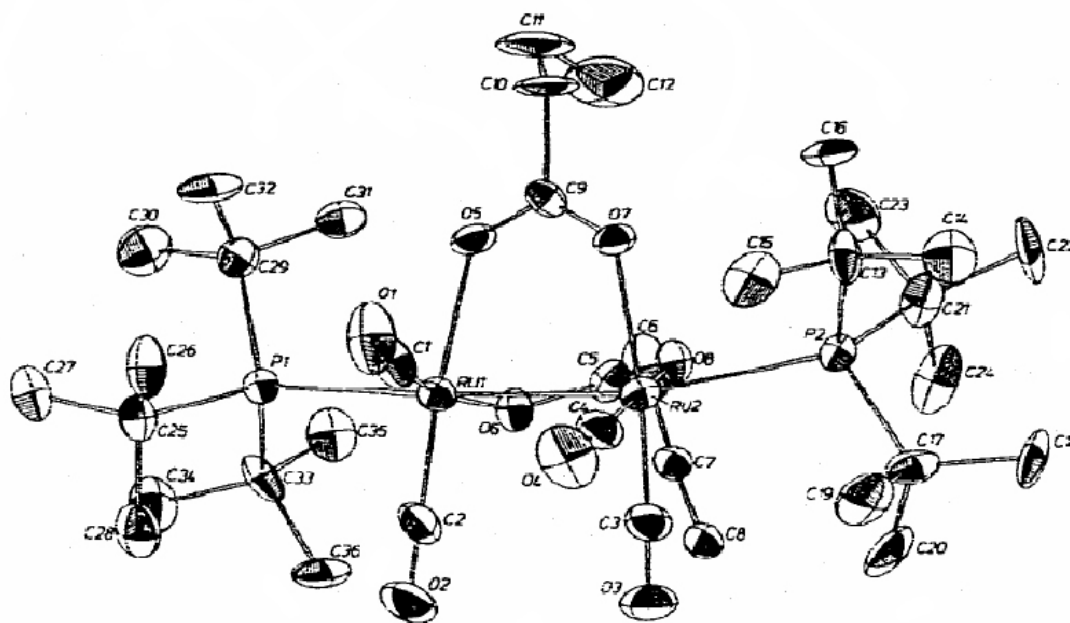


Figure 2 : Représentation ORTEP du complexe chevalet $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CBu}^n)_2(\text{PBU}^t_3)_2$.

La plupart des acides carboxyliques peuvent former des polymères carboxylato par réaction avec $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, mais des polymères carboxylato peuvent également être obtenus sans acides carboxyliques, par exemple Süss-Fink *et al.* ont pu obtenir le polymère propionato par réaction de l'éthylène sous pression sur $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, dans le tétrahydrofurane.¹¹ Les ponts carboxylato sont formés par un ligand carbonyle issu de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ et d'un atome d'oxygène provenant de l'eau présente dans le solvant. L'analyse des spectres infra-rouge et Raman a permis de proposer un modèle structural pour ces polymères, au sein desquels les unités dinucléaires pourraient être liées les unes aux autres par des liaisons Ru-O mettant en jeu les atomes d'oxygène des ponts carboxylato (Figure 3). Ce modèle est aujourd'hui communément accepté pour les complexes polymériques carboxylato de type chevalet.

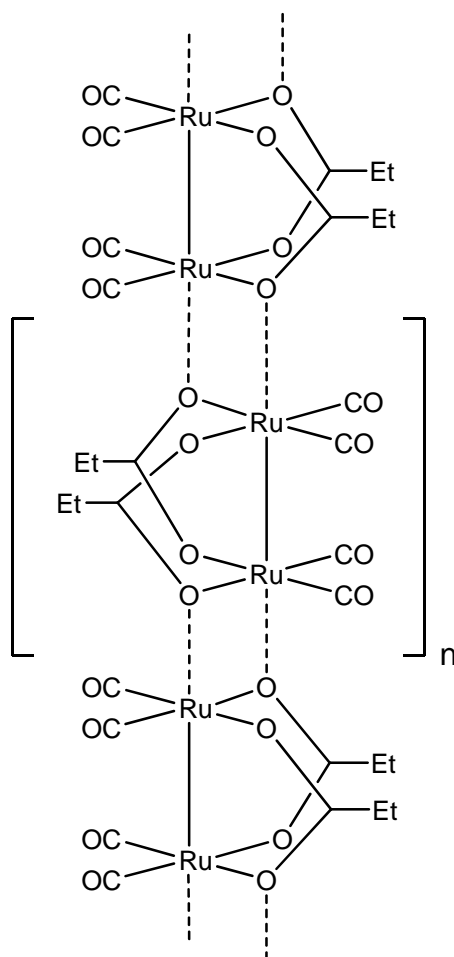


Figure 3 : Modèle structural du complexe polymérique $[\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CET})_2]_n$.

Par analogie avec les acides carboxyliques, de nombreux composés ont été mis en réaction avec le triruthénium dodécarbonyle par Süss-Fink *et al.* afin de former différents types de ponts et obtenir des complexes de type chevalet présentant un squelette $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ mais un ligand pontant autre que le ligand carboxylato. Ainsi des complexes à ponts carboxamido $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{HNOCR})_2\text{L}_2$ ont été obtenus par réaction des amides RCONH_2 sur $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, les analyses radiocristallographiques ont montré que les fonctions amides étaient dans une orientation "tête-bêche" : le groupe NH d'un pont carboxamido faisant face à l'atome d'oxygène du second pont carboxamido (Figure 4).¹²

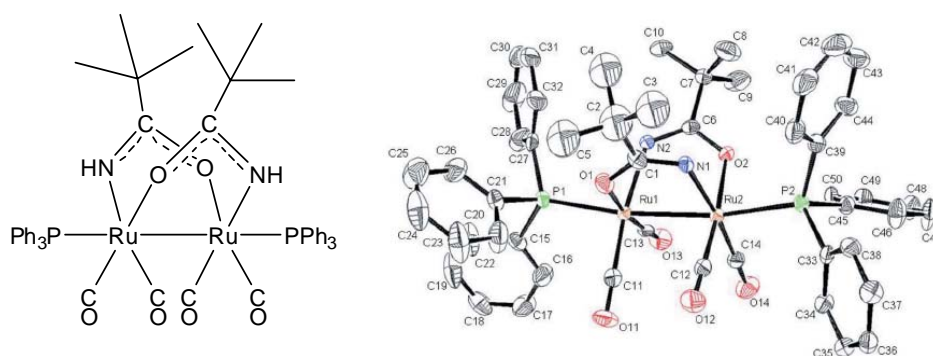
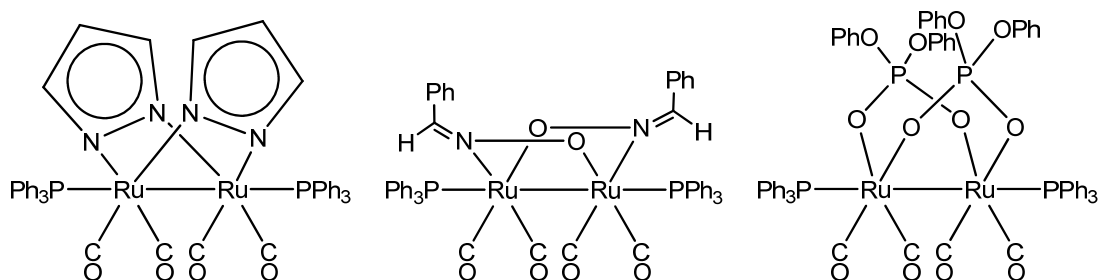
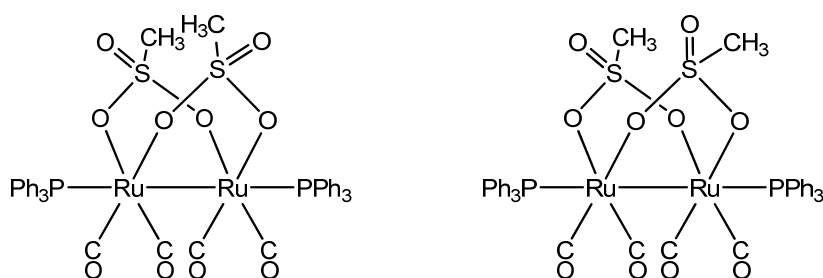


Figure 4 : Représentations de Fischer et ORTEP du complexe à ponts carboxamido, $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{HNOCBu})_2(\text{PPh}_3)_2$.

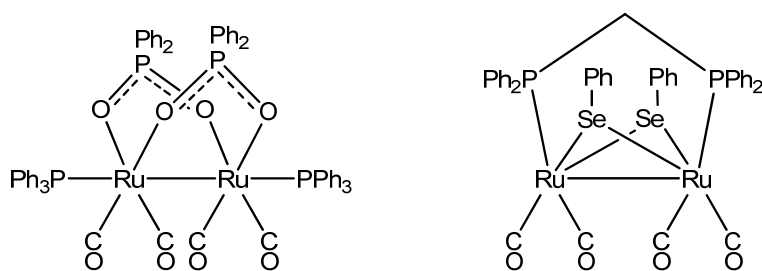
Par la suite Süss-Fink *et al.* ont également introduit avec succès des fonctions sulfonato,¹³ pyrazolato,¹⁴⁻¹⁵ oximato¹⁶ et diphenylphosphato¹⁷ comme ligands équatoriaux pontants sur le squelette $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ et obtenu ainsi de nouveaux types de complexes chevalets dont les structures ont été confirmées par les analyses radiocristallographiques.



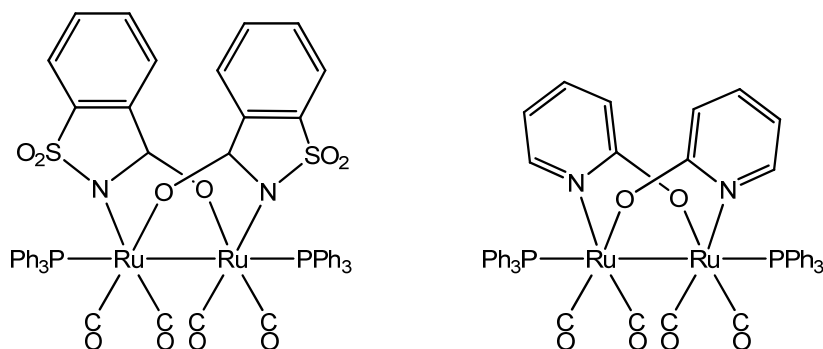
Dans le cas de la fonction sulfonato les complexes sont obtenus sous forme d'un mélange des deux isomères en proportions équivalentes et non isolables, ce phénomène est dû à la structure tétraédrique de l'atome de soufre.¹³ Les clusters à ponts diphenylphosphato et sulfonato sont beaucoup moins stables que leurs homologues carboxylato, et se dégradent rapidement. En effet la délocalisation électronique dans le métallacycle n'est pas possible pour les ponts phosphato et sulfonato contrairement aux ponts carboxylato, cette délocalisation contribuant vraisemblablement à la stabilité de la structure chevalet.



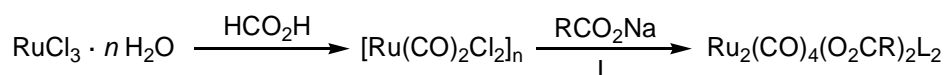
Des complexes chevalet à ponts phosphonato ont été obtenus en 1990 par Vahrenkamp¹⁸ par réaction d'acides phosphiniques R_2PO_2H avec $Ru_3(CO)_{12}$. Un complexe de type chevalet à ponts sélénido $[Ru_2(CO)_4(\mu-SePh)_2(\mu-dppm)]$ a également été synthétisé, de façon indirecte et avec un rendement très faible, par traitement de $[Ru_3(CO)_{10}(\mu-dppm)]$ avec $PhSeSePh$.¹⁹



Récemment Maas *et al.* ont développé la synthèse de complexes de type chevalet à ponts saccharinato²⁰⁻²¹ et pyridin-2-olato²¹⁻²²⁻²³⁻²⁴ par réaction de $Ru_3(CO)_{12}$ et du saccharinate ou d'un pyridin-2-ol, respectivement. Au cours de ce travail de recherche, seuls les complexes di-ruthénium de type chevalet comportant des ponts carboxylato et carboxamido ont été étudiés.



De nos jours la synthèse des complexes de type chevalet à partir de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ et d'un acide carboxylique est réalisée dans le tétrahydrofurane anhydre à 120°C dans un tube de Schlenk pression ; mais récemment notre groupe a mis en évidence que des conditions plus douces pouvaient être employées (méthanol anhydre à reflux) et conduisaient aux mêmes produits avec des rendements équivalents à la voie de synthèse classique.²⁵ Les complexes di-ruthénium de type chevalet peuvent aussi être synthétisés directement à partir du trichlorure de ruthénium trihydraté : par réaction dans l'acide formique à reflux, RuCl_3 est facilement converti en un polymère de dichlorure de ruthénium dicarbonyl $[\text{Ru}(\text{CO})_2\text{Cl}_2]_n$ qui réagit successivement avec un carboxylate puis un ligand donneur à deux électrons pour donner un complexe di-ruthénium de type chevalet.²⁶



Les méthodes de synthèse plus faciles à mettre en oeuvre et moins coûteuses en temps et/ou en argent ($\text{RuCl}_3 \cdot n \text{H}_2\text{O}$ étant cinq fois moins cher que $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$) fournissent une voie d'accès rapide et aisée aux complexes di-ruthénium à ligands carbonyles terminaux et ponts carboxylato et pourraient stimuler l'intérêt des recherches sur ces complexes.

1.2 Applications

Les complexes dinucléaires de ruthénium de formule générale $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2\text{L}_2$ ainsi que leurs dérivés polymériques $[\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2]_n$ ont été largement étudiés depuis plusieurs années au cours des processus catalytiques en tant que catalyseurs ou précurseurs catalytiques.

La première application catalytique de ces complexes date de 1983. Au début des années 80, Shvo *et al.* qui utilisaient avec succès le cluster $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ pour l'oxydation catalytique des alcools en esters²⁷ et des diols en polyesters ou lactones²⁸ ont introduit les complexes de type chevalet en catalyse. Ces complexes ont tout d'abord été utilisés comme précurseurs catalytiques pour l'addition d'acides carboxyliques aliphatiques et aromatiques sur les alcynes conduisant à l'obtention d'esters vinyliques.²⁹ A cette époque Shvo a proposé un mécanisme de la réaction : le polymère insoluble, obtenu par réaction du $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ et de l'acide acétique, subit dans un premier temps l'insertion de l'alcyne. L'addition oxydante a ensuite lieu et le groupe acétato est transféré du ruthénium à l'alcyne par élimination réductrice pour conduire à la formation du vinyl acétate et la régénération du catalyseur. Ce n'est que quelques années plus tard qu'il a été démontré que le mécanisme n'était pas aussi simple et faisait intervenir des espèces catalytiques mononucléaires ainsi que des complexes hydrures.³⁰

Piacenti et Frediani ont eux aussi contribué en grande partie à l'étude de ces complexes pour les processus catalytiques d'hydrogénation et d'hydroformylation.³¹⁻³²⁻³³⁻³⁴ Ils ont notamment montré que la stéréosélectivité du processus catalytique lors de l'hydrogénation asymétrique n'était pas gouvernée par la nature du ligand carboxylato mais par la présence ou non d'une phosphine optiquement active sur le complexe.³¹

En 1989, Süß-Fink *et al.* ont synthétisés des complexes de types chevalet chiraux par introduction de bisphosphines : DPPE, CYCLOP, DIOP (Figure 5). Ces composés énantiomériquement purs se sont avérés très peu énantiosélectifs au cours

de l'hydrogénation énantiosélective de l'hydroxyacétone en dépit de turnover-numbers satisfaisants.³⁵⁻³⁶

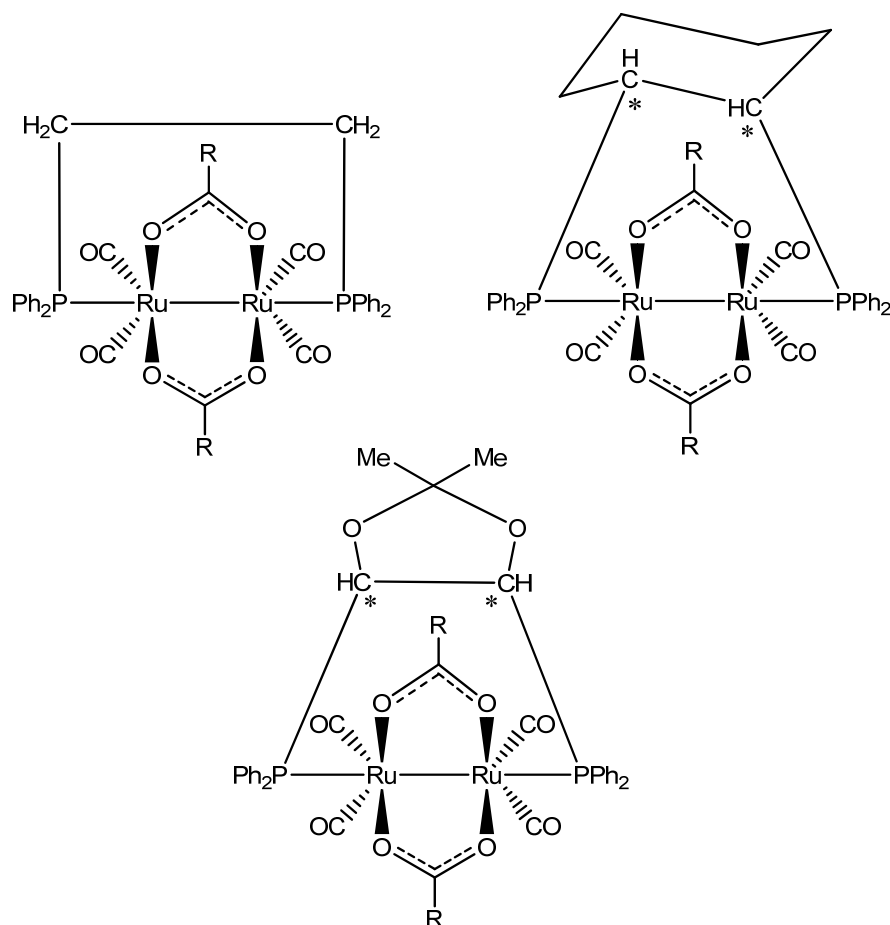


Figure 5 : Représentations moléculaires des complexes de type chevalier chiraux.

En 1994, lors d'études sur l'hydroformylation des oléfines,³² Piacenti *et al.* ont mis en évidence la perte du ligand carboxylato sur le complexe chevalier ainsi que la réduction du métal en Ru(0) et la formation de complexes hydrures tendant ainsi à confirmer les observations précédentes de Shvo.³⁰

A partir de 1995, l'introduction de ligands azotés bidentates sur les complexes chevaliers a permis d'éviter le phénomène de chute d'activité catalytique observé avec les ligands phosphines à haute température au cours de l'hydrogénation des liaisons C=C, C=O et C≡C.³³ Ce phénomène, dû à la rupture des liaisons C-P, a été décrit comme la formation de clusters métalliques inactifs de haute nucléarité contenant des

ligands phosphido. Ces complexes à ligands azotés bidentates se sont avérés être de bons catalyseurs pour la réaction d'hydroformylation.

En 2005, les études menées par Frediani *et al.* montrèrent que les espèces catalytiques actives au cours de l'hydrogénation de l'acide acétique sont en fait des complexes ruthénium hydrure-phosphido formés à partir des complexes chevalets pendant la réaction catalytique.³⁴ Ces différentes observations³⁰⁻³²⁻³⁴ amènent à considérer ces complexes de type chevalet comme des précurseurs catalytiques qui subissent une transformation en espèces actives lors de la réaction catalytique.

Dixneuf *et al.* ont également catalysé des additions de Michael³⁷ ou des réactions d'acylation³⁸ par l'emploi de complexes de type chevalet relativement simples, $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CH})_2(\text{PR}_3)_2$. Récemment Maas *et al.* ont montré l'intérêt de ces complexes pour la cyclopropanation des oléfines en présence de diazoacétate, de bons résultats ont été obtenus avec des complexes chevalet à ponts carboxylato,³⁹⁻⁴⁰ à ponts pyridin-2-olato et saccharinato.⁴¹⁻⁴²⁻⁴³⁻⁴⁴ Les complexes à ponts pyridin-2-olato et saccharinato étant également des catalyseurs intéressants pour l'insertion intramoléculaire de carbénoïdes sur les α -diazoacétamides.⁴⁵

L'autre grande catégorie d'applications repose sur l'aspect structural des complexes chevalets. Depuis une vingtaine d'années la synthèse de complexes mésomorphes a connu un intérêt grandissant dans l'optique de combiner les caractéristiques physiques des complexes métalliques (propriétés optiques, magnétiques et électroniques) et les caractéristiques des fluides anisotropes, or ces matériaux mésomorphes métalliques sont rares.⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸⁻⁴⁹⁻⁵⁰⁻⁵¹ La grande stabilité des complexes dinucléaires de ruthénium à ponts carboxylato de type chevalet a conduit Süss-Fink et Deschenaux à envisager d'utiliser le squelette $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ comme base dans la synthèse de complexes métalliques mésomorphes.

Au cours d'une première étude, la réaction d'acides carboxyliques à longues chaînes alkyles sur $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ combinée à l'introduction de phosphines contenant également des longues chaînes alkyles a permis d'obtenir de nombreux clusters du type $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})\text{L}_2$ avec de très bons rendements sans modification structurale

du fragment $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$. Cependant ces composés n'ont présenté aucune propriétés mésomorphes.¹⁷

Par la suite, des ligands axiaux mésogènes L (mésogène : unité fondamentale du cristal liquide) ont été introduits sur les complexes $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2\text{L}_2$, ceci a permis l'observation de phases nématiques pour [R = C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$; L = $\text{NC}_5\text{H}_4(\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_n\text{H}_{2n+1})$] et l'obtention des premiers complexes mésomorphes de type chevalet.⁵²

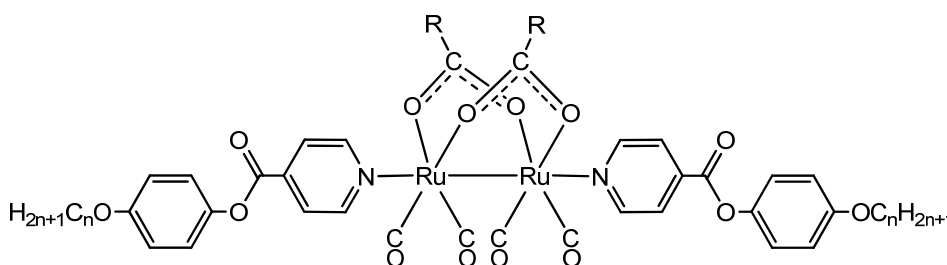
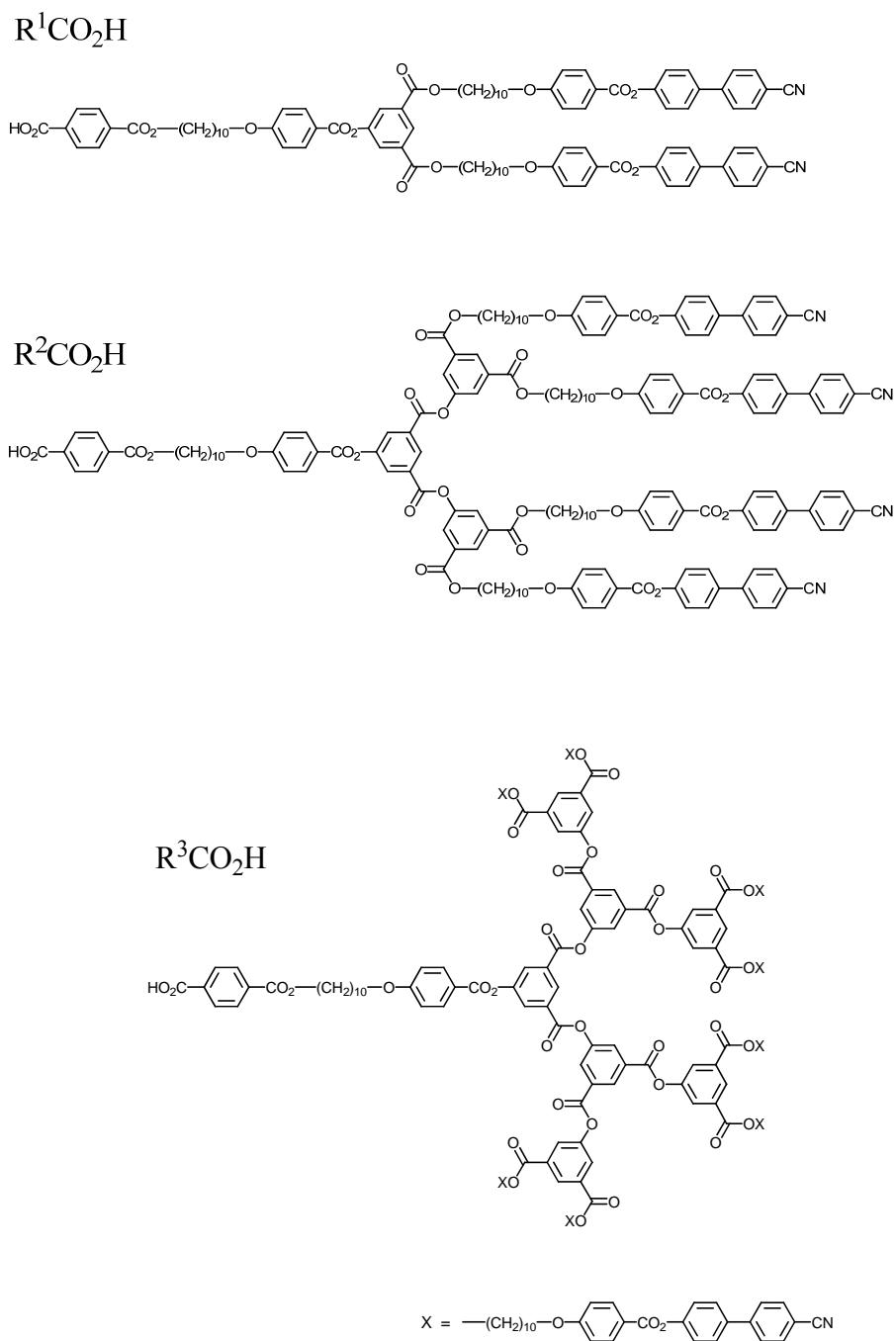


Figure 6 : Premiers complexes mésomorphes du type $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2\text{L}_2$ avec R = C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$.

Au cours de l'étude suivante le ligand mésogène a été introduit avec succès sur le pont carboxylato et non pas en position axiale ; pour cela des acides dendrimériques polyarylester-cyano de 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} génération ont été utilisés (Figure 7).⁵³ Ces acides dendrimériques semblaient de bons candidats pour contrebalancer la possible influence négative du groupe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ sur la formation de mésophases, de plus la nature et le type de mésophases désirées pouvaient être aisément contrôlés au cours de la synthèse. Les complexes $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2\text{L}_2$ (R = R^1 , R^2 , R^3 et L = PPh_3 , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, $\text{C}_5\text{H}_4\text{NMe}$) ainsi obtenus ont présenté des propriétés mésomorphes et permis l'observation de phases smectiques A et nématiques. Les résultats obtenus pour ces composés ont mis en évidence que les propriétés liquides-cristallines ainsi que l'organisation supramoléculaire dépendent du dendrimère et de l'unité mésogénique, le cœur organométallique n'ayant que peu d'influence sans doute à cause de son camouflage à l'intérieur de la matrice dendritique (Figure 8).

Figure 7 : Acides dendrimériques polyarylester-cyano de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} générations.

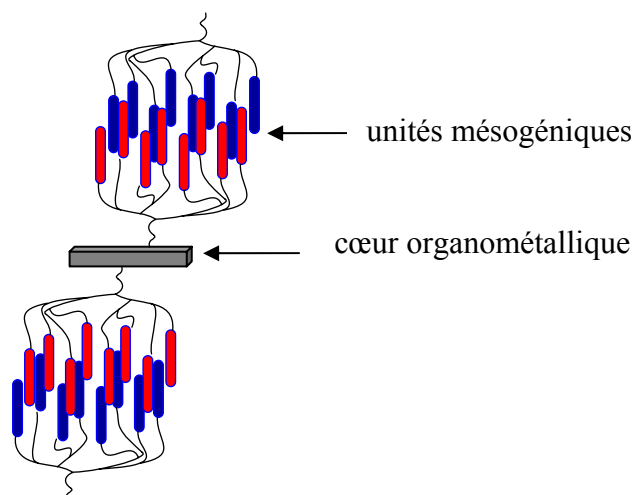


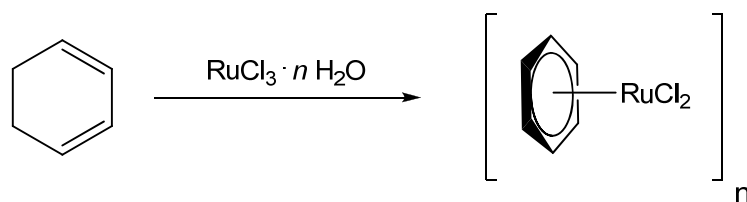
Figure 8 : Organisation supramoléculaire possible du complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR}^3)_2(\text{PPh}_3)_2$ à l'intérieur des couches smectiques (R^3 = acide dendrimérique de 3^{ème} génération).

Au vu des propriétés catalytiques présentées par les complexes di-ruthénium de type chevalet et de leurs aptitudes en tant que matériaux mésomorphes, il est envisageable de développer des catalyseurs anisotropes dont les propriétés pourraient être finement contrôlées par le type et la nature du dendromésogène.

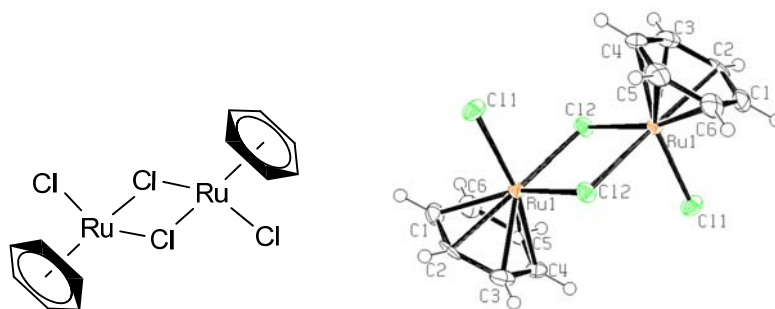
2 Les complexes mononucléaires de ruthénium à ligands arènes

2.1 Préparation et généralités

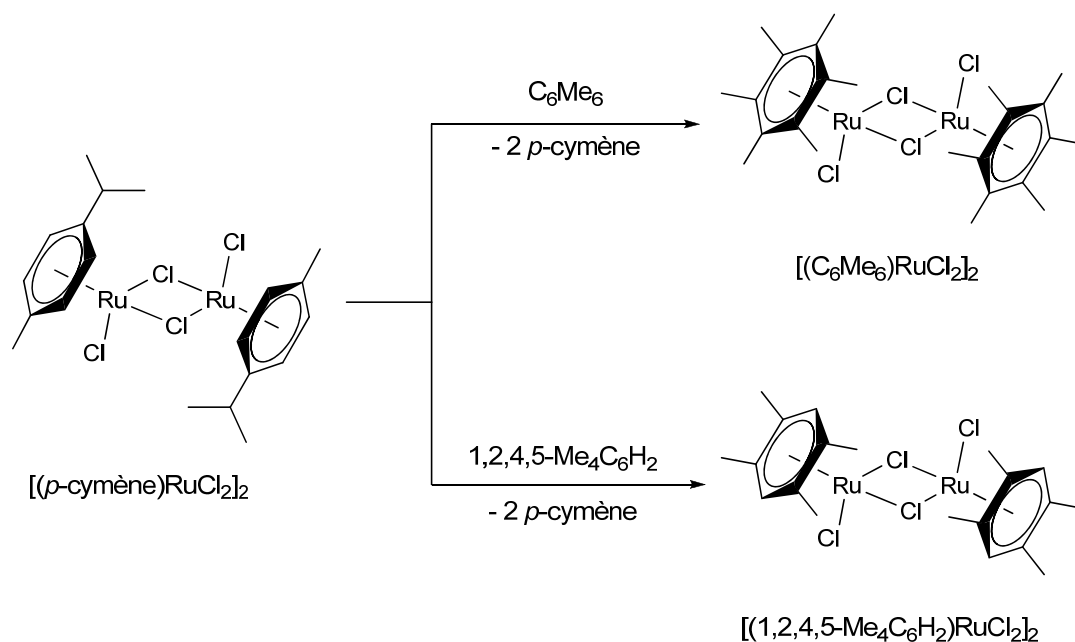
Le premier complexe arène-ruthénium fut synthétisé en 1967 par Winkhaus et Singer par réaction du 1,3-cyclohexadiène avec le trichlorure de ruthénium(III) hydraté dans l'éthanol à reflux. Ce complexe diamagnétique et neutre, obtenu sous la forme d'un précipité rouge brique, s'est vu tout d'abord attribuer la formule empirique $[(\text{C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}_2]_n$.⁵⁴



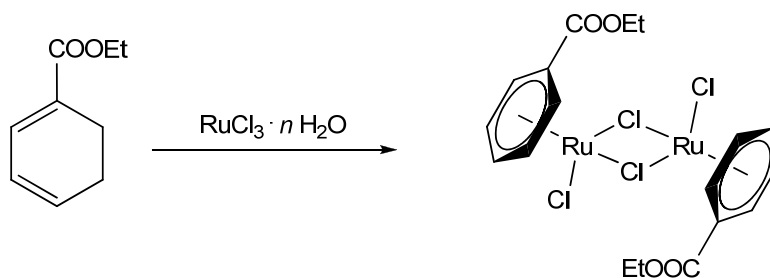
La structure de ce composé ne fut clairement définie que quelques années plus tard grâce aux travaux effectués par Baird⁵⁵ puis par Bennett⁵⁶ qui montrèrent que ce complexe possédait en réalité une structure dimérique $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\mu_2\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ où chaque atome de ruthénium est au degré d'oxydation II, coordonné de façon η^6 à un ligand benzène donneur à six électrons et possédant deux ligands chlorures pontants les deux unités $(\text{C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}$.⁵⁷



Suite à cette découverte, de nombreux complexes dimériques analogues furent isolés par réaction de déshydrogénation de dérivés du cyclohexadiène avec $\text{RuCl}_3 \cdot n \text{H}_2\text{O}$; notamment le complexe $[(\eta^6\text{-}p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\mu_2\text{-Cl})\text{Cl}]_2$, précurseur très utilisé dans le chimie des complexes arène-ruthénium, préparé à partir du (-)-(α)-phellandrène.⁵⁸ D'autres complexes comportant des ligands arènes électroniquement plus riches, comme l'hexaméthylbenzène ou le durène, n'ont put être obtenus que par échange du ligand $p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me}$ du complexe $[(\eta^6\text{-}p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\mu_2\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ à haute température pour donner le dimère correspondant.⁵⁸⁻⁵⁹

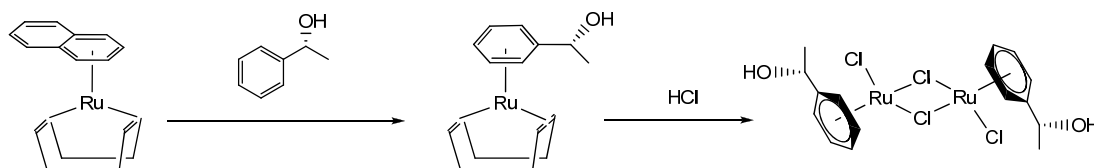


Des complexes dimériques analogues comportant des ligands arènes fonctionnalisés peuvent également être obtenus directement par réaction du diène fonctionnalisé correspondant et du $\text{RuCl}_3 \cdot n \text{H}_2\text{O}$, comme par exemple le complexe $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{Et})\text{Ru}(\mu_2\text{-Cl})\text{Cl}]_2$, obtenu par réaction de l'éthyl-1,4-cyclohexadiène-3-carboxylate avec $\text{RuCl}_3 \cdot n \text{H}_2\text{O}$.⁶⁰⁻⁶¹



Cependant, les dimères du type $[(\eta^6\text{-arène})_2\text{Ru}(\mu_2\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ ne sont pas toujours accessibles par réaction directe entre le cyclohexadiène fonctionnalisé et le $\text{RuCl}_3 \cdot n \text{H}_2\text{O}$. En effet, la méthode la plus courante de préparation des cyclohexadiènes fonctionnalisés est la réduction de Birch en présence de sodium métallique dans l'ammonium liquide et de l'arène correspondant.⁶² Dans certains cas, la fonction sur le ligand arène ne supporte pas de telles conditions, comme par exemple pour la synthèse du (*R*)-1-hydroxyéthyl-cyclohexadiène. Dans ces conditions, la réduction de

l'arène en cyclohexadiène a effectivement lieu, mais la fonction alcool est réduite également.⁶³



Une autre méthode permet alors d'accéder à ces dimères et consiste en un échange de ligand entre le naphthalène du complexe⁶⁴ $[(\eta^6\text{-naphtalène})\text{Ru}(\text{cod})]$ et l'arène désiré en présence d'acétonitrile. L'ajout d'acide chlorhydrique⁶⁵ permet de former le dimère chloré souhaité, comme par exemple le dimère⁶⁶ $(R,R)\text{-}[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)\text{Ru}(\mu_2\text{-Cl})\text{Cl}]_2$.

2.2 Réactivité

Les complexes dimériques arène-ruthénium(II) sont les produits de départ de très nombreuses réactions en chimie inorganique, seule une sélection non-exhaustive de quelques réactions est résumée ici ainsi que dans le Schéma 1. L'un des aspects importants de la réactivité des complexes arène-ruthénium est leur réaction avec des ligands neutres donateurs à deux électrons L : phosphines, nitriles, pyridines, carbonyle et diméthylsulfoxyde. Cette réaction conduit à l'obtention de complexes mononucléaires $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2\text{L}]$ (i) par clivage des ponts chlorures. Lorsque cette réaction a lieu dans des solvants polaires ou en présence d'agents capteurs de ligands chlorures, des complexes cationiques du type $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuClL}_2]^+$ (i') et $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuL}_3]^{2+}$ (i'') sont obtenus par coordination de plusieurs ligands L. Les complexes à ligands bidentates chélatants (diphosphines ou ligands diazotés N \cap N) sont également obtenus ainsi (vii).

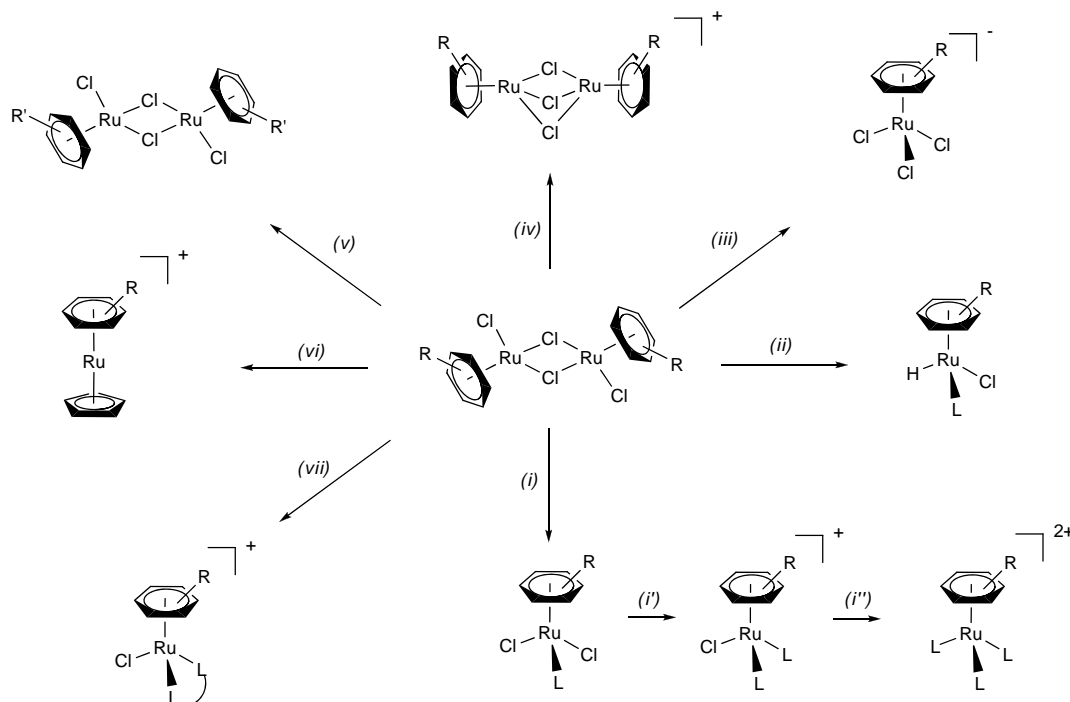
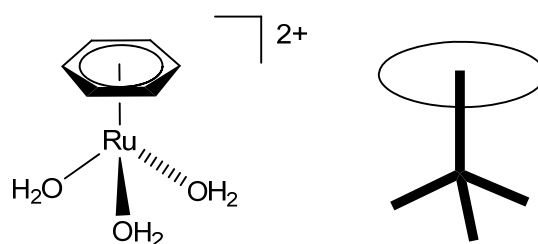


Schéma 1 : Sélection de complexes accessibles à partir du dimère arène-ruthénium $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2$: (i) L ligand à 2 électrons ; (i') et (i'') L, solvants polaires ou agents capteurs de Cl^- ; (ii) L, $\text{R}'\text{OH}$, Na_2CO_3 ; (iii) HCl , $\text{R}'\text{OH}$; (iv) H_2O , reflux, NH_4PF_6 ; (v) arène riche en électron ; (vi) CpH , AgBF_4 , $\text{R}'\text{OH}$; (vii) ligand bidentate chélatant LNL .

Des complexes hydrure, $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuHClL}]$, peuvent être formés directement dans des solutions alcooliques en présence de base (Na_2CO_3) et de nombreux ligands L (ii). L'addition directe de ligands donneurs à un électron est rare, cependant la formation du complexe anionique $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_3]^-$ par addition de sels de chlorure, en est un exemple (iii) ; à l'inverse l'abstraction très utile de chlorure conduit à l'obtention du dimère à trois ponts chlorures $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_3]_2^+$ (iv), source intéressante de synthons cationiques $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_3]^+$. D'autres réactions sur les dimères arène-ruthénium peuvent avoir lieu, telle que la substitution d'arènes par un ligand arène plus riche en électron (v), la formation de complexes sandwichs $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCp}]^+$ (vi), dont le dérivé benzène est un précurseur du complexe $[\text{RuCp}(\text{NCMe})_3]^+$.

Un autre aspect original de ces dimères arène-ruthénium est leur comportement en solution aqueuse. En effet ces complexes dinucléaires chlorés $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2$ subissent en présence d'eau une hydrolyse donnant naissance à un mélange d'espèces mononucléaires $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_n(\text{OH}_2)_{3-n}]^{(2-n)+}$ ($n = 0, 1$ ou 2) en

équilibre. La mise en évidence du premier aqua-complexe de ruthénium benzénique⁵⁹ remonte aux années 70 mais ce n'est qu'en 1988 que Ludi a réussi à isoler l'aqua-complexe de ruthénium $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ et son analogue $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ sous forme de sel de tosylate. La structure du dication triaqua(benzène)ruthénium fut obtenue par analyse radiocristallographique : celle-ci a la forme d'un « tabouret de piano », d'où le terme anglais « piano stool » qui lui est attribué.⁶⁷



Structure « piano-stool » du complexe arène-ruthénium triaqua

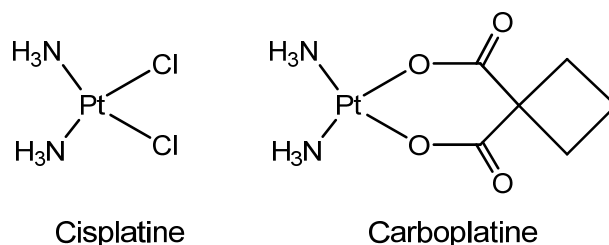
Ces aqua-complexes ont largement été étudiés par Süss-Fink *et al.* qui ont montré qu'ils pouvaient être de précieux composés de départ pour la synthèse de clusters tri-^{66, 68} et tétra⁶⁹-nucléaires catalytiquement actifs pour l'hydrogénation de substrats aromatiques.

2.3 Les complexes arène-ruthénium comme agents anticancéreux

Bien que la plupart des drogues ou composés employés en médecine soient de nature purement organique, on note depuis quelques décennies un important effort dans le développement d'agents thérapeutiques à base de métaux.⁷⁰⁻⁷¹ Ce développement est dû en grande partie au fait que de très nombreux ions métalliques sont impliqués dans des processus biologiques naturels. Par exemple l'hémoglobine qui transporte l'oxygène aux tissus fixe les molécules de dioxygène grâce aux atomes de fer qu'elle contient ; le zinc est un composant naturel de l'insuline, protéine indispensable à la régulation du métabolisme des glucides. Des métaux tels que le cuivre, le fer, le zinc ou le manganèse interviennent dans de nombreux processus catalytiques vitaux. Les complexes métalliques de par leurs larges possibilités de

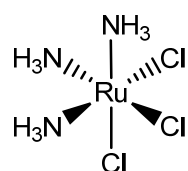
coordination, de géométries adoptées, leurs propriétés thermodynamiques et cinétiques vis-à-vis des ligands, et dans certains cas leurs activités rédox, offrent des nouveaux mécanismes d'action que ne présentent pas les composés organiques. Le challenge actuel est de contrôler toutes ces propriétés pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité lorsque le complexe métallique est introduit dans le corps ou la cellule.

La recherche sur les drogues anti-tumorales à base de métaux est relativement récente et résulte de la découverte fortuite, par Rosenberg en 1969, de l'activité inhibitrice du cisplatine sur la croissance des tumeurs.⁷² Par la suite, le cisplatine est devenu un des agents majeurs dans la lutte contre le cancer.⁷³ La découverte de Rosenberg a stimulé les recherches sur les composés de Pt(II) car bien que le cisplatine soit très utilisé en thérapie, sa toxicité et ses effets secondaires en limitent la dose administrable,⁷⁴ de plus certaines tumeurs sont résistantes à son action.⁷⁵ Ainsi un grand nombre de composés de Pt(II) a été développé et actuellement l'un de ces composés, le carboplatine, est utilisé en chimiothérapie comme alternative au cisplatine.

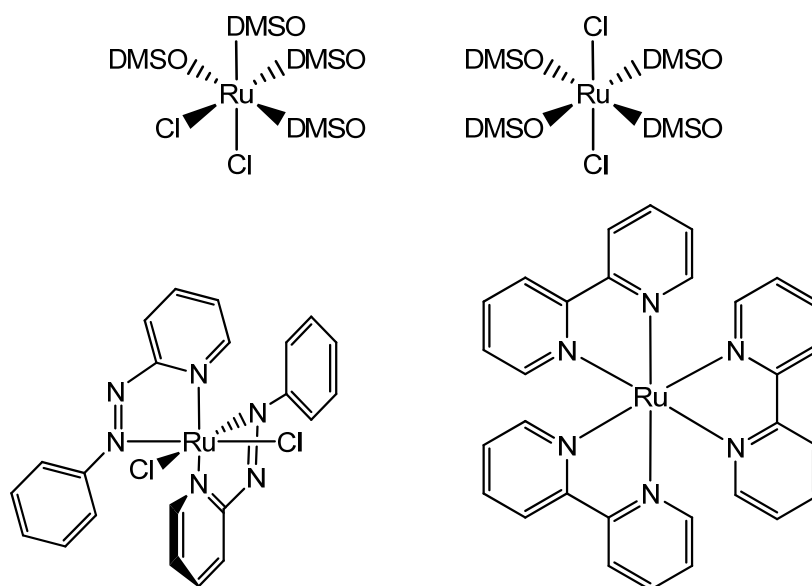


De nombreux composés organométalliques ont été étudiés et testés sur des modèles tumoraux et des résultats prometteurs ont été obtenus pour différents métaux tels que le titane,⁷⁶ le rhodium,⁷⁷ le palladium,⁷⁸ le cuivre⁷⁹ et l'or.⁸⁰ Le ruthénium, quant à lui, semble être une alternative intéressante au platine. Outre son vaste potentiel synthétique le ruthénium dispose d'une large gamme d'états d'oxydation [Ru(II), Ru(III), Ru(IV)] facilement accessibles dans les conditions biologiques, chose unique parmi les métaux du groupe du platine. Cette aptitude est d'autant plus utile que l'activité de la plupart des drogues à bases de métaux dépend de leur état d'oxydation. De manière générale les composés de ruthénium sont moins toxiques que leurs analogues de platine.⁸¹ Ils sont également bien tolérés *in vivo*, les raisons principales sont (a) que les complexes de ruthénium s'accumulent spécifiquement

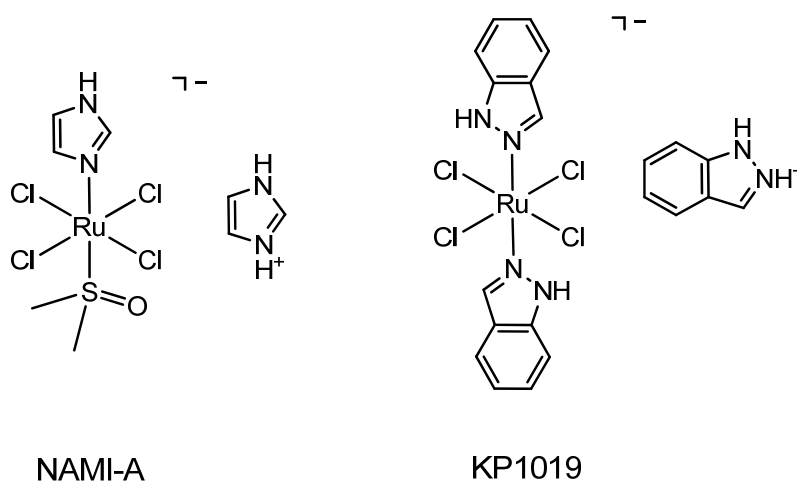
dans les cellules à croissance rapide, telles que les tumeurs, grâce à la capacité du ruthénium à mimer le fer pour se lier à la transferrine^{88b} (la transferrine est la protéine qui délivre le fer aux cellules or ses récepteurs sont surexprimés à la surface des cellules cancéreuses) ; (b) la majorité des drogues à base de ruthénium sont constituées de ruthénium à l'état d'oxydation +3, à cet état d'oxydation le ruthénium est considéré comme inactif et doit être réduit *in vivo* pour conduire à des complexes actifs de ruthénium(II), un tel phénomène "d'activation par réduction" peut avoir lieu dans l'environnement hypoxique et acide des tumeurs.^{71, 82} L'intérêt pour l'activité anticancéreuse du ruthénium débuta en 1980, avec les observations de Clarke, qui mit en évidence l'effet anticancéreux des Ru(III) diammines.⁸³ Cependant malgré leur activité ces composés ne furent pas utilisés cliniquement en raison de leur faible solubilité.



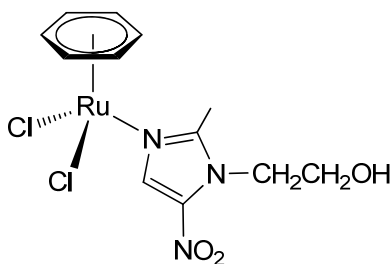
Depuis les années 80 et jusqu'à nos jours un grand nombre d'agents anticancéreux à base de ruthénium ont été reportés, tels que les complexes ruthénium-DMSO,⁸⁴ les complexes ruthénium-arylazopyridine,⁸⁵ les complexes ruthénium-polypyridyl.⁸⁶



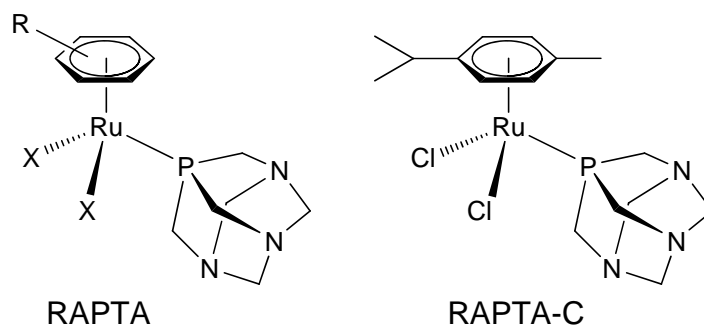
Très récemment deux complexes ruthénium(III), NAMI-A (*trans*-[RuCl₄(DMSO)(Im)]ImH)⁸⁷ et KP 1019 (*trans*-[RuCl₄(Ind)₂]IndH),^{87e,88} ont passé avec succès la phase 1 des tests cliniques et sont actuellement en cours de phase 2. Leur mode d'action est différent, KP 1019 est cytotoxique c'est-à-dire qu'il altère les cellules des carcinomes colorectaux murins et humains, entraînant leur entrée en apoptose,^{88c} tandis que NAMI-A possède une activité anti-métastatique et prévient la dissémination des cellules cancéreuses notamment lors des cancers du poumon en agissant sur l'angiogénèse.⁸⁹



Puisqu'il a été établi que l'activité des composés à base de ruthénium repose sur le phénomène d'activation par réduction du Ru(III) en Ru(II)^{71,82} et étant donné que les ligands arènes sont connus pour stabiliser le ruthénium à son état d'oxydation +2, le potentiel des complexes arène-Ru(II) comme agents anticancéreux ainsi que leur chimie dans l'eau a été particulièrement étudié depuis le début des années 90. Ainsi le premier complexe arène-Ru(II) évalué a été le [(η^6 -benzène)Ru(métronidazole)Cl₂] qui a montré une activité plus importante que le composé antitumoral métronidazole dont il dérive.⁹⁰

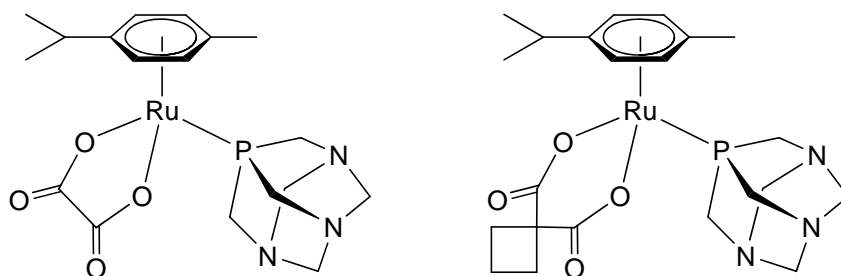


Les travaux de Dyson *et al.* ont apporté de nombreux enseignements dans la recherche sur les complexes arène-ruthénium cytotoxiques. Leur groupe a développé toute une série de complexes cytotoxiques du type $[(\eta^6\text{-arène})\text{Ru}(\text{pta})\text{X}_2]^{91}$ avec pta : 1,3,5-triaza-7-phosphatricyclo[3.3.1.1]décane, et X : Cl, Br, I, SCN, RCOO. Ces composés sont regroupés sous le nom générique de complexes RAPTA (pour Ruthenium Arene PTA).

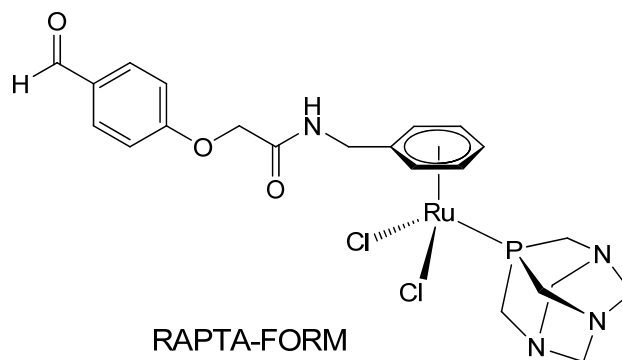


Par comparaison avec d'autres phosphines, le ligand monodentate pta est relativement compact et stériquement peu encombrant, l'introduction de ce ligand phosphine hydrophile rend les complexes arène-Ru(II) plus aquasolubles et la présence d'un atome de phosphore est également un plus lors des caractérisations des complexes RAPTA (RMN ³¹P). Le complexe RAPTA-C, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})\text{Ru}(\text{pta})\text{Cl}_2]$, composé type évalué biologiquement, a servi de référence au développement d'autres complexes RAPTA. Les études sur l'interaction RAPTA-C/ADN ont montrés une activité sur l'ADN dépendante du pH de la cellule^{91a} permettant une sélectivité de l'effet anticancéreux, car les cellules tumorales et saines n'ont pas le même pH. Ce comportement serait dû à la protonation du ligand pta à bas pH, la forme protonée étant considérée comme la forme active du complexe. La réactivité des complexes RAPTA vis-à-vis des oligonucléotides a été étudiée par ESI-MS. Les résultats ont mis en évidence la fixation du binôme ruthénium-pta sur les bases azotées après perte des ligands chlorures et arènes, cette fixation semble favorisée par un pH acide.⁹²

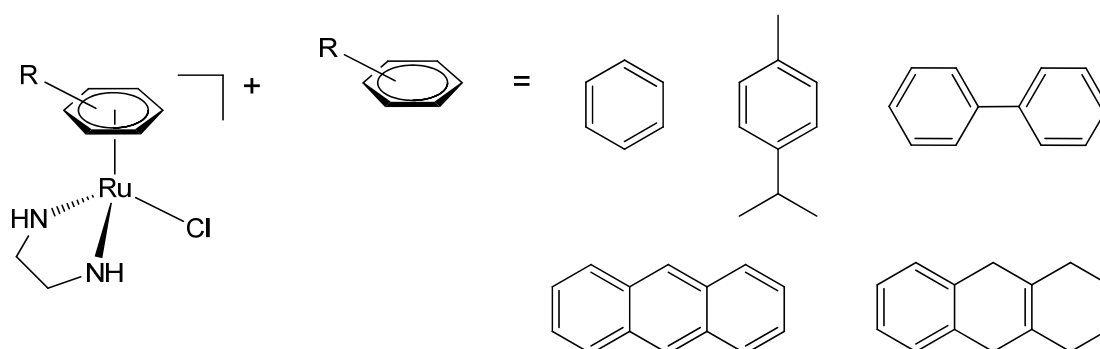
La substitution des ligands chlorures par des ligands carboxylato bidentates a conféré aux complexes RAPTA une plus grande résistance à l'hydrolyse ainsi qu'une meilleure stabilité à bas pH, tout en conservant une activité cytotoxique similaire (sur les lignées HT29, A549, T47D, MCF7) et des propriétés de fixation aux oligonucléotides identiques à RAPTA-C.⁹³



Afin d'obtenir une action ciblée des complexes RAPTA au niveau des cellules tumorales, Dyson *et al.* ont synthétisé des dérivés des complexes possédant sur le ligand arène une fonction aldéhyde (RAPTA-FORM) susceptible de se conjuguer à l'albumine du sérum humain (HSA), protéine qui s'accumule dans les tumeurs. Les résultats préliminaires de ces complexes sur la lignée cellulaire A2780 ont montré que cette stratégie pouvait être utilisée pour une livraison ciblée des agents anticancéreux et que la HSA était un bon agent transporteur (IC_{50} de RAPTA-C $> 300 \mu\text{M}$; IC_{50} de rHSA-RAPTA $11 \mu\text{M}$).⁹⁴



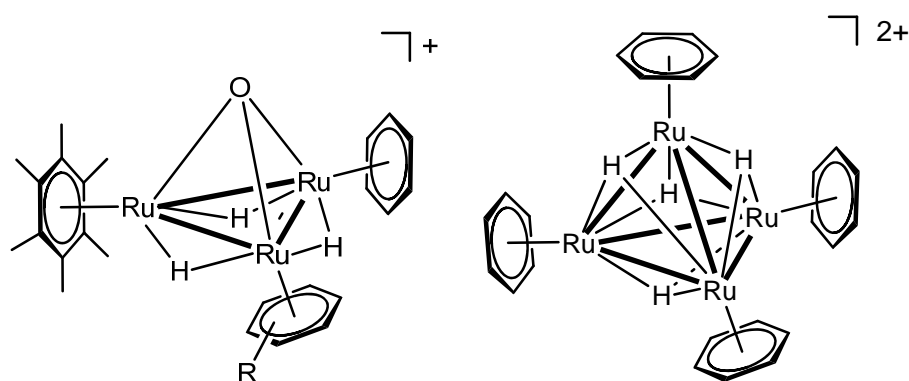
Les complexes arène-Ru(II) développés par Sadler *et al.* ont également donné des résultats prometteurs. Ces complexes sont du type $[(\eta^6\text{-arène})\text{Ru}(\text{N,N})\text{Cl}]^+$, ils sont synthétisés par introduction de ligands diamines chélatants sur le motif arène-ruthénium.⁹⁵ L'activité des composés augmente avec la taille de l'arène coordiné : benzène < *p*-cymène < biphenyl < dihydroanthracène < tétrahydroanthracène. Sur la lignée A2780, le dérivé biphenyl présente une toxicité équivalente à celle du carboplatine ($\text{IC}_{50} = 6 \mu\text{M}$), tandis que le dérivé tétrahydroanthracène est aussi actif que le cisplatine ($\text{IC}_{50} = 0.6 \mu\text{M}$).⁹⁶



En revanche, Sadler a montré que les composés du type $[(\eta^6\text{-arène})\text{Ru}(\text{X})(\text{Y})(\text{Z})][\text{PF}_6]$ ($\text{X}, \text{Y}, \text{Z} = \text{halogène}, \text{acétonitrile ou isonicotinamide}$) avec trois ligands monodentates sont inactifs sur la lignée A2780.⁹⁵ Les différents résultats obtenus soulignent la nécessité de la présence d'un ligand arène hydrophobe ainsi que d'un ligand bidentate chélatant (typiquement l'éthylènediamine) pour obtenir un effet cytotoxique. Ces complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{Ru}(\text{N,N})\text{Cl}]^+$ sont aussi bien actifs sur la lignée A2780 sauvage que sur la lignée A2780 cisplatine-résistante, ce qui suggère un mode d'action pour ces composés différent de celui du cisplatine. Leur spectre d'action est relativement large (cancer du colon, du poumon ou du pancréas) avec des valeurs IC_{50} comprises entre 1 et 13 μM . Ces complexes à ligands diamines bidentates ont été l'objet de nombreux tests biologiques, notamment en vue d'étudier leurs interactions avec diverses molécules (nucléobases, oligonucléotides, acides aminés et protéines).⁹⁷

Les nombreuses études menées sur les complexes de type arène-Ru(II) illustrent que le choix du métal, tout comme que celui de l'arène, du ligand chélatant ou coordonnant et du groupe partant sont cruciaux pour le design de tels agents anticancéreux organométalliques.

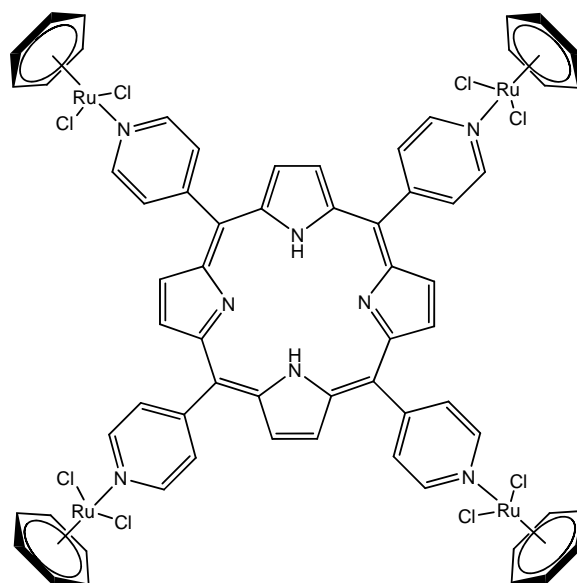
Récemment, Süss-Fink et Dyson ont mis en évidence que les clusters d'arène-ruthénium pouvaient être de potentiels agents cytotoxiques, tels que les clusters tri-⁹⁸ et tétranucléaires^{98,99} $[\text{H}_3\text{Ru}_3(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\mu^6\text{-C}_6\text{Me}_6)_2\text{O}]^+$ et $[\text{H}_4\text{Ru}_4(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)_4]^{2+}$.



L'activité cytotoxique des clusters trinucéaires serait liée à la présence d'une poche hydrophobe située entre les trois ligands arènes, permettant ainsi des interactions avec les différentes fonctions des biomolécules comme observé précédemment au cours de l'accommodation d'arènes.^{68c}

Au sein de notre laboratoire, une nouvelle voie en thérapie photodynamique a été ouverte par Therrien *et al.*, consistant à associer l'activité cytotoxique des complexes arène-ruthénium aux propriétés photodynamiques des dérivés de la porphyrine. Les composés ainsi obtenus sont inactifs sur des cellules de mélanome en absence de lumière mais peuvent être activés par une faible irradiation laser à 652 nm et se comporter alors comme des agents chimiothérapeutiques photosensibles.¹⁰⁰ Cette stratégie est très prometteuse dans le développement de nouveaux agents anticancéreux organométalliques puisqu'elle permet un traitement ciblé des tissus tumoraux. En effet l'activité cytotoxique de ces composés est "allumée" par

irradiation au niveau de la tumeur uniquement, évitant ainsi de toucher les tissus sains environnants.

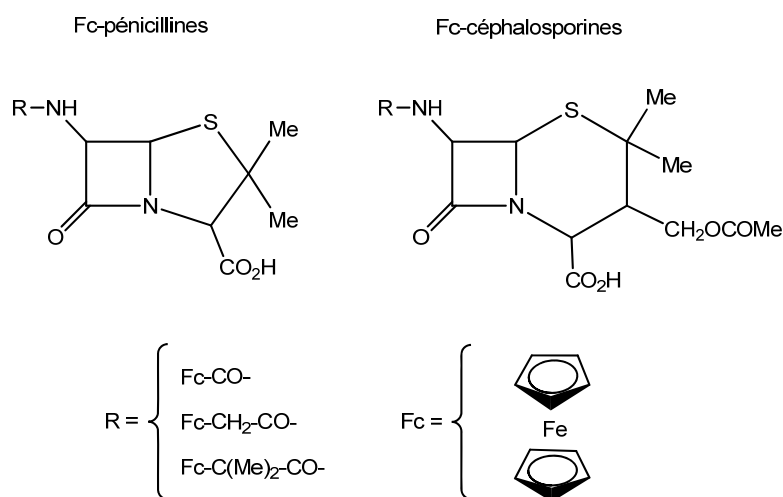


De nos jours la chimie bioorganométallique des complexes arène-ruthénium et leurs applications médicales sont devenues un formidable champ d'investigations avec des résultats prometteurs aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* dans le traitement des cancers et métastases. De nouvelles stratégies sont développées dans différents groupes de recherche, le but étant avant tout d'obtenir une action ciblée sur le tissu cancéreux tout en préservant les tissus sains voisins, grâce à la combinaison des diverses propriétés du ruthénium et de différents ligands.

3 Le ferrocène : un composé intéressant en chimie bioorganometallique

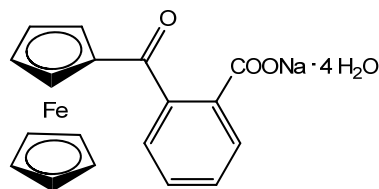
La découverte du ferrocène¹⁰¹ et l'élucidation de sa structure¹⁰² sont souvent considérées comme le point de départ de la chimie organométallique moderne. Depuis, la chimie du ferrocène a eu un impact énorme dans de nombreux domaines tel que la catalyse, la chimie des matériaux ou encore la conception de sondes électrochimiques. Sa grande stabilité en milieu aqueux et aérobie, l'accès aisé à un grand nombre de dérivés ainsi que ses propriétés rédox, ont fait du ferrocène et de ses dérivés des éléments clés pour les applications biologiques, notamment grâce à leurs associations à des molécules bioactives par substitution d'un groupement aromatique par un dérivé du ferrocène.

Une des premières applications de cette approche fut le développement de dérivés ferrocéniques d'antibiotiques (les ferrocényl-pénicilline et ferrocényl-céphalosporine) par Edwards *et al.* pour lutter contre certaines bactéries.¹⁰³

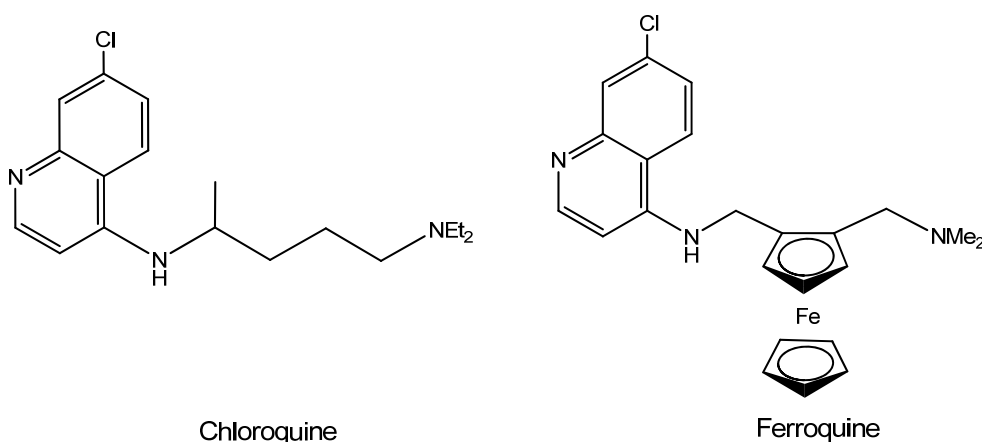


Ces travaux ont été suivis par de nombreuses tentatives d'introduction du ferrocène sur des antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, rifamycines), certains de ces composés ont montré une bonne activité et une sélectivité pour les bactéries gram-positif.¹⁰⁴

Un autre exemple de dérivé du ferrocène à potentiel médical fut le ferrocérone,¹⁰⁵ un sel de sodium de carboxybenzoyl ferrocène, qui était utilisé en URSS dans les années 70 pour le traitement des anémies et des gingivites.

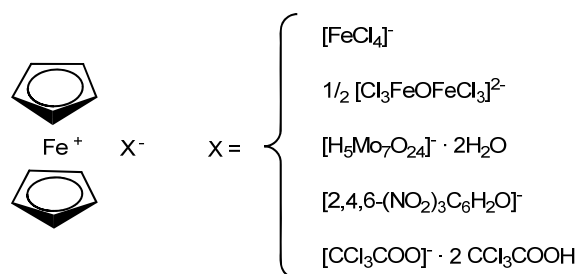


En 1997, Brocard *et al.* ont repris la stratégie d'Edwards consistant à modifier la structure d'une molécule biologiquement active par l'introduction du ferrocène, pour aboutir à la synthèse de la ferroquine.¹⁰⁶ La ferroquine est un analogue ferrocénique de la chloroquine, composé très utilisé dans le traitement du paludisme. Grâce à l'addition du motif ferrocène, la ferroquine est non seulement active sur les bactéries sensibles à la chloroquine mais également sur les souches résistantes. La molécule est actuellement en phase II du développement clinique.¹⁰⁷

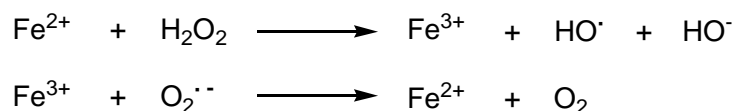


Grâce à sa lipophilie qui lui permet de franchir aisément les membranes cellulaires, le ferrocène peut être considéré comme une alternative à l'utilisation des sels de Fe(II) en médecine. Pour cette raison un certain nombre d'études toxicologiques *in vivo* ont été menées sur les dérivés du ferrocène,¹⁰⁸ la plupart de ces recherches ont mis en évidence la faible toxicité de ces composés en dépit de certains problèmes hépatiques.

Bien que les premières études sur les propriétés anticancéreuses des dérivés ferrocéniques datent des années 70,¹⁰⁹ les travaux dans ce domaine n'ont commencé réellement qu'à partir de 1984 lorsque Köpf-Maier et Neuse ont découvert l'effet antiprolifératif des sels de ferricenium.¹¹⁰ Par la suite les travaux de Neuse ont mis en avant l'hypothèse d'une activation des dérivés ferrocéniques dans la cellule par bio-oxydation au cours de processus métaboliques.¹¹¹



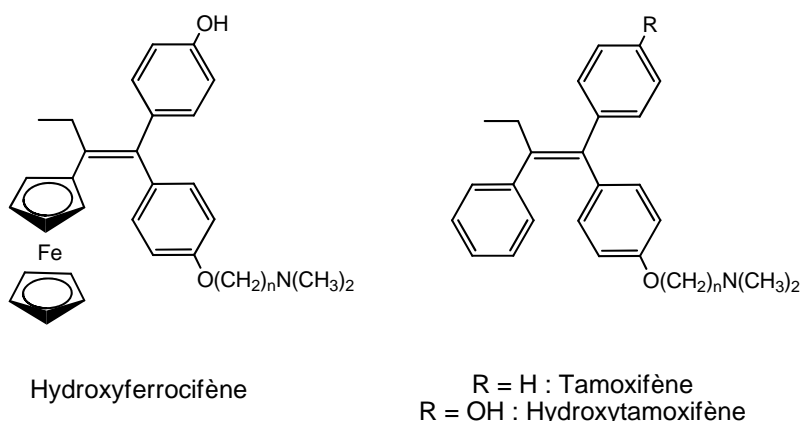
Ainsi, les dommages causés à l'ADN seraient dus à la génération de radicaux libres par réaction de type Fenton¹¹² : le ferrocène est oxydé en cation ferricenium par le métabolisme cellulaire et forme les radicaux HO·, responsables de l'entrée en apoptose des cellules et des lésions au niveau de l'ADN.¹¹³



Durant les trois dernières décennies le nombre d'applications thérapeutiques de dérivés ferrocéniques a nettement augmenté avec notamment le développement des alkylferrocènes,¹¹¹⁻¹¹⁴ des ferrocénylalkyl azoles,¹¹⁵ des ferrocène-bioconjugués macromoléculaires¹¹⁶ et l'étude de leurs activités sur plusieurs lignées de cancers.

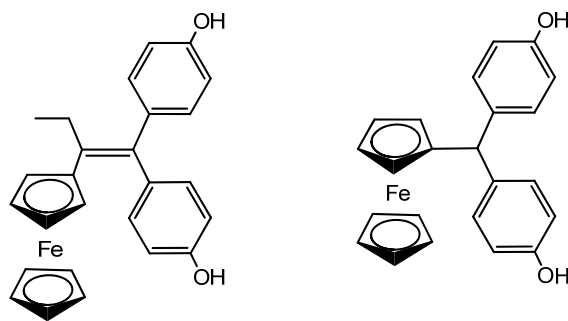
En 1996, peu de temps avant la découverte de la ferroquine, Jaouen *et al.* ont conjugué le ferrocène à l'hydroxytamoxifène.¹¹⁷ L'hydroxytamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs à œstrogènes, utilisé dans le traitement du cancer du sein. Ces composés baptisés "ferrocifènes" (ne différant que par la longueur de la chaîne amino-diméthyl, n = 2-5,8) ont été synthétisés afin de combiner les propriétés anti-œstrogènes du tamoxifène avec l'effet cytotoxique potentiel du ferrocène pour obtenir de meilleures activités cytotoxiques.¹¹⁸ Pour former les ferrocifènes, un

groupe phényl du 4-hydroxytamoxifène est remplacé par le ferrocène, comme le ferrocène est intrinsèquement aromatique, son insertion dans la molécule ne trouble pas la reconnaissance par les récepteurs à œstrogènes ; de plus la partie active de la molécule reste conservée. Ces complexes sont obtenus sous la forme d'un mélange des deux isomères Z et E, qui peuvent être séparés par HPLC, cependant, puisque ces composés s'isomérisent en solution, la plupart des études biologiques ont été réalisées à partir du mélange des isomères.



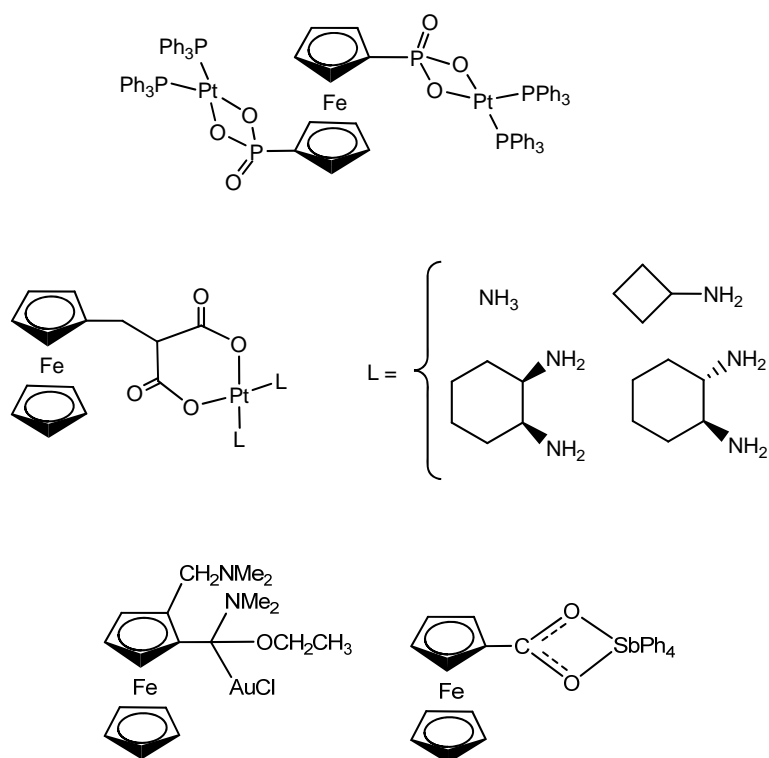
L'activité antiproliférative des "ferrocifènes" a été évaluée sur deux séries de cellules cancéreuses : MCF-7 (cancer du sein hormono-dépendant) et MDA-MB-231 (cancer du sein hormono-indépendant). Les études ont montrées que les dérivés ferrocéniques sont actifs sur les cellules MCF-7, tout comme le tamoxifène, mais également sur les cellules MDA-MB-231, sur lesquelles le tamoxifène n'a aucun effet,¹¹⁹ ces résultats prouvent que l'effet antiprolifératif observé est la combinaison de l'effet anti-hormonal de l'hydroxytamoxifène et de l'effet cytotoxique induit par la présence du ferrocène.

Par l'étude d'analogues diphenoliques de l'hydroxyferrocifène sur lesquels la chaîne diméthylamino a été remplacée par un second hydroxyl, Jaouen *et al.* ont également mis en évidence que la chaîne amino des ferrocifènes est nécessaire pour l'anti-œstrogénicité, mais n'est pas indispensable pour la cytotoxicité, de plus la position du groupe ferrocène dans la molécule est essentielle pour la cytotoxicité.¹²⁰



Des composés où la fonction éthylène a été remplacé par un carbone sp^3 ont montrés des effets cytotoxiques signifiants sur des lignées cellulaires des cancers de la prostate et du sein mais moindres que ceux observés pour les composés possédant un système π -conjugué. L'étude électrochimique de ces composés a mis en évidence une corrélation entre la facilité d'oxydation du groupe ferrocényl et leur cytotoxicité.¹²¹

A travers ces différentes études une grande variété de dérivés ferrocifènes a été développée, ces composés présentent un motif particulier incluant un système π -conjugué lié à un ferrocène et un/deux *p*-phénols, il semble que le rôle joué par le fer soit essentiel pour l'activité de ces composés car les dérivés ruthénocène ou rhénium carbonyl de l'hydroxytamoxifène ne montrent pas de propriétés cytotoxiques.¹²² Grâce à leurs remarquables activités cytotoxiques (l'hydroxytamoxifène a une IC_{50} de 30 μM sur la lignée cellulaire MDA-MB-231¹²³ alors que le complexe hydroxyferrocifène correspondant a une IC_{50} de 0.5 μM), les ferrocifènes sont entrés récemment en tests précliniques et sont susceptibles d'entrer en tests cliniques très prochainement dans le cadre du traitement du cancer du sein.



Des effets synergiques entre deux métaux ont été mis en évidence pour des composés ferrocéniques du platine¹²⁴⁻¹²⁵ ou d'autres métaux de transition et métalloïdes.¹²⁶⁻¹²⁷ En effet, ces complexes bi-métalliques ont montrés de bons résultats cytotoxiques sur différentes lignées cellulaires cancéreuses. Cependant, à notre connaissance aucune évaluation du potentiel cytotoxique de composés bi-métalliques combinant le ferrocène et le ruthénium n'a été reportée à ce jour.

4 But du travail

Ce travail de thèse s'inscrit dans la recherche et le développement de nouveaux agents organométalliques ruthénés biologiquement actifs notamment dans le traitement du cancer. Ce travail comprend la synthèse, la caractérisation ainsi que l'étude des propriétés de complexes de ruthénium mono et di-nucléaires basés sur les motifs de type chevalet et de type arène-ruthénium associés avec des ligands de nature ferrocénique ou porphyrinique.

Les complexes obtenus ont été biologiquement testés dans le cadre de collaborations avec le Dr Lucienne Juillerat-Jeanneret du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et le groupe du Professeur Paul J. Dyson de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne.

Chapitre II

Nouvelles perspectives dans l'application des complexes dinucléaires de ruthénium à ponts carboxylato et ligands carbonyles terminaux (complexes de type chevalet)

Les complexes di-ruthénium de type chevalet à ligands carbonyles terminaux et ponts carboxylato sont grâce à leur squelette $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ des composés relativement stables.¹⁰ Cette stabilité a notamment contribué à leur utilisation avec succès dans des domaines tels que la catalyse²⁹⁻⁴⁵ ou la conception de matériaux mésomorphes,⁵²⁻⁵³ cependant à notre connaissance ces complexes n'ont jamais été utilisés dans l'optique d'une application biologique.

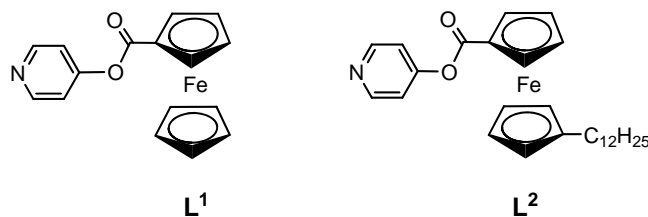
Dans ce chapitre, nous développerons la préparation et l'étude de complexes di-ruthénium de type chevalet en vue de leur application à des fins biologiques. Dans un premier temps, les complexes de type chevalet ont été associés à des substituants ferrocéniques pour associer les propriétés du ferrocène à la stabilité du motif $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$. Par la suite l'introduction de molécules actives puis de groupements photoactivables sur les complexes de type chevalet a été étudiée. Enfin l'utilisation de ces unités di-ruthénium a été envisagée pour la conception de cages macromoléculaires et leur éventuel emploi en chimie "hôte-invité".

1 Les complexes di-nucléaires de ruthénium de type chevalet à substituants ferrocéniques

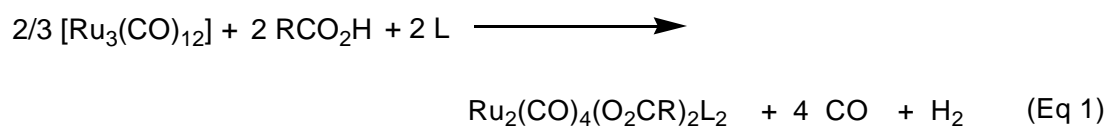
Les composés organométalliques à base de ruthénium sont depuis plusieurs années largement étudiés pour leur potentiel cytotoxique ; cependant les complexes de type chevalet, $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\mu_2\text{-}\eta^2\text{-O}_2\text{CR})_2\text{L}_2$, composés stables vis-à-vis de l'air et de l'eau, synthétisés à partir de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ et des acides correspondants RCO_2H , n'ont jamais fait l'objet d'études visant à étudier leur application biologique. Le ferrocène est également un composé stable en milieu aqueux et aérobie, et nombre de ses dérivés sont des éléments clés pour certaines applications biologiques (traitement des cancers, antibiotiques). L'association de substituants ferrocéniques et des complexes di-ruthénium de type chevalet devrait permettre de synthétiser des composés alliant la stabilité du motif ruthénium $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ à la toxicité potentielle de la partie ferrocénique, pour obtenir ainsi de nouveaux complexes bi-métalliques, dont nous proposons d'évaluer la cytotoxicité.

1.1 Préparation des complexes

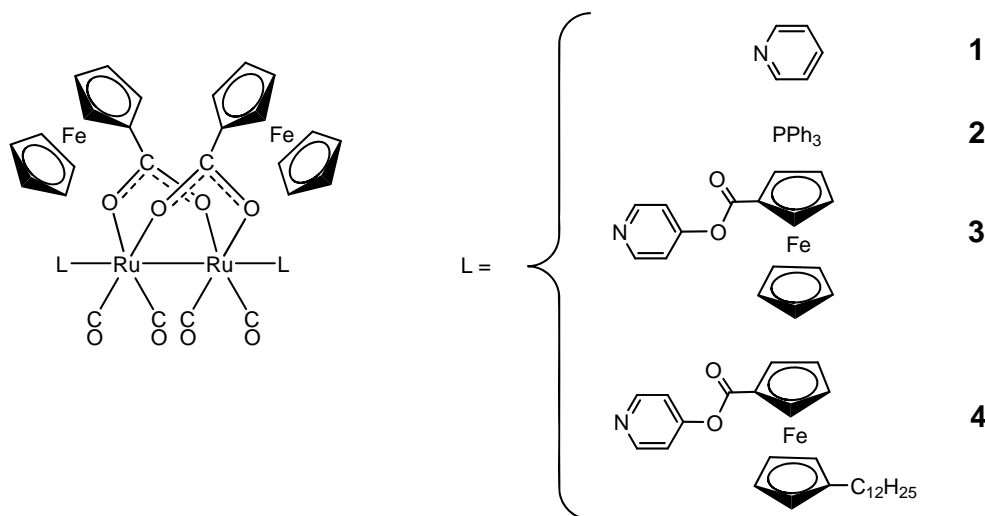
L'acide ferrocène carboxylique, $\text{C}_5\text{H}_5\text{FeC}_5\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, et le ferrocénamide, $\text{C}_5\text{H}_5\text{FeC}_5\text{H}_4\text{CONH}_2$, ont été utilisés pour introduire le motif ferrocène sur les complexes di-ruthénium en position équatoriale (au niveau des ligands carboxylato et carboxamido pontants). Pour introduire également des substituants ferrocéniques en position axiale, deux dérivés du ferrocène portant une fonction pyridine susceptible de se coordiner sur le ruthénium, ont été synthétisés : il s'agit des ligands $(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)$ (L^1) et $(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4\text{C}_{12}\text{H}_{25})$ (L^2) qui ne diffèrent que par la présence d'une chaîne alkyle sur l'un des cyclopentadiènes.



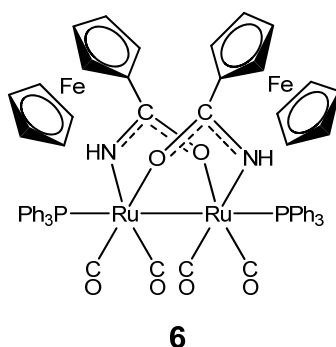
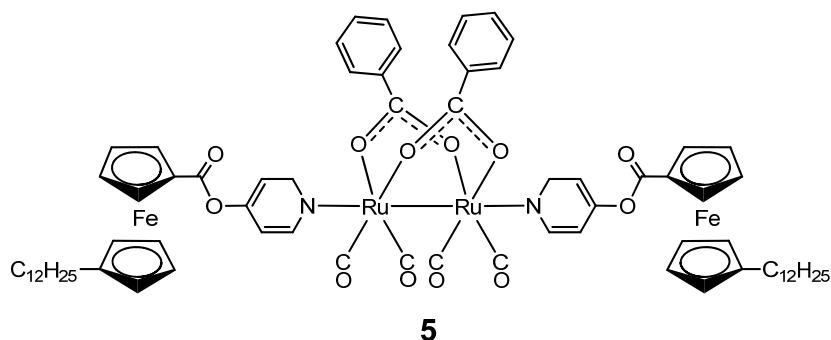
La réaction de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ avec les différents acides ou amide dans le tétrahydrofur à reflux conduit à la formation des polymères correspondants $[\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2]_n$. Ces polymères réagissent à leur tour avec un ligand donneur à deux électrons L et sont dépolymérisés pour former les complexes $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2\text{L}_2$, conformément à l'équation 1.



Ainsi la réaction de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ avec l'acide ferrocène carboxylique puis la pyridine, la triphénylphosphine, le ligand **L¹**, le ligand **L²** donnent les complexes $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2\text{L}_2$ (L = NC_5H_5 : **1**, L = PPh_3 : **2**, L = $\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5$: **3**, L = $\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4\text{C}_{12}\text{H}_{25}$: **4**), respectivement.



La réaction entre l'acide benzoïque et $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, suivie par la réaction du ligand L^2 sur le polymère correspondant, conduit à la formation du complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4\text{C}_{12}\text{H}_{25})_2$ (**5**). De la même façon, la réaction successive du ferrocénamide et de la triphénylphosphine sur $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ forme le complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{HNOCC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2(\text{PPh}_3)_2$ (**6**).



Une série de six complexes di-ruthénium de type chevalet portant des substituants ferrocéniques en position axiale et/ou équatoriale a été obtenue. Les composés **1-6** sont des solides cristallins de couleur jaune-orange, très stables à l'air et l'humidité mais qui présentent une très faible solubilité dans les solvants organiques tels que le tétrahydrofurane et les solvants halogénés. La solubilité de **1-6** est quasiment nulle dans l'eau, leur dissolution dans le diméthylsulfoxyde deutéré entraîne une rapide dégradation et la coordination de molécules de diméthylsulfoxyde sur le ruthénium, caractérisée par une solution de couleur sombre et confirmée par RMN ^1H . Ainsi, à cause de leur trop faible solubilité, ces complexes n'ont pas été engagés dans des tests biologiques visant à étudier leur potentiel cytotoxique.

1.2 Caractérisations radiocristallographiques

Des cristaux des composés **1-3** et **6** utilisables pour une analyse par diffraction des rayons-X ont pu être obtenus par diffusion lente d'hexane dans des solutions concentrées (**1** et **2** dans le tétrahydrofurane, **3** et **6** dans le chloroforme). Les complexes **1** · THF et **2** cristallisent dans les groupes d'espaces monocliniques $P2_1$ et $P2_1/m$, respectivement. Le complexe **3** · CHCl₃ cristallise dans le groupe d'espace triclinique $P\bar{1}$, tandis que le complexe **6** cristallise dans le groupe d'espace trigonal $R\bar{3}c$.

L'analyse de la structure d'un monocristal pour chacun de ces composés révèle la présence du squelette Ru₂(CO)₄, caractéristique des complexes de type chevalet. Deux ponts carboxylato ou carboxamido sont présents et portent des substituants ferrocéniques tandis que la pyridine (**1**), la triphénylphosphine (**2**, **6**), ou bien le ligand L¹ (**3**) occupent les positions axiales du ruthénium.

Les distances Ru-Ru [**1**: 2.6854(5) Å, **2**: 2.7330(5) Å, **3**: 2.6850(7) Å, **6**: 2.7697(6) Å] sont en accord avec les valeurs d'une liaison simple ruthénium-ruthénium et correspondent à la littérature.^{10-11,31-34} L'angle de la liaison OCO des deux ponts carboxylato [**1**: 125.7(4) et 124.6(4)°, **2**: 125.5(3)°, **3**: 125.2(6) et 125.7(5)°] diffèrent légèrement de celui observé dans d'autres complexes dinucléaires de ruthénium de type chevalet Ru₂(CO)₄(O₂CR)₂L₂.^{10-11,31-34} L'angle de la liaison OCN des ponts carboxamido [**6**: 122.9(3)°] correspond à celui des complexes analogues Ru₂(CO)₄(HNOCR)₂L₂.¹²

Sous forme de cristaux, les deux substituants ferrocéniques des ponts carboxylato des complexes **1** et **2** adoptent une orientation endo/exo, un ferrocène étant dirigé vers l'intérieur de la molécule tandis que l'autre est dirigé vers l'extérieur (Figure 1). Une sélection de longueurs de liaisons ainsi que d'angles pour **1** et **2** est présentée dans les Tableaux 1 et 2.

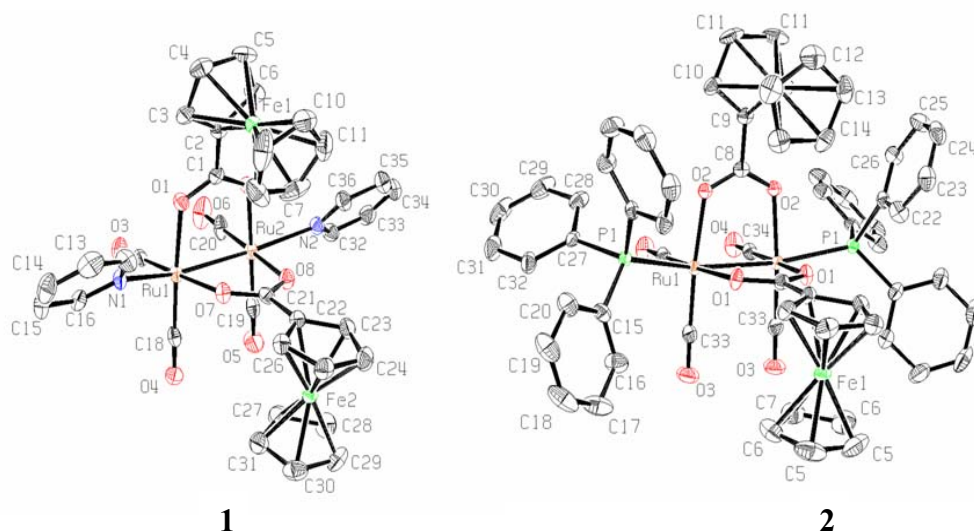


Figure 1 : Structures moléculaires de $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2\text{L}_2$ ($\text{L} = \text{NC}_5\text{H}_5$: **1**, $\text{L} = \text{PPh}_3$: **2**), les atomes d'hydrogène et la molécule de tétrahydrofur pour **1** sont omis pour plus de clarté.

Tableau 1. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour **1** · THF

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons et de torsions (°)	
Ru1-Ru2	2.6854(5)	O1-C1-O2	124.6(4)
Ru1-N1	2.221(3)	O7-C21-O8	125.7(4)
Ru2-N2	2.228(4)	N1-Ru1-Ru2-N2	12.1(5)
Ru1-O1	2.107(3)		
Ru1-O7	2.143(3)		
Ru2-O2	2.136(3)		
Ru2-O8	2.125(3)		

Tableau 2. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour **2**

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons (°)	
Ru1-Ru1 ⁱ	2.7330(5)	O1-C1-O1 ⁱ	125.5(3)
Ru1-P1	2.4462(7)	O2-C8-O2 ⁱ	126.4(4)
Ru1-O1	2.125(2)		
Ru1-O2	2.124(2)		

(i = x, 1.5-y, z).

Dans les cristaux obtenus et analysés pour le complexe **3**, les substituants ferrocéniques du pont carboxylato adoptent une orientation *exo/exo* (tournés vers l'extérieur de la molécule) alors que les deux substituants ferrocéniques en position axiale sont *trans* l'un par rapport à l'autre (Figure 2). Une sélection de longueurs de liaisons ainsi que d'angles pour **3** est présentée dans le Tableau 3.

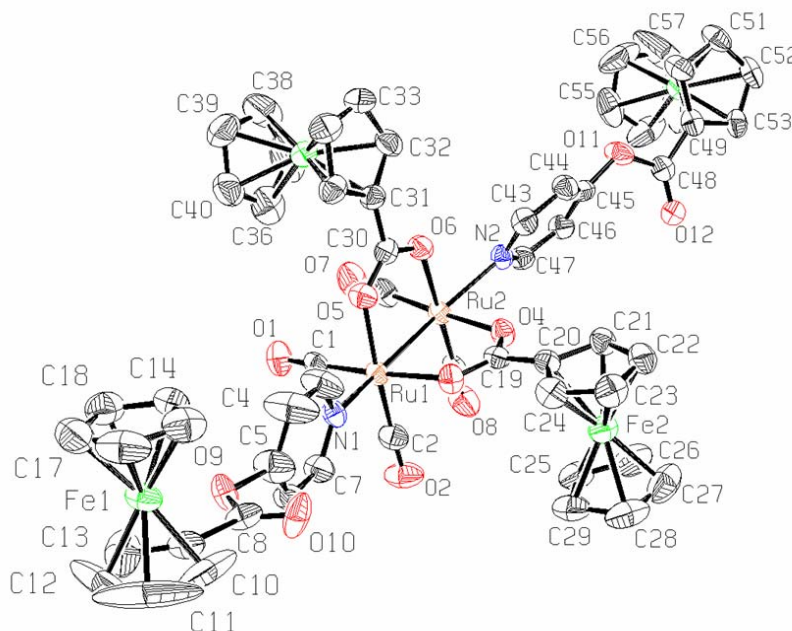


Figure 2 : Structure moléculaire de $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2$ (**3**), les atomes d'hydrogène et la molécule de CHCl_3 sont omis pour plus de clarté.

Tableau 3. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour **3**

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons et de torsions (°)	
Ru1-Ru2	2.6850(7)	O3-C19-O4	125.2(6)
Ru1-O3	2.123(4)	O5-C30-O6	125.7(5)
Ru1-O5	2.120(4)	N1-Ru1-Ru2-N2	8.9(6)
Ru2-O4	2.104(4)		
Ru2-O6	2.112(4)		
Ru1-N1	2.253(4)		
Ru2-N2	2.210(5)		

De plus, à l'état solide, deux molécules de chloroforme par molécule de complexe **3** sont retrouvées dans le cristal, une molécule de CHCl_3 est encapsulée entre les deux substituants ferrocéniques des ponts carboxylato. La distance comprise

entre le centre des cyclopentadiènes et l'atome d'hydrogène du chloroforme est de 2.47 Å seulement (Figure 3).

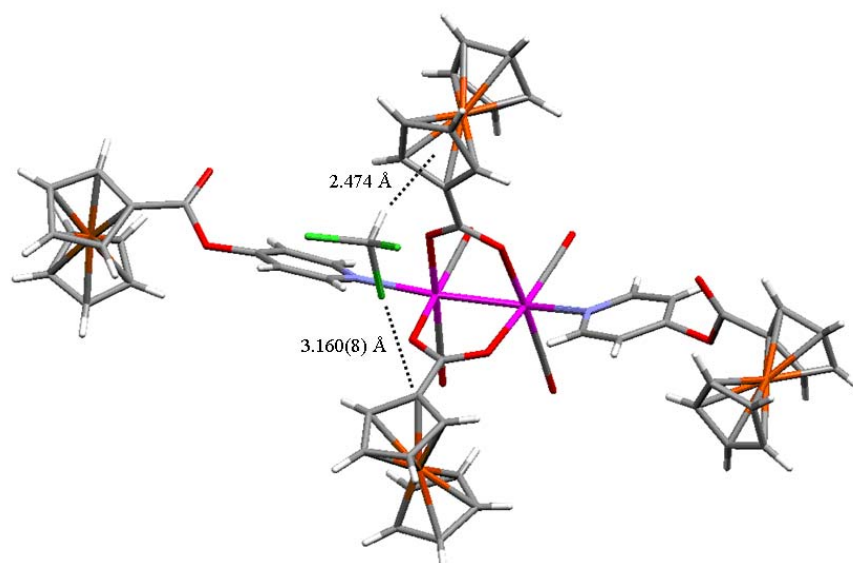


Figure 3 : Encapsulation d'une molécule de CHCl_3 entre les deux substituants ferrocéniques des ponts carboxylato de **3**.

La conformation endo/endo est retrouvée dans la structure du complexe **6** où les deux substituants ferrocéniques portés par les ponts carboxamido s'orientent vers l'intérieur de la molécule (Figure 4).

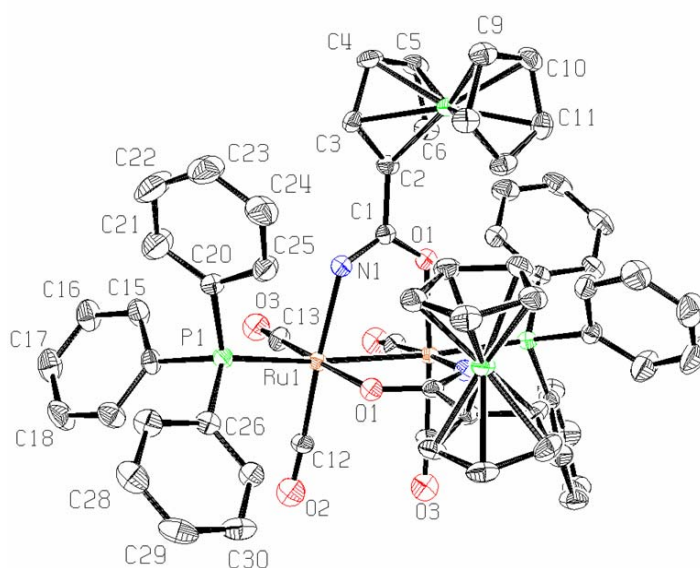


Figure 4 : Structure moléculaire de $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{HNOCC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2(\text{PPh}_3)_2$ (**6**), les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté.

Tableau 4. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour **6**

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons (°)	
Ru1-Ru1 ⁱ	2.27697(6)	O1-C1-N1	122.9(3)
Ru1-N1 ⁱ	2.128(3)		
Ru1-O1	2.127(2)		
Ru1-P1	2.4133(9)		

(i = x, 1.5-y, z).

Les analyses radiocristallographiques de ces quatre nouveaux complexes de type chevalet ont permis d'observer les trois différentes conformations possibles (endo/endo, endo/exo, exo/exo) pour les substituants ferrocéniques portés par les ligands pontants, ces résultats ont également confirmé la présence des squelettes chevalets Ru₂(CO)₄.

1.3 Propriétés électrochimiques

Les comportements électrochimiques des complexes **1-5** ont été étudiés par voltammétrie cyclique sur électrodes de platine à disque mobile (Rotating Disc Electrode) et fixe, dans une solution dégazée de dichlorométhane et ont donné lieu pour les complexes **1, 2, 4, 5** aux voltammogrammes présentés dans les Figures 5 et 6. Le complexe **6**, en raison de sa forte homologie avec le complexe **2**, n'a pas été étudié.

Bien que les complexes à ponts ferrocène-carboxylato **1** et **2** portent des ligands axiaux différents (pyridine et triphénylphosphine) leur comportement rédox est similaire : ils présentent deux oxydations réversibles et indissociables au niveau des unités ferrocènes ainsi que l'oxydation irréversible du couple Ru^{III}/Ru^{II}. Cependant l'ordre de ces phénomènes rédox diffère : le complexe **1** subit tout d'abord l'oxydation ferrocène/ferrocénium puis l'oxydation irréversible du cœur ruthénium (avec un potentiel plus haut que pour **2** et associée à des complications chimiques reflétées par une vague supplémentaire à +0.84 V) ; pour **2** c'est tout d'abord le couple Ru^{III}/Ru^{II} qui est oxydé puis les ferrocènes. Le déplacement de l'oxydation du couple Ru^{III}/Ru^{II} vers des potentiels plus bas observé lors de l'échange de la pyridine

(1) par la triphénylphosphine (2) est en accord avec la capacité de ces ligands à donner des électrons : les phosphines sont des bases fortes susceptibles d'accroître la densité électronique au niveau du centre Ru_2 , facilitant ainsi son oxydation. Néanmoins, la variation du potentiel d'oxydation du couple Ru^{III}/Ru^{II} en fonction du type de ligand axial n'est pas aussi simple. Comme observé pour le complexe 2 une baisse du potentiel d'oxydation de Ru_2 peut déplacer la vague de façon à ce qu'elle précède l'oxydation du couple Fc/Fc^+ . Ainsi la première oxydation influence la suivante en rendant le retrait subséquent d'électron plus difficile, ceci conduit à une discontinuité dans les changements de potentiels rédox. Il faut également noter que la faible dissociation des vagues d'oxydations des ferrocènes est le signe d'une communication plutôt limitée entre les deux ponts ferrocène-carboxylato (Figure 5).

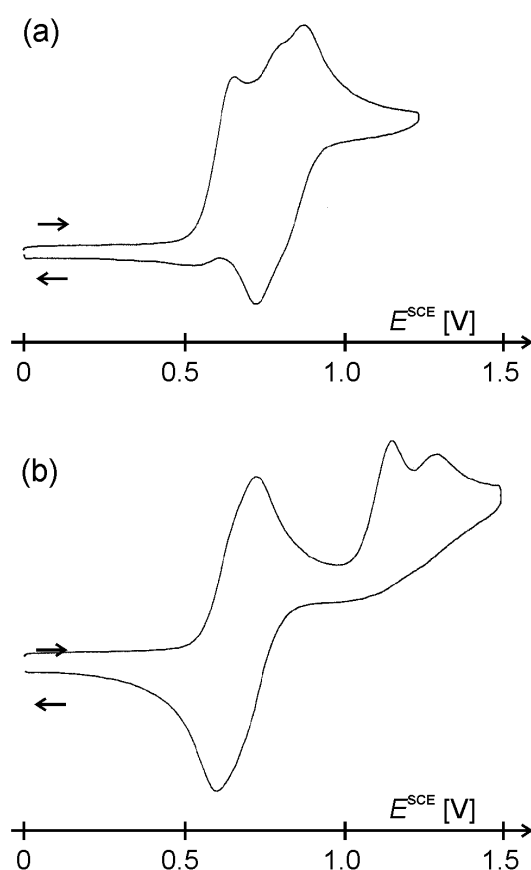


Figure 5 : Voltammogrammes cycliques des complexes 2 (a) et 1 (b) (concentration $5 \cdot 10^{-4}$ M ; vitesse de balayage : $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$; électrode à disque de platine (référence Fc/Fc^+) ; électrolyte support $0.1 \text{ M Bu}_4\text{NPF}_6$).

Le déplacement du groupe ferrocène en position de ligand axial (**5**) n'a qu'un faible effet sur l'allure du voltammogramme, exception faite que les ferrocènes plus distants l'un de l'autre, sont oxydés indépendamment et donnent naissance à une vague réversible avec un ΔE_p caractéristique d'un processus à un électron et une amplitude correspondant à l'échange de deux électrons (Figure 6b).

Le comportement rédox des complexes **3** et **4** constitués de quatre unités ferrocéniques est assez complexe, en effet on observe pour le complexe **3** un système mal résolu de trois vagues d'oxydations suivies par une vague irréversible bien définie avec un E_{pa} de +0.65V. Le composé **4**, analogue de **3** et qui possède une chaîne alkyle sur le ligand ferrocénique axial, a un voltammogramme similaire (Figure 6a). La première vague est mal résolue et elle est suivie par une vague irréversible à un potentiel plus haut que pour **3**.

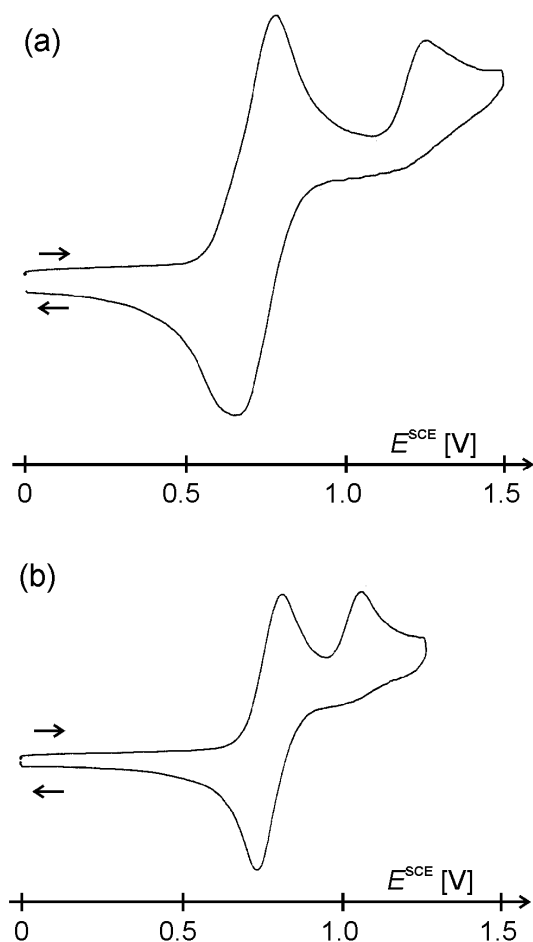


Figure 6 : Voltammogrammes cycliques des complexes **4** (a) et **5** (b) (concentration $5 \cdot 10^{-4}$ M ; vitesse de balayage : $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$; électrode à disque de platine (référence Fc/Fc⁺) ; électrolyte support 0.1 M Bu₄NPF₆).

Tableau 5. Résumé des données cyclovoltammétriques^a

Complexe	E_{pa}	E_{pc}	Attribution ^b
1	+0.16	-	Ru
	(+0.30)	+0.23	Fc
	+0.38	(+0.30)	Fc
2	(+0.16)	+0.09	Fc
	+0.22	(+0.15)	Fc
	+0.66	-	Ru
	+0.84	-	Follow-up process
3	(+0.17)	(+0.09)	Fc
	(+0.23)	(+0.13)	Fc
	+0.35	+0.24	Fc ^c
	+0.65	-	Ru or follow-up
4	(+0.18)	(+0.11)	Fc
	+0.28	+0.18	Fc
	+0.78	-	Ru
5	+0.32	+0.24	Fc ^d
	+0.59	-	Ru

^a E_{pa} et E_{pc} représentent les potentiels des pics anodiques et cathodiques, respectivement. Les valeurs E_{pa} sont données pour les oxydations irréversibles. Les parenthèses indiquent le sommet des épaulements.

^b Fc et Ru correspondent aux oxydations Fc/Fc⁺ et Ru^{III}/Ru^{II}.

^c probable phénomène bi-électronique. Contre-vague associée avec la désorption.

^d phénomène bi-électronique.

Au vu de ces résultats, il apparaît qu'une augmentation de la masse moléculaire (par augmentation de la taille du ligand axial) entraîne une diminution du coefficient de diffusion, ceci est reflété par une baisse significative des pics et des courants limitants.

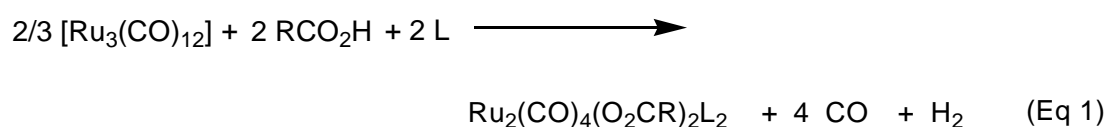
2 Les complexes di-ruthénium de type chevallet à substituants biologiquement actifs

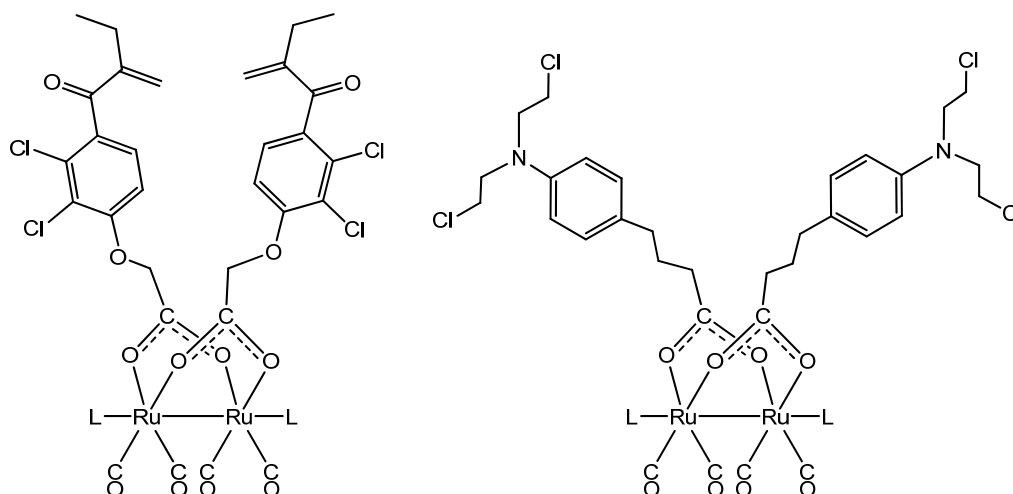
Dans l'optique d'obtenir des complexes di-ruthénium de type chevallet potentiellement actifs envers les cellules tumorales et compte tenu du fait que l'introduction de dérivés du ferrocène sur ces complexes génère d'importants problèmes de solubilité et rend donc ces composés inutilisables au cours de tests

biologiques, nous avons envisagé la synthèse de complexes de type chevalet à partir de composés dont l'action sur les cellules est déjà éprouvée. Notre choix s'est porté sur deux molécules commercialement disponibles : l'acide éthacrynique et le chlorambucil. Ces deux composés possèdent une fonction acide susceptible de réagir avec $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ pour former les complexes di-ruthénium correspondants. L'acide éthacrynique forme des adduits avec le tripeptide glutathion par l'intermédiaire de son groupe méthylène, ces adduits sont des inhibiteurs des enzymes de la famille glutathione S-transférase (GST), impliquées dans les phénomènes de détoxification cellulaire. L'acide éthacrynique a été introduit avec succès sur des complexes anticancéreux arène-Ru(II) par Dyson.¹²⁸ Le chlorambucil ou acide 4-(4-[Bis(2-chloroéthyl)amino]phényl)butyrique est un agent alkylant de type moutarde azotée, utilisé dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques. Son action se fait par l'intermédiaire de ses fonctions chloro-éthyl qui forment des ponts inter- et intra-caténares sur l'ADN, qui induisent l'entrée en apoptose des cellules tumorales.

2.1 Préparation des complexes

La réaction de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ avec l'acide éthacrynique ($\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2-\text{COC}(\text{CH}_2)\text{C}_2\text{H}_5$) ou le chlorambucil ($\text{HO}_2\text{CC}_3\text{H}_6-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4-\text{Cl})_2$) dans le tétrahydrofurane à reflux, permet l'obtention des polymères correspondants $[\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2]_n$. La dépolymérisation de ces matériels est réalisée par la réaction des ligands donneurs à deux électrons L tels que la triphénylphosphine et la pyridine et conduit à la formation des complexes di-ruthénium de type chevalet $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2-\text{COC}(\text{CH}_2)\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{L})_2$ (L = PPh_3 : **7**, L = $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$: **8**) et $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_6-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4-\text{Cl})_2)_2(\text{L})_2$ (L = PPh_3 : **9**, L = $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$: **10**), également selon l'Equation 1.





7: L = PPh₃; 8: L = C₅H₅N

9: L = PPh₃; 10: L = C₅H₅N

Les composés **7-10** sont isolés par précipitation sous forme de poudres cristallines jaunes par ajout d'hexane à une solution dans le tétrahydrofurane. Ces complexes sont stables à l'air et l'humidité, solubles dans les solvants organiques usuels. Les spectres infra-rouge de **7-10** présentent les bandes d'absorption caractéristiques du motif chevalet : trois bandes autour de 2000 cm⁻¹ pour les vibrations des ligands carbonyles et deux bandes vers 1600 cm⁻¹ pour les vibrations symétrique et asymétrique du pont carboxylato.

2.2 Caractérisations radiocristallographiques

Des cristaux utilisables pour une analyse radiocristallographique ont pu être obtenus pour les composés Ru₂(CO)₄(O₂CCH₂O-C₆H₂Cl₂-COC(CH₂)₂C₂H₅)₂(PPh₃)₂ (**7**) et Ru₂(CO)₄(O₂CC₃H₆-C₆H₄-N(C₂H₄-Cl)₂)₂(C₅H₅N)₂ (**10**), par diffusion lente d'hexane dans des solutions concentrées dans le tétrahydrofurane. Les complexes **7** et **10** cristallisent dans le groupe d'espace triclinique $P\bar{1}$.

Comme pour les composés précédents (**1-3**), la structure des complexes **7** et **10** révèle l'arrangement de type chevalet attendu, où l'on retrouve le squelette typique

$\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ avec deux ligands axiaux de type phosphine (**7**) ou pyridine (**10**) et deux ponts carboxylato en position équatoriale. Les valeurs des distances Ru-Ru [**7**: 2.719 Å, **10**: 2.6813(8) Å] sont significatives de simple liaison, les angles de la liaison OCO des ponts carboxylato [**7**: 126.72 et 127.15°, **10**: 126.7(7) et 126.1(6)°] sont similaires à ceux observés pour d'autres complexes dinucléaires de ruthénium de type chevalet $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2\text{L}_2$ (Figures 7 et 8).

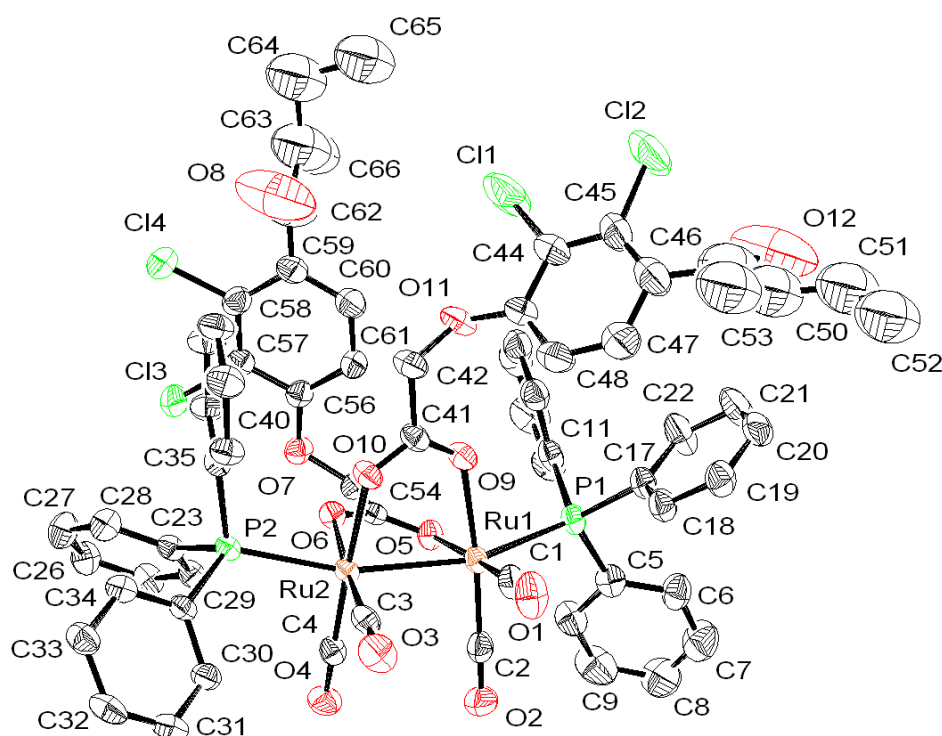


Figure 7 : Structure moléculaire de $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2-\text{COC}(\text{CH}_2)_2\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{PPh}_3)_2$ (**7**), les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté.

Tableau 6. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour **7**

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons et de torsions (°)	
Ru1-Ru2	2.719	O5-C54-O6	126.72
Ru1-P1	2.455	O9-C41-O10	127.15
Ru2-P2	2.426	P1-Ru1-Ru2-P2	-18.59
Ru1-O5	2.125		
Ru1-O9	2.143		
Ru2-O6	2.140		
Ru2-O10	2.122		

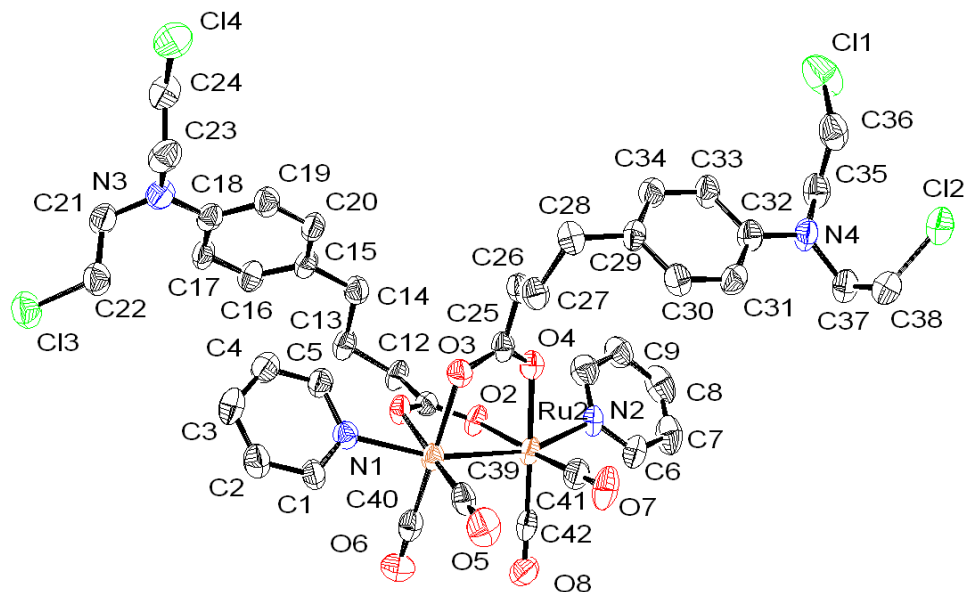


Figure 8 : Structure moléculaire de $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_6\text{-C}_6\text{H}_4\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl})_2)(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2$ (**10**), les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté.

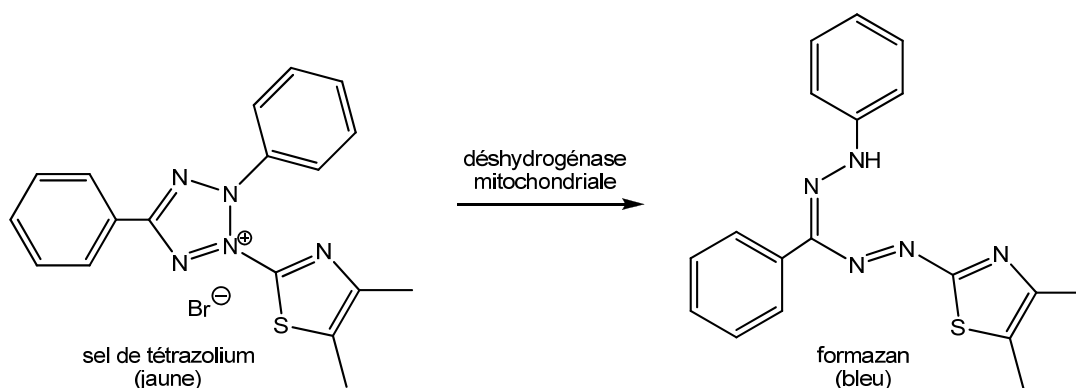
Tableau 7. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour **10**

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons et de torsions (°)	
Ru1-Ru2	2.6813(8)	O1-C11-O2	126.0(7)
Ru1-N1	2.238(6)	O3-C25-O4	126.1(6)
Ru2-N2	2.226(6)	N1-Ru1-Ru2-N2	-8.4(6)
Ru1-O1	2.120(5)		
Ru2-O2	2.130(4)		
Ru2-O4	2.113(4)		
Ru1-O3	2.122(4)		

Les données radiocristallographiques des complexes **7** et **10** mettent en évidence que la coordination de l'acide éthacrynique et du chlorambucil sur le motif $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ n'induit pas de changement dans la structure de ces deux composés. Les chaînes latérales portées par ces deux acides sont rejetées vers l'extérieur du complexe pour une plus grande stabilité laissant ainsi les parties actives (groupes méthylène et chloroéthyl) de ces deux composés libres pour toutes interactions, ce qui nous a laissé envisager de bons résultats lors des tests cytotoxiques.

2.3 Evaluation biologique

L'aptitude des complexes **7-10** à inhiber la croissance des cellules cancéreuses a été évaluée par le test colorimétrique MTT qui mesure l'activité de la déshydrogénase mitochondriale (indicateur de la viabilité cellulaire). Lors de ce test le sel de tétrazolium (réactif) est réduit en formazan par la déshydrogénase, le milieu passe ainsi du jaune au bleu, l'intensité de la couleur est proportionnelle au nombre de cellules vivantes.



Ce test a été réalisé sur les lignées cellulaires de carcinome ovarien humain A2780 et A2780cisR (lignées sauvage et résistante à l'action du cisplatine). Les effets des composés sur la viabilité cellulaire ont été mesurés après une exposition de 72 heures. La capacité des produits à limiter la croissance cellulaire est représentée par la valeur IC₅₀, qui correspond à la concentration de médicament nécessaire pour inhiber de 50% la croissance des cellules tumorales ; plus cette valeur est basse meilleure est l'activité du médicament.

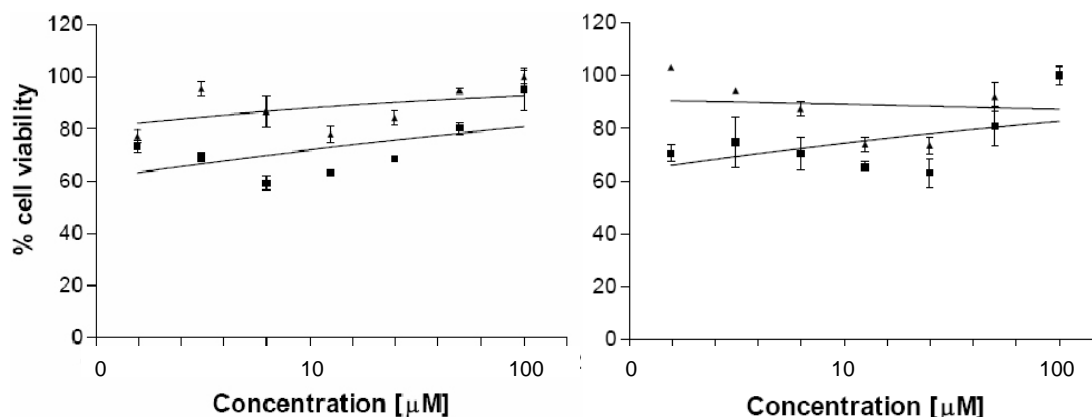


Figure 9 : Courbes de la viabilité cellulaire en fonction de la concentration des complexes **7** (gauche) et **8** (droite) dérivant de l'acide éthacrynique, ■ : A2780, ▲ : A2780cisR.

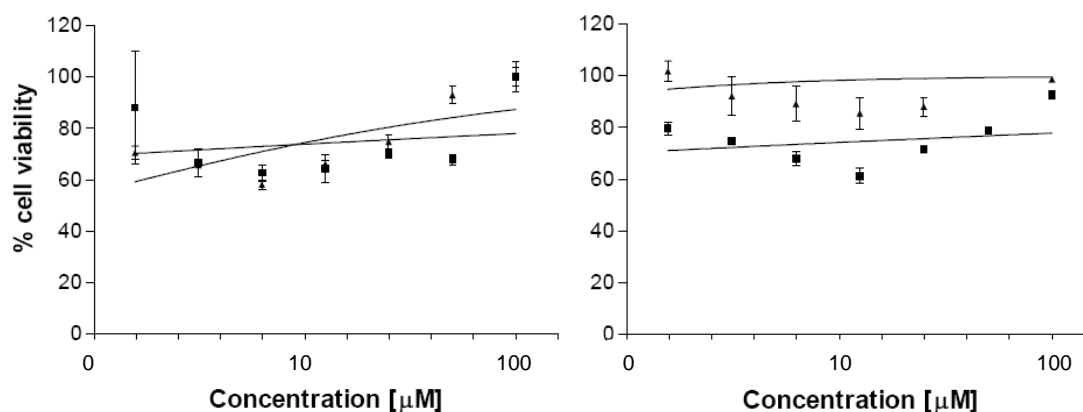


Figure 10 : Courbes de la viabilité cellulaire en fonction de la concentration des complexes **9** (gauche) et **10** (droite) dérivant du chlorambucil, ■ : A2780, ▲ : A2780cisR.

Les complexes **7-10** ne semblent pas avoir d'effets cytotoxiques aussi bien sur la lignée A2780 que sur A2780cisR. En effet, pour les quatre produits testés les courbes dose-réponse montrent clairement que les cellules tumorales ne sont pas affectées par la présence des complexes, bien au contraire il semblerait que le développement cellulaire soit stimulé par les complexes comme le montrent les allures ascendantes des régressions linéaires. L'inhibition de la croissance cellulaire n'est pas observée même pour des concentrations largement supérieures à 100 μ M, ceci est d'autant plus surprenant car pour ces deux lignées cellulaires, l'acide éthacrynique a lui-même une IC_{50} aux alentours de 40-60 μ M, quant au chlorambucil

son IC_{50} est environ de 10 μM . La faible solubilité dans l'eau des composés explique certainement leur inactivité de même que leur importante masse moléculaire en comparaison avec d'autres complexes anticancéreux à base de ruthénium, ceci limite vraisemblablement leur pénétration dans la cellule et donc leurs effets.

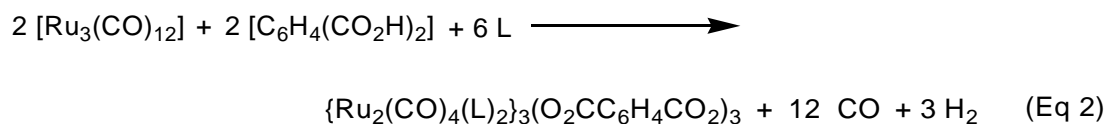
3 Etude des propriétés supramoléculaires des complexes di-ruthénium de type chevalet

Les complexes organométalliques grâce à leurs nombreux modes de coordination présentent la particularité intéressante de pouvoir servir de blocs de construction pour des assemblages macromoléculaires lorsqu'ils sont associés aux ligands de coordination appropriés. Outre leurs aspects structuraux, ces assemblages macromoléculaires peuvent avoir une fonction. Severin *et al.* ont notamment utilisé des assemblages macromoléculaires organométalliques comme récepteur d'anions (phosphates et acétates) en solution aqueuse.¹²⁹

Les complexes di-ruthénium de type chevalet peuvent être utilisés pour la synthèse de tels assemblages macromoléculaires. En effet, en 1990, un métallo-macrocyle à structure triangulaire a été obtenu lors de la réaction entre le triruthénium dodécarbonyle et un acide dicarboxylique : l'acide tartrique.¹³⁰ Nous avons donc envisagé la réaction de $Ru_3(CO)_{12}$ avec plusieurs acides dicarboxyliques afin d'obtenir différents types d'assemblages dans le but d'utiliser ces macrostructures pour l'inclusion de molécules. Parmi les différents acides dicarboxyliques engagés (acide tétrafluoroterephthalique, acide ferrocène dicarboxylique, acide isophthalique, acide phthalique, acide 2,5-thiophènedicarboxylique), seuls les acides malonique et terephthalique ont donné lieu à des complexes chevalets isolables, les autres acides ayant conduit à des polymères insolubles et non caractérisables.

3.1 Cages moléculaires triangulaires : Synthèse et caractérisation radiocristallographique

Le triruthénium dodécarbonyle réagit avec 1.5 équivalents d'acide terephthalique, HO₂CC₆H₄CO₂H, pour former le polymère correspondant. Ce matériel est dépolymérisé lors de sa réaction avec un ligand L pour donner des complexes hexanucléaires constitués de trois unités chevalets [$\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{L})_2\}_3(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{CO}_2)_3$] (L = PMe₃ : **11**, L = 3,5-Me₂NC₅H₃ : **12**), conformément à l'Equation 2 (Figure 11).



Les composés **11** et **12** sont isolés par précipitation sous forme de poudres cristallines, stables à l'air et de couleur brunâtre. La "signature" des complexes di-ruthénium de type chevalet est retrouvée sur les spectres infra-rouge de **11** et **12**. Les trois bandes d'absorption correspondant aux ligands carbonyles terminaux sont aux alentours de 2000 cm⁻¹ et la bande d'absorption du pont carboxylato autour de 1580 cm⁻¹.

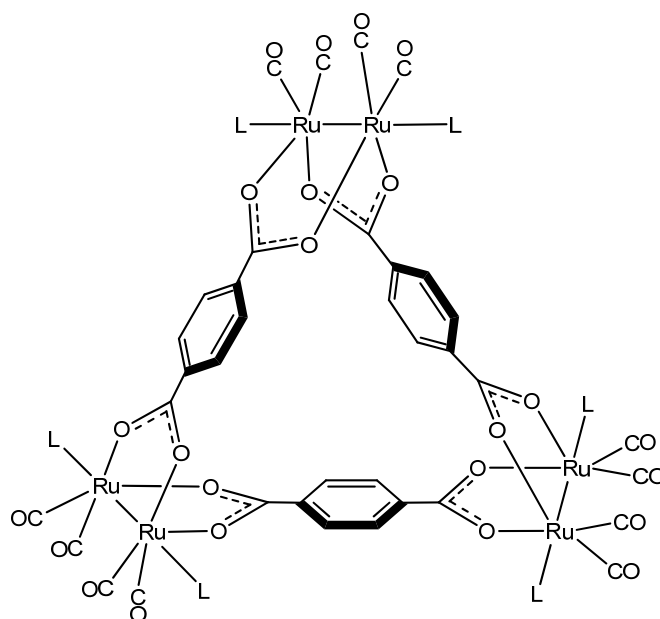


Figure 11 : Arrangement général des unités chevalets dans les complexes hexanucléaires [$\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{L})_2\}_3(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{CO}_2)_3$] (L = PMe₃ : **11**, L = 3,5-Me₂NC₅H₃ : **12**).

Le complexe $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{PMe}_3)_2\}_3(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{CO}_2)_3]$ (**11**) cristallise dans le groupe d'espace orthorhombique *Pbca*. L'analyse d'un mono-cristal par diffraction des rayons-X montre une structure hexanucléaire, dans laquelle trois unités $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ sont associées par trois ligands terephthalato pontants pour former ainsi un macrocyle trimérique. La formation d'une structure triangulaire impose une certaine distorsion autour des atomes de ruthénium. Les angles entre les atomes d'oxygène de deux ligands terephthalato adjacents ne sont pas de 90° comme attendu pour un centre métallique octaédrique, mais compris entre 82.8 et 84.7° . De plus, les ligands triméthylphosphines sont loin d'être co-axiaux avec les axes Ru-Ru, les angles de torsion P-Ru-Ru-P sont de $18.0(3)$, $29.8(2)$ et $40.5(2)^\circ$, respectivement ; tous les ligands triméthylphosphines pointent vers l'intérieur de la cavité créée par la molécule avec des angles Ru-Ru-P compris entre $163.07(5)$ et $166.58(5)^\circ$ (Figure 12 et Tableau 8).

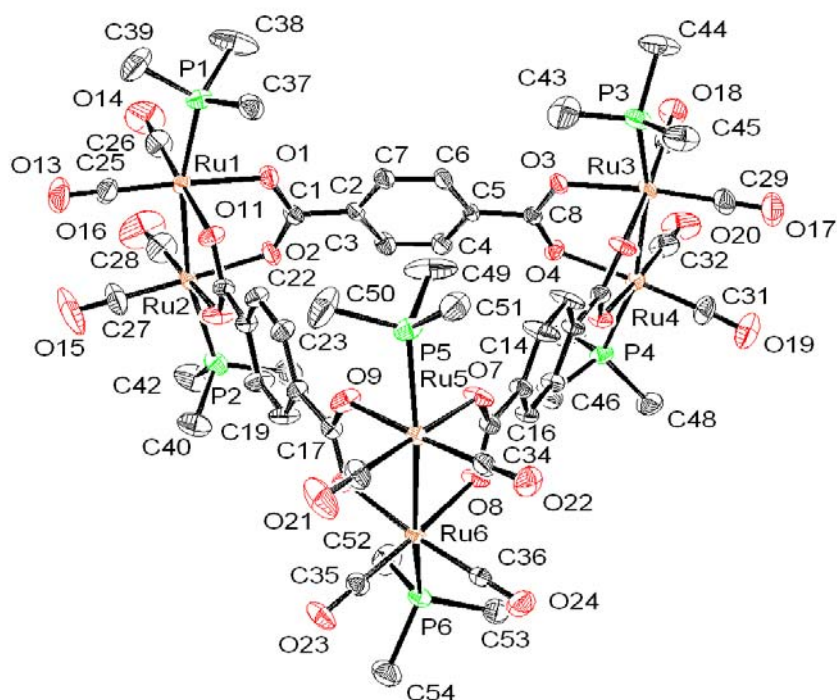


Figure 12 : Représentation ORTEP du complexe $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{PMe}_3)_2\}_3(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{CO}_2)_3]$ (**11**), les atomes d'hydrogène et les molécules de dichlorométhane sont omis pour plus de clarté.

Tableau 8. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour **11**

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons (°)	
Ru1-Ru2	2.7196(6)	P(1)-Ru(1)-O(1)	84.18(12)
Ru3-Ru4	2.7252(7)	P(2)-Ru(2)-O(2)	86.13(13)
Ru(5)-Ru(6)	2.7316(6)	P(1)-Ru(1)-O(11)	90.15(11)
Ru(1)-O(1)	2.129(4)	P(2)-Ru(2)-O(12)	85.26(12)
Ru(1)-O(11)	2.148(4)	P(3)-Ru(3)-O(3)	87.94(11)
Ru(2)-O(2)	2.132(4)	P(4)-Ru(4)-O(4)	83.28(11)
Ru(2)-O(12)	2.112(4)	P(3)-Ru(3)-O(5)	81.70(12)
Ru(3)-O(3)	2.128(4)	P(4)-Ru(4)-O(6)	89.40(11)
Ru(3)-O(5)	2.117(4)	P(5)-Ru(5)-O(7)	88.21(11)
Ru(4)-O(4)	2.122(4)	P(5)-Ru(5)-O(9)	83.22(11)
Ru(4)-O(6)	2.142(3)	P(6)-Ru(6)-O(8)	82.90(11)
Ru(5)-O(7)	2.134(4)	P(6)-Ru(6)-O(10)	88.22(11)
Ru(5)-O(9)	2.125(4)		
Ru(6)-O(8)	2.119(4)		
Ru(6)-O(10)	2.148(4)		

Dans le complexe $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{PMe}_3)_2\}_3(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{CO}_2)_3]$ (**11**), un espace vide triangulaire de $11.1 \times 11.1 \times 11.1$ Å (distance entre les axes Ru-Ru) est observé (Figure 13). La cavité est assez large pour accueillir de petites molécules d'inclusion. Ainsi à partir d'une solution de **11** dans le dichlorométhane, on observe la co-cristallisation d'une molécule de CH_2Cl_2 à l'intérieur de la cavité (Figure 13). La distance Cl-C la plus courte est de 3.5 Å, et les atomes d'hydrogène de la molécule d'inclusion pointent en direction des cycles aromatiques de deux ligands terephthalato adjacents.

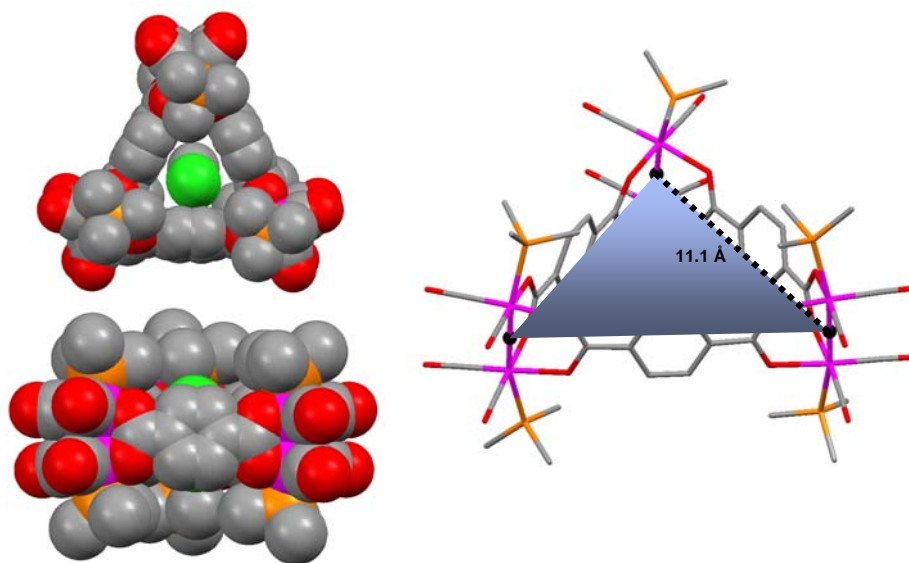
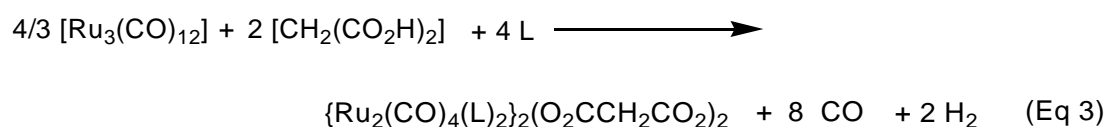


Figure 13 : Cavité et molécule d'inclusion de la structure cristalline de $[\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot \mathbf{11}]$, et dimensions de la cage.

Compte tenu que l'atome le plus volumineux de la molécule d'inclusion se trouve être l'atome de chlore, nous avons tenté d'introduire des molécules dans la cavité du complexe **11** et notamment des ions de taille équivalente à celle de l'atome de chlore (100 pm), pour cela nous avons choisi le cation Na^+ (0.99 Å). Les différentes tentatives d'inclusion du cation Na^+ , par ajout de sels de sodium se sont avérées infructueuses, en effet aucune inclusion n'a été mise en évidence par RMN ^1H ou par co-cristallisation. La très faible solubilité de ces composés dans les solvants organiques usuels et leur totale insolubilité dans les solvants aqueux expliquent les raisons de ces échecs. La taille de l'espace d'accommodation est relativement limitée et ne laisse que peu de possibilités pour accueillir un composé à l'exception des molécules de solvants, comme observé avec le dichlorométhane.

3.2 Cages moléculaires carrées : Synthèse et caractérisation radiocristallographique

La réaction thermique du triruthénium dodécarbonyle avec 1.5 équivalents d'acide malonique $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ conduit à la formation d'un résidu. Ce résidu est dépolymérisé par l'action d'un ligand à deux électrons L pour donner des complexes tetranucléaires constitués de deux unités chevalets $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{L})_2\}_2(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_2]$ (L = PPh_3 : **13**, L = 3,5- $\text{Me}_2\text{NC}_5\text{H}_3$: **14**) selon l'Equation 3.



Les complexes **13** et **14** sont isolés sous forme de poudres cristallines stables à l'air. Les spectres infra-rouge de ces deux complexes présentent le motif caractéristique des bandes d'absorption $\nu_{(\text{CO})}$ et $\nu_{(\text{OCO})}$ des complexes de type chevalet. Conformément au dérivé triméthylphosphine connu,¹³¹ le complexe $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{PPh}_3)_2\}_2(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_2]$ (**13**) forme une boucle moléculaire (Figure 14).

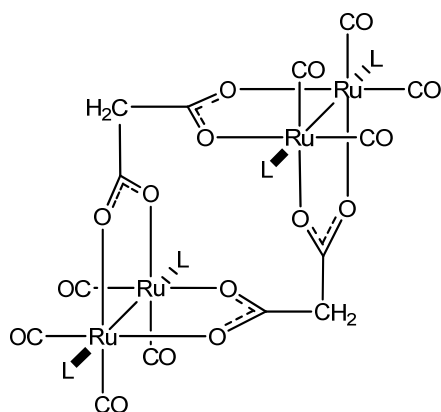


Figure 14 : Arrangement général des unités chevalets dans les complexes tetranucléaires de ruthénium [$\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{L})_2\}_2(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_2$] ($\text{L} = \text{PPh}_3$: **13**, $\text{L} = 3,5\text{-Me}_2\text{NC}_5\text{H}_3$: **14**)

Par diffusion lente de méthanol dans une solution concentrée de **13** dans le dichlorométhane, des cristaux utilisables pour une analyse radiocristallographique ont pu être obtenus. Le complexe [$\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{PPh}_3)_2\}_2(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_2$] (**13**) cristallise dans le groupe d'espace monoclinique $P2_1/n$. L'analyse radiocristallographique d'un mono-cristal révèle une boucle moléculaire contenant deux unités chevalet $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ symétriques et équivalentes connectées par deux ponts malonato. Les quatre ruthéniums sont chacun coordonnés à un ligand triphénylphosphine axial. La distance Ru-Ru de 2.7160(7) Å est représentative d'une simple liaison ruthénium-ruthénium (Figure 15, Tableau 9).

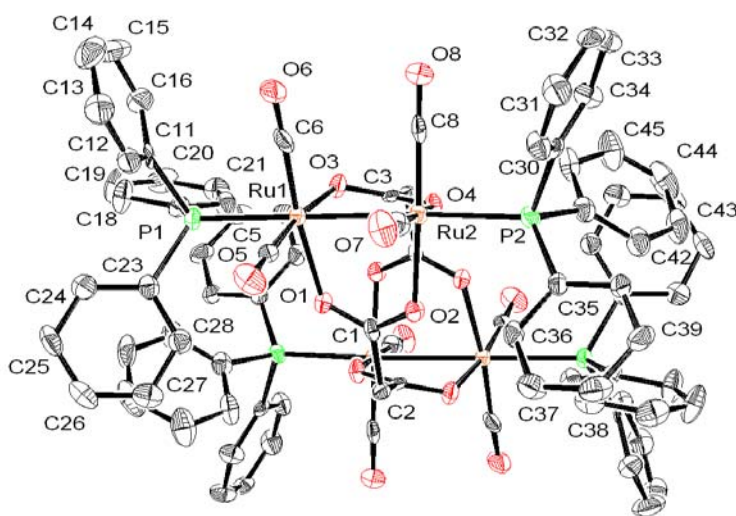


Figure 15 : Représentation ORTEP de [$\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{PPh}_3)_2\}_2(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_2$] (**13**), les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté.

Tableau 9. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour **13**

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons (°)	
Ru(1)-Ru(2)	2.7159(7)	P(1)-Ru(1)-O(1)	95.34(11)
Ru(1)-O(1)	2.133(4)	P(1)-Ru(1)-O(3)	95.08(12)
Ru(1)-O(3)	2.135(4)	O(1)-Ru(1)-O(3)	82.07(14)
Ru(2)-O(2)	2.154(4)	P(2)-Ru(2)-O(2)	94.05(11)
Ru(2)-O(4)	2.124(4)	P(2)-Ru(2)-O(4)	93.89(12)
Ru(1)-P(1)	2.4720(2)	O(2)-Ru(2)-O(4)	81.02(14)
Ru(2)-P(2)	2.416(2)		

Code de symétrie : 1-x, 1-y, -z.

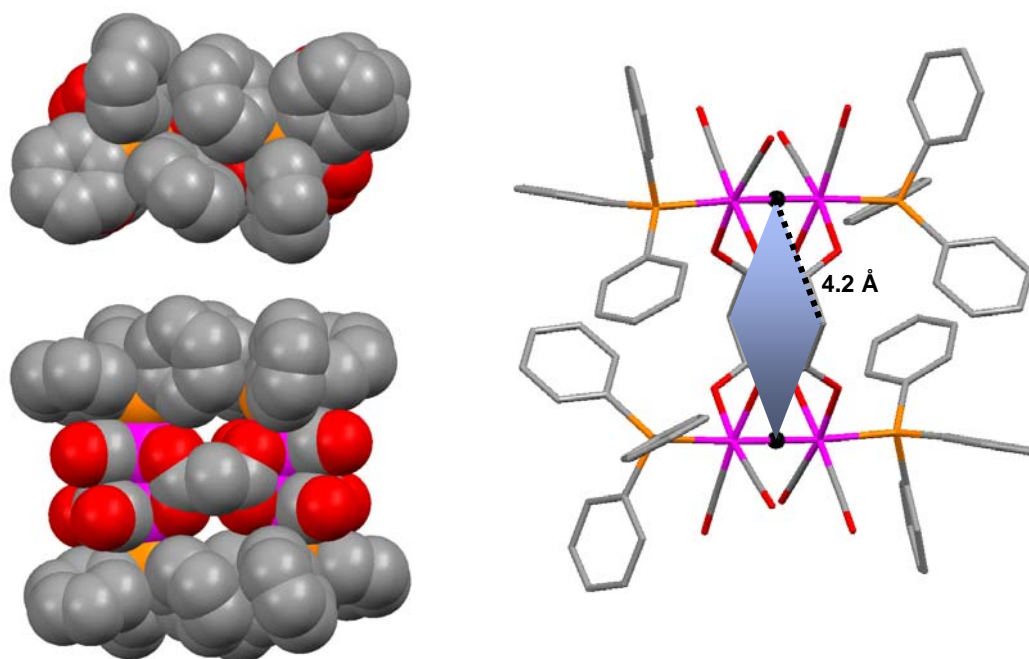


Figure 16 : Vues de la structure cristalline du complexe $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{PPh}_3)_2\}_2(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_2]$ (**13**) et de la cavité.

Un espace carré de $4.2 \times 4.2 \times 2.7$ Å, défini par la distance entre le milieu de la liaison Ru-Ru et le CH_2 des ponts malonato (4.167 Å) et la distance métal-métal (2.7159(7) Å) est observé pour le complexe **13**. Cependant, comme pour le complexe analogue $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{PMe}_3)_2\}_2(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_2]$ connu, le diamètre de la cage est trop petit pour accueillir des molécules d'inclusion, d'autant plus que les phényles de la triphénylphosphine bloquent totalement l'accès de cette cavité (Figure 16).

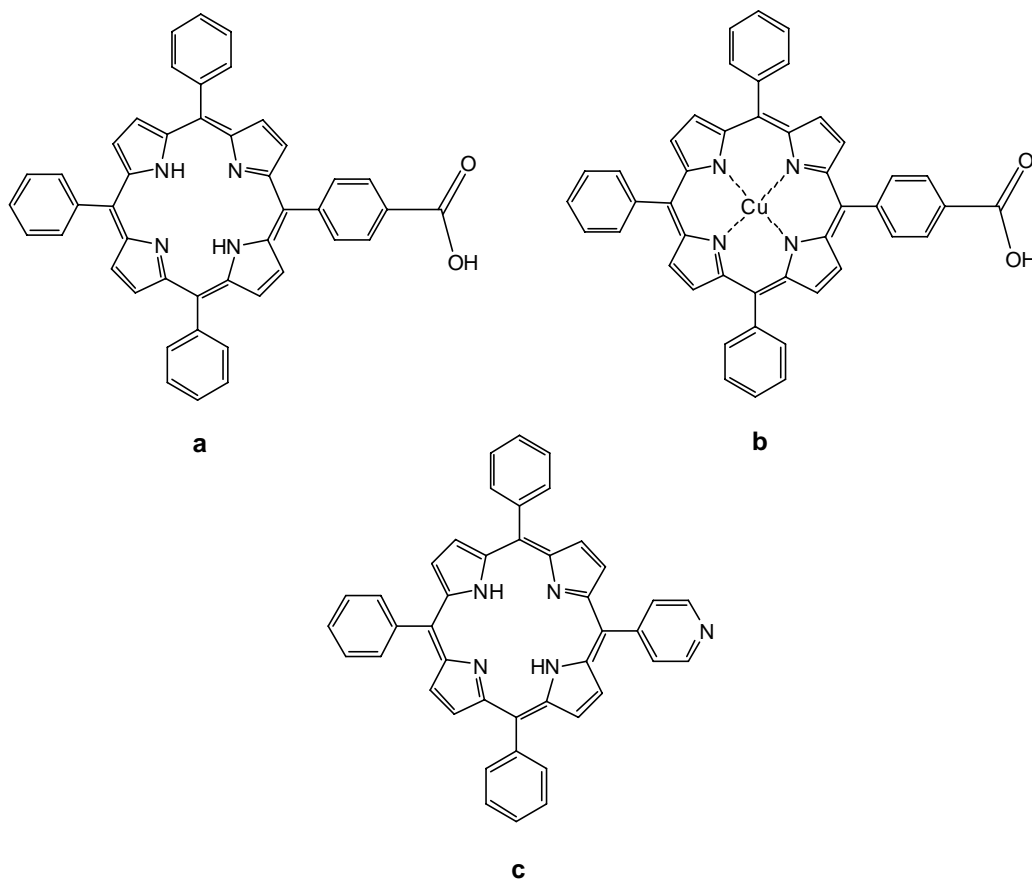
4 Applications en thérapie photodynamique des complexes di-ruthénium de type chevalet

La thérapie photodynamique est une méthode relativement récente de traitement des cancers, elle repose sur l'utilisation d'un agent photosensibilisant. L'activation sélective du photosensibilisant par irradiation lumineuse à des longueurs d'ondes spécifiques conduit à la production d'oxygène singulets et d'espèces radicales, entraînant la mort des cellules tumorales par apoptose ou nécrose, tout en préservant les tissus sains environnants (non irradiés). Les agents photosensibilisants, principalement des dérivés de la porphyrine (connus pour s'accumuler dans les cellules cancéreuses),¹³² ont été couplés à un grand nombre de biomolécules (lipoprotéines de basse densité, immunoglobulines, hormones, glucides, vitamines) de façon à augmenter la pénétration cellulaire et l'efficacité de la thérapie. Récemment des complexes d'hématoporphyrine coordonnés au platine ont été développés pour combiner la cytotoxicité du platine à l'action photodynamique de la porphyrine et ont montrés des résultats encourageants.¹³³

Notre groupe, en collaboration avec l'équipe du Dr Juillerat-Jeanneret du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, a développé des complexes de porphyrine coordonnés aux motifs arène-ruthénium, arène-osmium, Cp*-iridium et Cp*-rhodium.¹⁰⁰ Ces complexes présentent d'intéressants effets cytotoxiques, notamment les complexes de ruthénium qui sont inactifs en absence de lumière et très toxiques pour les cellules de mélanomes (Me275 et Me300) après exposition à une lumière laser de 652 nm. Ces composés arène-ruthénium-porphyrine représentent une nouvelle classe prometteuse de photosensibilisants organométalliques capables d'associer l'activité chimiothérapique du motif métallique avec une activation photodynamique sélective.

Nous avons ainsi décidé d'introduire des motifs porphyriniques photoactivables sur l'unité stable Ru₂(CO)₄ des complexes de type chevalet afin de concevoir de nouveaux complexes de ruthénium utilisables en thérapie photodynamique. Pour cela nous avons utilisé les dérivés de la porphyrine suivants : les porphyro-acides 5-(4-carboxyphényl)-10,15,20-triphényl-21,23H-porphyrine (**a**) et

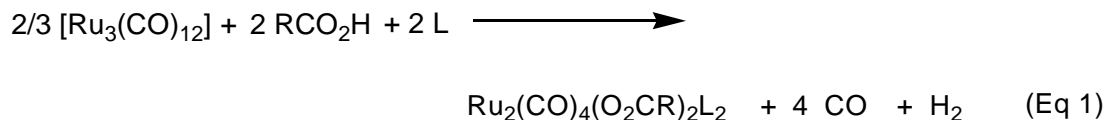
5-(4-carboxyphényl)-10,15,20-triphényl-porphyrine-Cu(II) (**b**), la porphyrino-pyridine 5-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl-21,23H-porphyrine (**c**), disponibles commercialement.



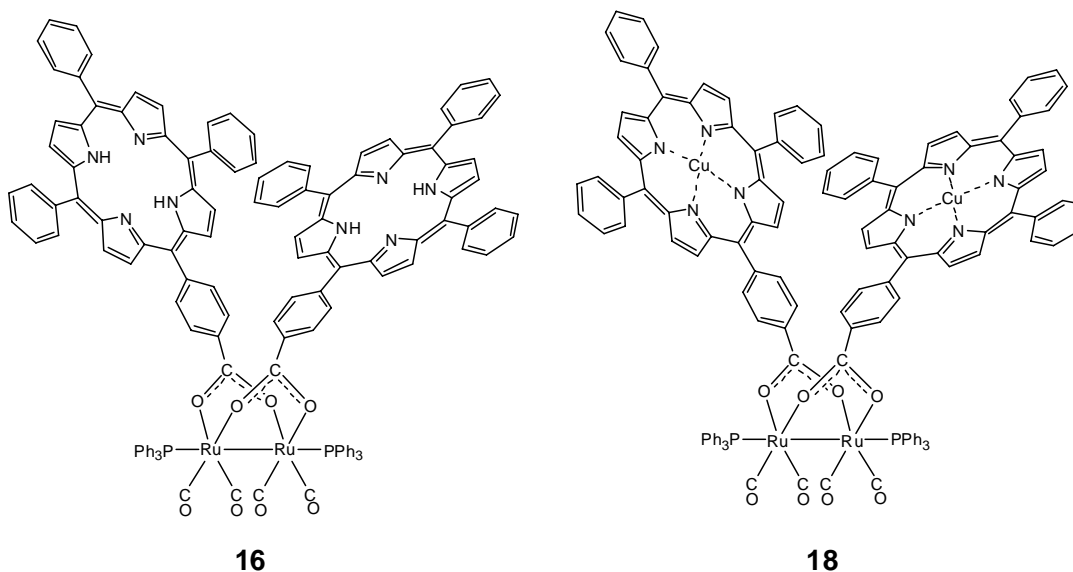
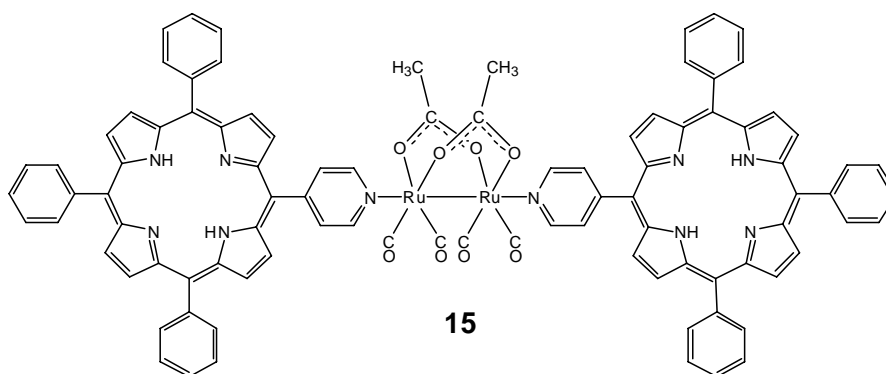
4.1 Synthèse des complexes de type chevalet à substituants porphyriniques

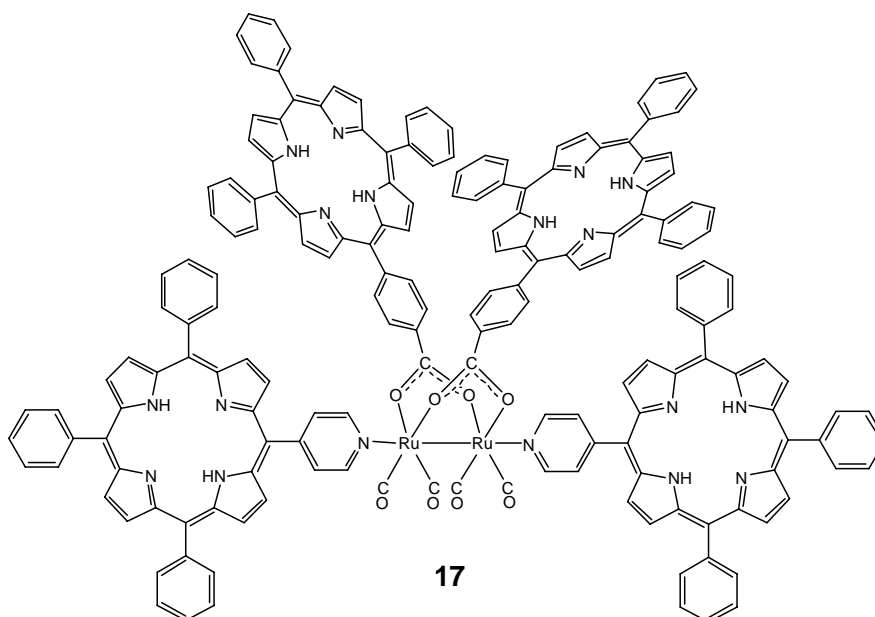
La réaction de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ avec un excès d'acide carboxylique correspondant RCO_2H ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_4, \text{C}_{44}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{Cu}$) dans le tétrahydrofurane à reflux conduit à l'obtention des complexes $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2(\text{THF})_2$; ces intermédiaires labiles réagissent facilement avec des ligands à deux électrons pour donner les analogues triphénylphosphine ou porphyrino-pyridine. Les complexes $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2\text{L}_2$ ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{L} = \text{C}_4\text{H}_9\text{N}_5$: **15**) ; ($\text{R} = \text{C}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_4, \text{L} = \text{PPh}_3$: **16**) ; ($\text{R} = \text{C}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_4, \text{L} = \text{C}_4\text{H}_9\text{N}_5$: **17**) et ($\text{R} = \text{C}_{44}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{Cu}, \text{L} = \text{PPh}_3$: **18**) ainsi obtenus, ont été isolés par

précipitation sous forme de poudres cristallines violettes ou pourpres, également selon l'Equation 1.



Ces produits ont été complètement caractérisés par les techniques d'analyses usuelles, cependant en raison de leurs importantes masses moléculaires (aux alentours de $2000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) aucun cristal n'a pu être obtenu afin de réaliser une analyse radiocristallographique ; pour la même raison les mesures de spectrométrie de masse ont été réalisées par l'équipe du Professeur Kentaro Yamaguchi à l'Université de Tokushima Bunri (Japon).





Tous les composés porphyrro-diruthénium **15-18** présentent dans la région $\nu_{(\text{CO})}$ du spectre infra-rouge la signature caractéristique de l'unité chevalet $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ retrouvée pour les complexes de ce type : trois bandes d'absorption à environ 2000 cm^{-1} dans un rapport d'intensité "fort/moyen/fort". Pour les deux ponts carboxylato, une seule bande d'absorption $\nu_{(\text{OCO})}$ est observée entre $1500\text{-}1600 \text{ cm}^{-1}$ correspondant aux vibrations symétrique et asymétrique. La coordination de l'atome de cuivre sur les pyrroles de la porphyrine du complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_{44}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{Cu})_2(\text{PPh}_3)_2$ (**18**) induit un déplacement de la bande d'absorption $\nu_{(\text{OCO})}$ vers des longueurs d'ondes plus faibles (Tableau 10).

Tableau 10. Bandes d'absorption infra-rouge des liaisons des ligands carbonyles terminaux (CO) et des ponts carboxylato (OCO) pour les complexes **15-18**.

Complexes	15	16	17	18
$\nu_{(\text{CO})}$	2024.12 vs	2024.90 vs	2024.20 vs	2023.85 vs
	1974.10 m	1980.00 m	1974.17 m	1979.31 m
	1940.80 vs	1952.73 vs	1941.78 vs	1951.62 vs
$\nu_{(\text{OCO})}$	1574.14 s	1589.00 s	1592.64 s	1545.81 s

Quelque soit la position de la porphyrine sur l'unité chevalet (équatoriale ou axiale), le pic du signal correspondant au proton du NH sur le spectre RMN ^1H reste dans la même gamme de valeur ($\delta = -2.75$ ppm pour **15** et **16**, -2.78 ppm pour **17**). Comme attendu, aucun signal pour ce groupe NH n'a été observé pour le complexe **18**. Sur le spectre RMN ^{13}C les pics des carbonyles terminaux ainsi que ceux des ponts carboxylato sont aux alentours de 205 et 180 ppm, respectivement, en accord avec les valeurs de la littérature.

4.2 Propriétés électrochimiques

Les propriétés électrochimiques des complexes porphyrino-diruthénium **15-18** ont été étudiées par voltammétrie cyclique sur électrode de platine à disque mobile (Rotating Disc Electrode). Les données les plus intéressantes sont regroupées dans le Tableau 11.

Tableau 11. Résumé des données électrochimiques des complexes **15**, **16** et **18**^a.

Composés	15 ^b	16 ^c	18 ^g
E [V]	A +0.56 (ir.), B +0.65 (r.), C +0.93 (r.), D -1.61 (r.), E -2.02 ^{c,d}	A + 0.22, ^{c,f} B +0.45 (ir.), C +0.59 (r.), D +0.87 (r.), E -1.67 (r.), F ca. -2.0	A + 0.25, ^h B +0.47 (ir.), C +0.58 (r.), D +0.89 (r.), E -1.79 (r.), F ca. -2.3 ^d

^a Les potentiels sont donnés par rapport à la référence ferrocène/ferrocénium. Les potentiels des pics sont donnés pour les phénomènes irréversibles (ir.) : potentiel de pic anodique (E_{pa}) pour les oxydations, potentiel de pic cathodique (E_{pc}) pour les réductions. Le potentiel pour les couples réversibles (r.) est défini comme la moyenne des potentiels des pics anodiques et cathodiques : $E^{o'} = \frac{1}{2}(E_{pa} + E_{pc})$.

^b Vague additionnelle : F, $E_{pa} \approx +0.23$ V.

^c Voir texte.

^d E_{pc} est donné.

^e Vagues additionnelles : G -1.52 (ir.), H $E_{pa} \approx +1.18$ V (voir texte).

^f $E^{o'}$ est donné. ^g Vague additionnelle: G -1.56 (ir.) (voir texte).

^h E_{pa} est donné.

Le complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5)_2$ (**15**) subit trois oxydations et deux réductions dans la fenêtre de potentiels autorisée par le solvant (Figure 17). Ce comportement rédox peut être vu comme la superposition des réponses rédox des différentes parties de la molécule : le motif Ru_2 donne naissance à une vague d'oxydation irréversible (A) alors que les porphyrines axiales subissent une oxydation (B) et deux réductions consécutives (D et E). Les données disponibles ne permettent pas l'attribution de l'oxydation qui a lieu au potentiel le plus haut (C). La vague d'oxydation A pour le complexe **15** est observée à un potentiel moins positif par comparaison avec le potentiel d'oxydation du motif Ru_2 du complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2$ ($E_{\text{pa}} = +0.76$ V vs. ferrocène/ferrocénium).¹³⁴ Ce déplacement reflète probablement le fait que l'oxydation du cœur métallique Ru_2 du complexe **15** correspond à un déplacement d'électron depuis une espèce neutre et non pas depuis un dication comme pour le composé de référence.

Les variations rédox attribuables aux motifs porphyrines¹³⁵ sont réversibles à des vitesses de balayage de l'ordre de 0.1 à 1 $\text{V}\cdot\text{s}^{-1}$ et se produisent indépendamment sur chaque porphyrine (c'est à dire comme la somme de deux vagues identiques à un électron), ceci exclu tout couplage électronique entre les deux porphyrines axiales. La seconde réduction est probablement à un électron également mais a lieu au début de la décomposition de l'électrolyte. Il convient de remarquer que les vagues B-D-E sont également observées à des potentiels similaires pour le ligand libre 5-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl-21,23H-porphyrine.¹³⁶ Cela indique que la coordination sur le ruthénium par l'intermédiaire de la pyridine périphérique n'a qu'une faible influence (par exemple un effet inductif) sur les propriétés rédox de la porphyrine. De plus, le complexe **15** présente une légère vague d'oxydation à +0.23 V (F), le pic de cette vague est à un potentiel plus bas que pour les vagues principales A-E, toutefois ce pic n'apparaît seulement qu'après le premier cycle d'oxydation. Ceci suggère que cette vague est due à des produits de décomposition résultant de réactions parallèles des espèces électrogénérées. Mise à part ce changement mineur, la réponse rédox du complexe **15** est totalement reproductible et ne change pas lors de la répétition des cycles.

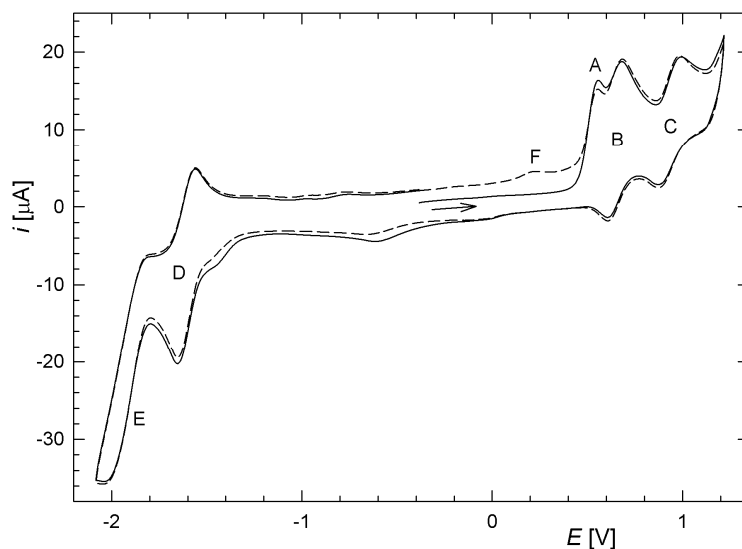


Figure 17 : Voltammogramme cyclique du complexe **15** (concentration $5 \cdot 10^{-4}$ M ; vitesse de balayage : $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$; électrode à disque de platine (référence Fc/Fc^+) ; électrolyte support $0.1 \text{ M Bu}_4\text{NPF}_6$). Premier cycle (ligne continue) et deuxième cycle (ligne pointillée).

Le complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_4)_2(\text{PPh}_3)_2$ (**16**) à ponts carboxylato dérivés de la porphyrine présente deux vagues d'oxydation attribuables au motif Ru_2 (A et B) suivies par deux oxydations réversibles localisées vraisemblablement sur les porphyrines (C et D). L'oxydation suivante (H) a lieu au début de la décomposition de l'électrolyte (Figure 18). La première oxydation (A) est observée avec une réversibilité totale en dessous d'une vitesse de balayage de $0.1 \text{ V} \cdot \text{s}^{-1}$. La partie cathodique du voltammogramme du complexe **16** présente deux vagues réversibles, reflétant la réduction progressive des porphyrines. Tout comme pour le complexe **15**, les voltammogrammes du complexe **16** sont reproductibles mis à part un pic additionnel de réduction (G) qui apparaît seulement après le balayage de la région anodique (Figure 18).

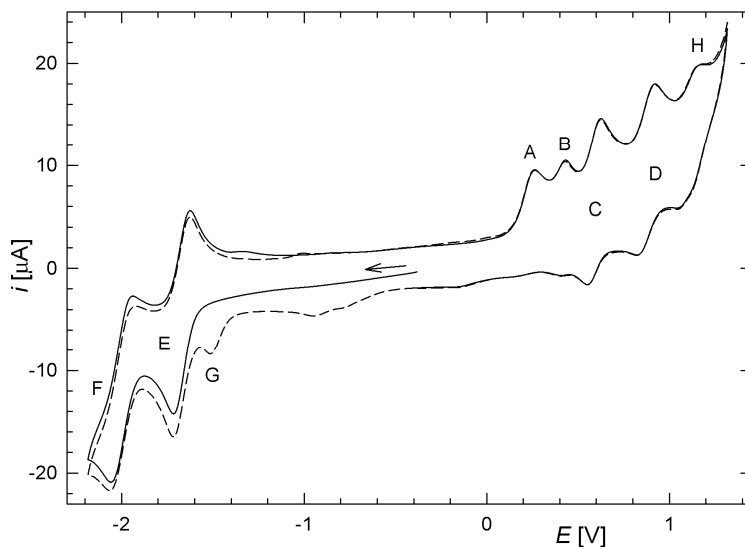


Figure 18 : Voltammogramme cyclique du complexe **16** (concentration $5 \cdot 10^{-4}$ M ; vitesse de balayage : $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$; électrode à disque de platine (référence Fc/Fc^+) ; électrolyte support $0.1 \text{ M Bu}_4\text{NPF}_6$). Premier cycle (ligne continue) et deuxième cycle (ligne pointillée).

L'augmentation du potentiel après la seconde (B, irréversible) et troisième (C, réversible) oxydations permet d'obtenir une première vague oxydative quasi-réversible (le ratio i_{pa}/i_{pc} augmente avec la vitesse de balayage) et même totalement réversible au-delà de $5 \text{ V} \cdot \text{s}^{-1}$ (Figure 19).

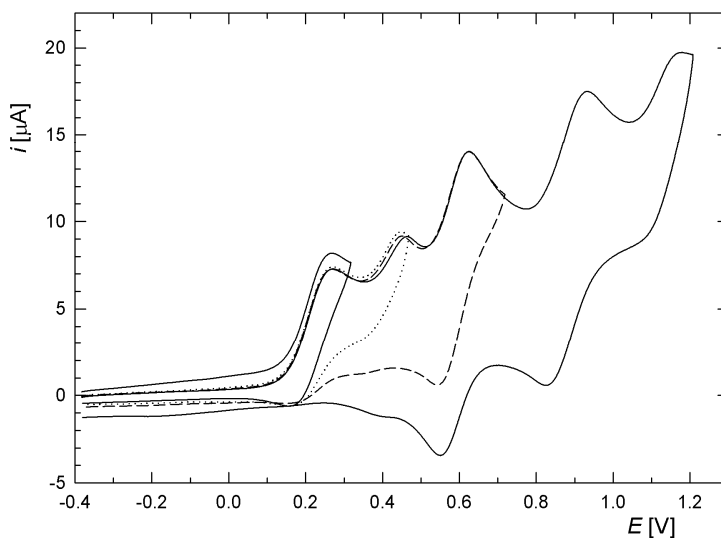


Figure 19 : Branche anodique du voltammogramme cyclique du complexe **16** enregistrée à une vitesse de balayage de $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$ avec une augmentation continue de potentiel.

L'allure générale du voltammogramme du complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_{44}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{Cu})_2(\text{PPh}_3)_2$ (**18**) est très similaire à celle du voltammogramme du complexe **16** (où les motifs porphyrines ne coordinent pas d'atome de cuivre) avec une légère variation au niveau des potentiels rédox. De la même façon, les propriétés rédox du complexe $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_4)_2(\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5)_2$ (**17**) correspondent à la superposition des propriétés des complexes **15** et **16**. A cause du comportement électrochimique relativement similaire de chaque partie du complexe **17**, les vagues rédox individuelles se chevauchent formant de larges vagues qui ne permettent aucune analyse détaillée et qui ne sont donc pas présentées ici.

4.3 Evaluation biologique

Les complexes porphyriniques $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5)_2$ (**15**) et $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_4)_2(\text{PPh}_3)_2$ (**16**) ont été testés au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois comme candidats potentiels pour la cancéro-thérapie photodynamique. Les tests ont été réalisés sur différentes lignées cellulaires cancéreuses humaines : deux lignées de cellules de l'appareil génital féminin A2780 (carcinome ovarien humain) et HeLa (cancer de l'utérus), ainsi que deux lignées de cellules somatiques A549 (cancer du poumon) et Me300 (mélanomes).

Les quatre lignées cellulaires ont été exposées aux deux complexes **15** et **16** pendant 24 heures (solutions de concentration 25 μM dans le DMSO) puis ont été observées sous un microscope à fluorescence. Sur les images de microscopie, les dérivés porphyriniques fluorescent en rouge, tandis que les noyaux cellulaires apparaissent en bleu après coloration au DAPI (4',6-diamidino-2-phényl-indole). La pénétration sélective du complexe **15** dans les cellules A2780 et HeLa a été mise en évidence par observation microscopique, en effet la fluorescence associée à la porphyrine du complexe **15** se retrouve à proximité des noyaux pour ces deux lignées cellulaires de l'appareil génital féminin (Figure 20). À l'inverse, aucune fluorescence associée à la porphyrine de **15** n'est observée à l'intérieur des cellules A549 et Me300 (Figure 21) ; le dosage de fluorescence dans les cellules A549 et Me300 confirme l'absence du complexe **15**. Les images de microscopie pour le complexe **16** ne sont

pas présentées mais ne permettent pas d'observer de co-localisation de la porphyrine et des noyaux, cependant le dosage de fluorescence pour les quatre lignées cellulaires a mis en évidence la présence faible du complexe **16** dans les cellules A2780 et HeLa uniquement.

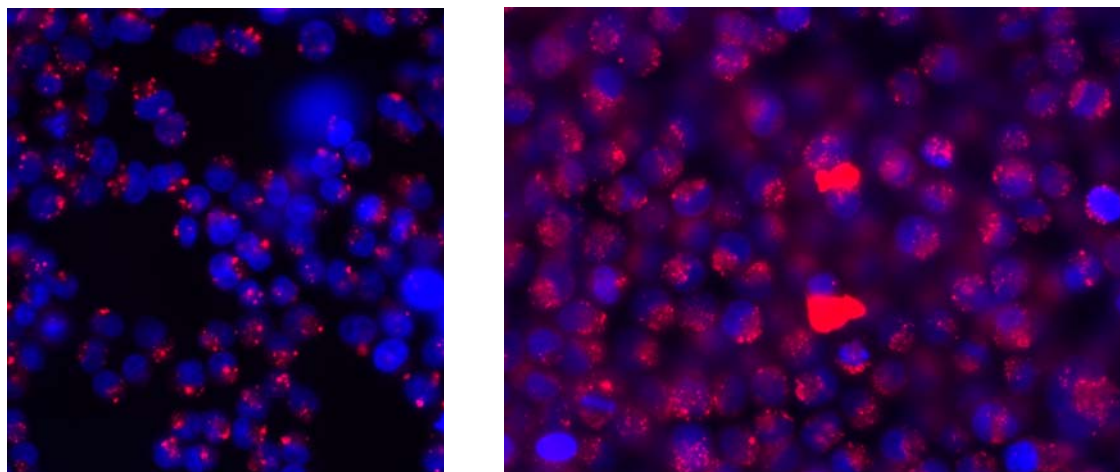


Figure 20 : Images de microscopie de fluorescence des cellules A2780 (gauche), HeLa (droite) après 24 heures d'exposition au complexe **15** (25 μ M). La porphyrine fluoresce en rouge $\lambda_{exc} = 535$ nm et le noyau cellulaire en bleu après coloration au DAPI $\lambda_{exc} = 360$ nm).

La pénétration sélective des complexes **15** et **16** dans les cellules cancéreuses de l'appareil génital féminin est très intéressante et pourrait s'avérer utile dans le traitement de ces types de cancers pour peu que l'on puisse mettre en évidence les mécanismes impliqués (récepteurs spécifiques et voie de transduction), en ce sens différentes investigations sont actuellement en cours au CHUV.

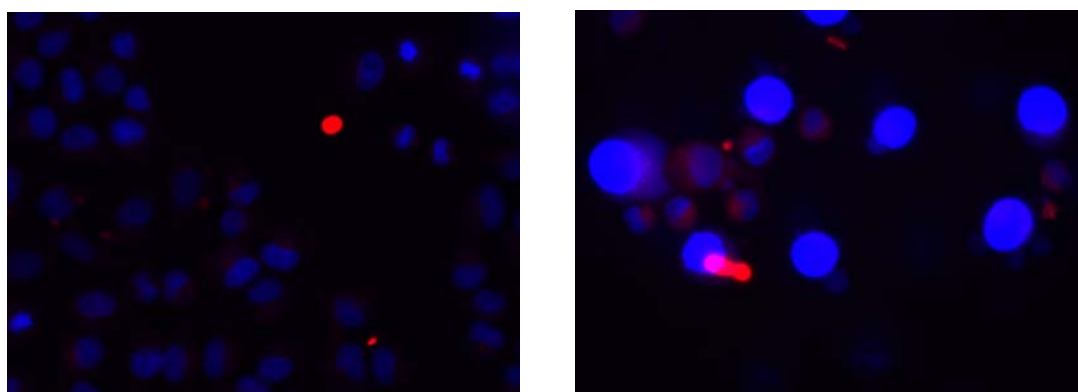


Figure 21 : Images de microscopie de fluorescence des cellules A549 (gauche), Me300 (droite) après 24 heures d'exposition au complexe **15** (25 μ M). La porphyrine fluoresce en rouge $\lambda_{exc} = 535$ nm et le noyau cellulaire en bleu après coloration au DAPI $\lambda_{exc} = 360$ nm).

La cytotoxicité des complexes **15** et **16** a été évaluée par le test colorimétrique MTT qui mesure l'activité de la déshydrogénase mitochondriale comme indication de la viabilité cellulaire. Lorsque les quatre lignées cellulaires sont exposées pendant 24 heures à différentes concentrations (jusqu'à 100 μM) des complexes **15** et **16**, aucune cytotoxicité n'est observée à l'obscurité. En revanche lorsque les cellules sont exposées pendant 24 heures à différentes concentrations de complexes (10 et 25 μM), puis irradiés avec des doses croissantes de lumière de 0 à 25 J/cm^2 (irradiation à 635 nm), les complexes organométalliques porphyriniques **15** et **16** présentent une phototoxicité sur les cellules A2780 (Figure 22). En effet, après irradiation à 25 J/cm^2 le complexe **15** conduit à la mort de 85% des cellules pour une concentration de 25 μM et à la mort de 70% des cellules pour une concentration de 10 μM . Le complexe **16** semble beaucoup moins actif puisqu'une irradiation de 25 J/cm^2 à une concentration de 25 μM conduit seulement à 50% de phototoxicité ; à une concentration plus basse (10 μM) le complexe **16** est quasiment inactif (Figure 22).

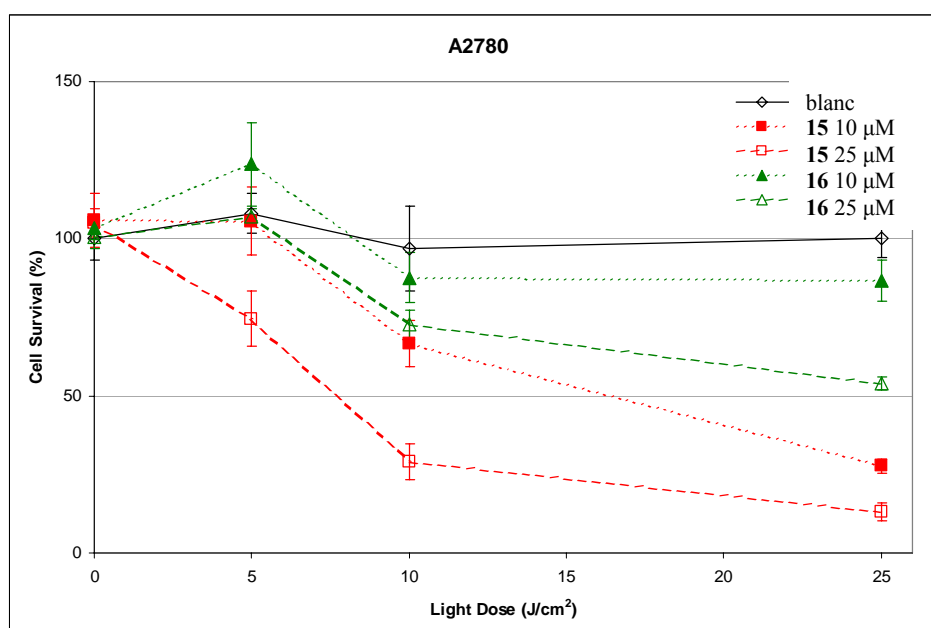


Figure 22 : Courbe de la cytotoxicité en fonction de l'irradiation lumineuse pour les cellules A2780 exposées à différentes concentrations des complexes **15** et **16**.

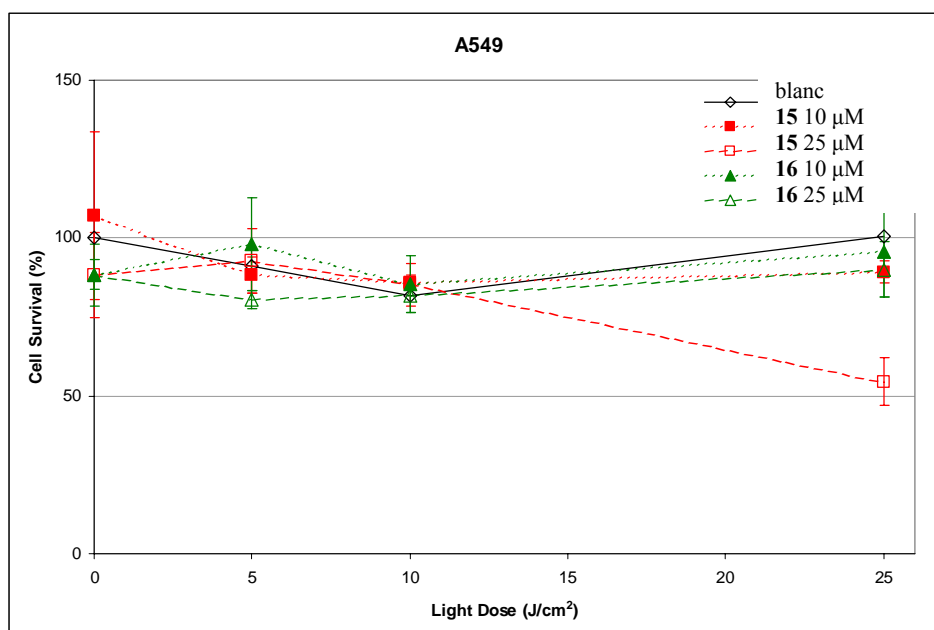


Figure 23 : Courbe de la cytotoxicité en fonction de l'irradiation lumineuse pour les cellules A549 exposées à différentes concentrations des complexes **15** et **16**.

L'activité des complexes **15** et **16** sur les cellules A549 (cancer du poumon) est quasi-nulle après irradiation. Seul le complexe **15** présente une faible phototoxicité de l'ordre de 40% pour une irradiation de 25 J/cm² à 25 µM ; quant au complexe **16** il est totalement inactif (Figure 23). Ces résultats sont logiques car les expériences de microscopie ont mis en évidence la non-pénétration de ces complexes dans les cellules A549.

Le motif Ru₂(CO)₄ des complexes de type chevalet peut donc servir de support pour l'introduction de porphyrines sur des composés inorganiques dans le but de concevoir de nouveaux complexes organométalliques phototoxiques. Les résultats obtenus mettent également en évidence le rôle du ruthénium dans la sélectivité cellulaire, puisque les complexes **15** et **16** ne pénètrent et ne sont actifs que vis-à-vis des cellules de l'appareil génital féminin. Pour obtenir une activité équivalente à celles des complexes [Ru₄(η-arène)₄(TPP)Cl₈]¹⁰⁰ (TPP : 5,10,15,20-tétra(4-pyridyl)porphyrine), le complexe **15** doit être incubé à une concentration plus élevée et nécessite une irradiation lumineuse plus importante, néanmoins on peut considérer que la perte au niveau de l'efficacité de la drogue est compensée par le gain en sélectivité cellulaire. Parmi les quatre complexes synthétisés, seuls les complexes **15**

et **16** ont pu être évalués en raison de problèmes de solubilité, cependant il aurait été intéressant d'observer l'activité cytotoxique après irradiation du composé $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_4)_2(\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5)_2$ (**18**) qui est constitué de quatre unités porphyrines. Dans l'optique d'améliorer l'efficacité de ces composés l'augmentation de leur solubilité en milieu aqueux pourrait être apportée par l'introduction de ligands axiaux hydrophiles sur ces complexes, comme par exemple le pta : 1,3,5-triaza-7-phosphatricyclo[3.3.1.1]décane. L'activité de ces complexes a été évaluée après irradiation à 635 nm cependant de meilleurs résultats pourraient être obtenus avec une irradiation à 652 nm, qui est la longueur d'onde optimale d'excitation des porphyrines. Afin de confirmer que ces complexes de type chevalet restent intacts à l'intérieur de la cellule et que leur activité est due à la combinaison ruthénium-porphyrine, il serait utile d'observer si le motif ruthénium et la porphyrine sont co-localisés dans la cellule (coloration du ruthénium par le dithiooxamide). Enfin il serait intéressant de mettre en évidence les mécanismes impliqués dans la sélectivité des complexes **15** et **16** vis-à-vis des cellules de l'appareil génital féminin ; dans cette optique de futures investigations sur ces composés seront effectuées prochainement. L'efficacité de ces molécules pourrait également être modifiée en introduisant des chlorines (autres agents photosensibilisants utilisés en photo-cancérothérapie) sur le cœur $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ à la place des porphyrines.

5 Conclusion

Dans le but d'ouvrir de nouvelles perspectives dans l'utilisation des complexes diruthénium à ponts carboxylato et ligands carbonyles terminaux (complexes chevalets), nous avons envisagé différentes applications pour ces complexes. Les différents résultats nous montrent qu'une des composantes majeures pour ce type de composés est la très faible solubilité dans les solvants organiques usuels ainsi que dans l'eau. Cette faible solubilité a rendu impossible les tests cytotoxiques des composés associant le motif $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ et les ligands ferrocéniques ; pour la même raison l'insertion de molécules hôtes au sein des cavités formées par réaction entre des acides dicarboxyliques et $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ n'a pu être réalisée. Nous avons également

observé que l'introduction d'une molécule active sur l'unité stable $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ de ces complexes ne suffit pas pour obtenir des complexes cytotoxiques, en effet les IC_{50} des complexes obtenus (**7-10**) sont relativement éloignés des IC_{50} des acides libres dont ils dérivent (acide éthacrynique et chlorambucil). Encore une fois la raison de cette inactivité pourrait être liée à la faible solubilité des complexes. Néanmoins des résultats encourageants ont été obtenus au cours de l'application des complexes de type chevalet en thérapie photodynamique. En effet, les complexes diruthénium $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2\text{L}_2$ peuvent servir de support pour la conception de complexes organométalliques phototoxiques par insertion de photosensibilisateurs tels que la porphyrine ou ses dérivés sur la structure $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$; l'activité sélective de ces complexes sur les cellules de l'appareil génital féminin ainsi que l'étude de leur stabilité en milieu biologique font actuellement l'objet d'expériences.

Chapitre III

Etude du potentiel antitumoral de complexes arène-ruthénium à ligands ferrocéniques

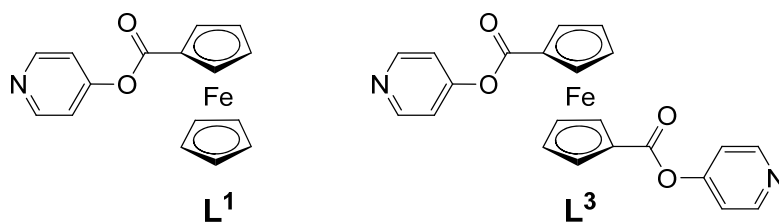
Le ruthénium, grâce à sa large gamme d'états d'oxydation [Ru(II), Ru(III), Ru(IV)] facilement accessibles dans les conditions biologiques, est un élément très intéressant dans le développement de drogues anticancéreuses, d'autant plus que l'activité de la plupart des drogues métalliques dépend de leur état d'oxydation. Le phénomène "d'activation par réduction" *in vivo* des complexes de Ru(III) en Ru(II) est maintenant clairement accepté, conduisant ainsi à un intérêt croissant pour les complexes arène-ruthénium puisque les ligands arènes (donneurs à six électrons) sont connus pour stabiliser le ruthénium à son état d'oxydation +2. De nombreux types de ligands ont été introduits sur les complexes arène-ruthénium : phosphines hydrophiles⁸⁹⁻⁹⁴ (Dyson *et al.*), diamines chélatantes⁹⁵⁻⁹⁷ (Sadler *et al.*), prodrogues, mais à notre connaissance aucune étude n'a rapporté l'évaluation biologique de complexes arène-ruthénium à ligands ferrocéniques. Or les précédents résultats de la toxicité de composés bi-métalliques associant le fer avec le platine¹²⁴⁻¹²⁵, l'or¹²⁶ ou encore l'antimoine¹²⁷ montrent bien que des effets synergiques existent entre différents métaux au sein d'une même molécule apportant une meilleure activité.

Nous avons donc envisagé la synthèse de complexes potentiellement cytotoxiques combinant le motif arène-ruthénium(II) et des ligands ferrocéniques susceptibles de se coordiner sur le ruthénium par l'intermédiaire d'un groupe de type pyridine ou imidazole. Ces travaux ont été menés en collaboration avec le groupe du Professeur Paul J. Dyson de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, où les tests cytotoxiques ont été réalisés.

1 Les complexes arène-ruthénium à ligands ferrocéniques dérivés de la pyridine

1.1 Ligands ferrocéniques mono- et bidentates à fonctions esters dérivés de la pyridine

Les ponts chlorures des complexes dinucléaires arène-ruthénium à 36 électrons sont connus pour se rompre aisément lorsque ces composés sont mis en présence d'un ligand donneur à deux électrons L (pyridine, phosphine, amine) et former des complexes mononucléaires à 18 électrons. Dans les complexes mono-arène-ruthénium ainsi synthétisés l'atome de ruthénium adopte une conformation en tabouret de piano où les trois pieds sont représentés par deux ligands chlorures terminaux et un ligand terminal L. Par l'intermédiaire de cette réaction nous avons introduit les motifs ferrocéniques sur les complexes arène-ruthénium, pour cela le ligand ferrocénique monodentate (NC₅H₄O₂C-C₅H₄FeC₅H₅) (**L**¹) (cf chapitre I) a été utilisé, et par analogie un ligand bidentate (1,1'-(NC₅H₄O₂C)₂-C₅H₄FeC₅H₄) (**L**³) a été synthétisé, **L**³ étant susceptible de coordiner deux unités arène-Ru(II).



La réaction des complexes dinucléaires $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2$ (arène : benzène, toluène, *p*-cymène, hexaméthylbenzène) dans le dichlorométhane à température ambiante ou dans le toluène à reflux avec deux équivalents de ligand monodentate (NC₅H₄O₂C-C₅H₄FeC₅H₅) (**L**¹), conduit à la formation des complexes neutres $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2(\text{L}^1)]$ (**19-22**) (Figure 24).

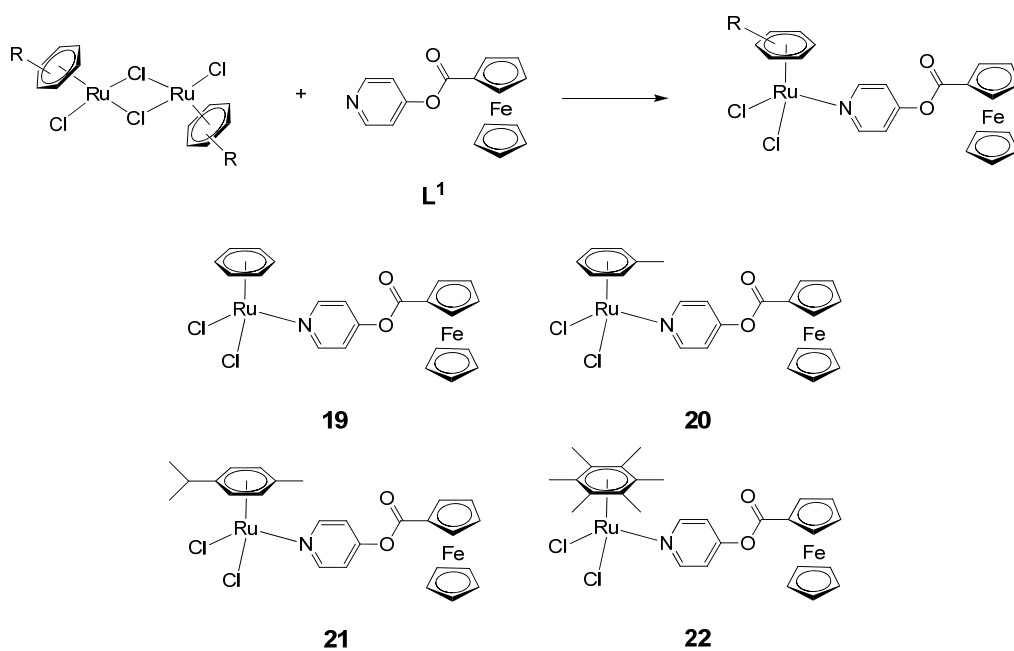


Figure 24 : Synthèse et représentations schématiques des complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2(\text{L}^1)]$ (**19-22**).

De la même façon la réaction des complexes dinucléaires $[(\eta^6\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2$ et $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2$ avec un équivalent de ligand bidentate $(1,1'\text{-(NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C})_2\text{-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4)$ (L^3) permet l'obtention des complexes $[(\eta^6\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2(\text{L}^3)$ (**23**) et $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2(\text{L}^3)$ (**24**), respectivement (Figure 25).

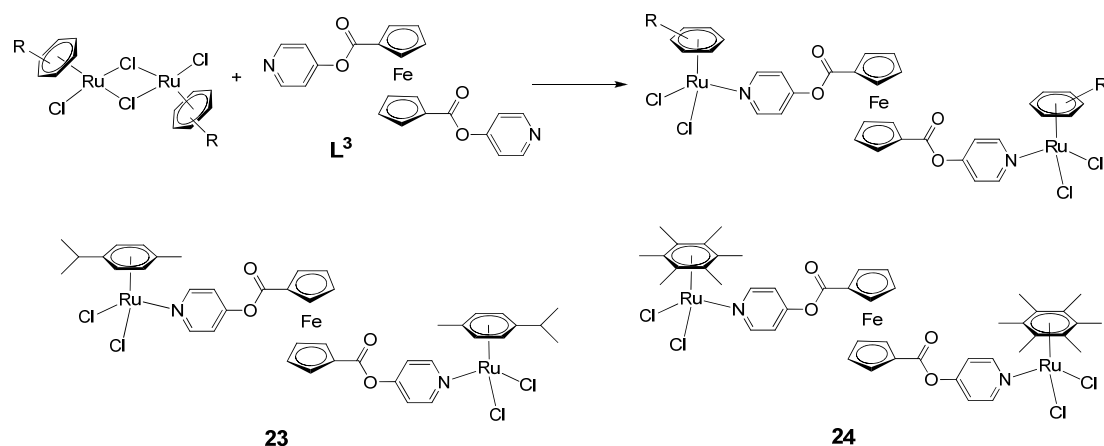


Figure 25 : Synthèse et représentations schématiques des complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2(\text{L}^3)$ **23** et **24**.

Les composés **19-23** sont solubles dans les solvants halogénés et les solvants organiques polaires tels que le tétrahydrofurane, le méthanol et le diméthylsulfoxyde et légèrement soluble dans l'eau. En revanche, le complexe $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2(\text{L}^3)$ (**24**) n'est soluble que dans le méthanol et le diméthylsulfoxyde. Les dérivés benzène et toluène, analogues des complexes **23-24** ont été synthétisés, mais ils sont totalement insolubles et ne peuvent être analysés ou testés, néanmoins leur formation est indubitable, car les complexes de départ $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}_2]_2$ et $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{Me})\text{RuCl}_2]_2$ insolubles dans le dichlorométhane se solubilisent progressivement au cours de leur réaction avec le ligand L^3 avant de former un précipité non caractérisable (car insoluble) dans les deux cas.

Pour le complexe $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2(\text{L}^1)]$ (**22**), qui peut être considéré comme représentatif de cette série de composés, des cristaux utilisables pour une analyse par diffraction des rayons-X ont été obtenus par évaporation lente d'une solution concentrée dans le chloroforme. Le complexe **22** · 2 CHCl_3 cristallise dans le groupe d'espace triclinique $P\bar{1}$. L'analyse d'un mono-cristal confirme la structure attendue pour les complexes **19-24**. L'atome de ruthénium central possède une géométrie pseudo-octaédrique. Les distances autour de l'atome métallique correspondent à celles trouvées pour le complexe $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2(\text{NC}_5\text{H}_5)]$ à structure "piano-stool" ("tabouret de piano à trois pieds") et les complexes à ligands imidazoles apparentés.¹³⁷ Le substituant pyridyl est tourné hors du plan de l'ester de 69.7° . La partie ferrocène est dans une conformation éclipsée et n'entre pas en interaction avec des molécules voisines de **22**. Par conséquent, les espaces entre les complexes contiennent des molécules de chloroforme (Figure 26).

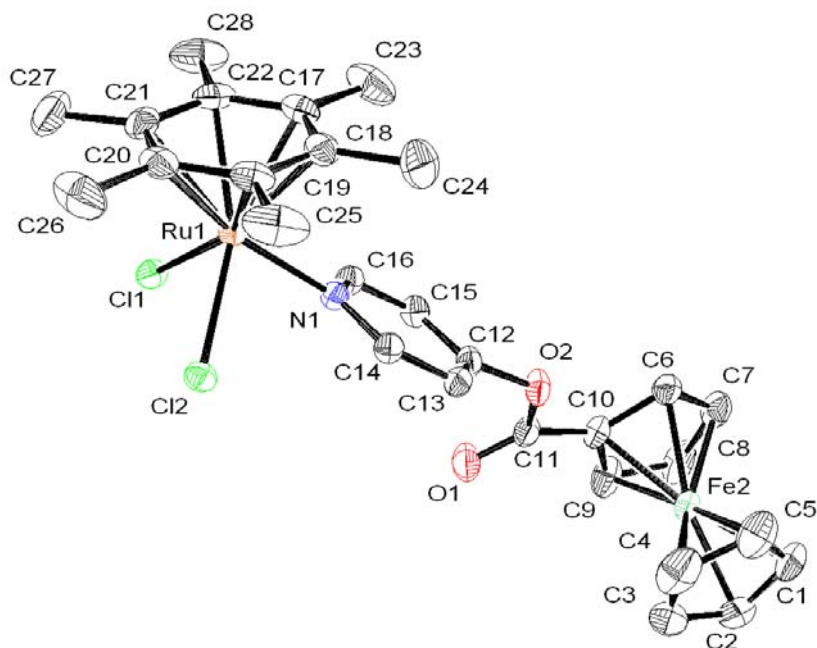


Figure 26 : Représentation ORTEP du complexe $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2(\text{L}^1)]$ (**22**), les atomes d'hydrogène et les molécules de chloroforme sont omis pour plus de clarté.

Tableau 12. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour **22**

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons (°)	
Ru1-Cl1	2.4219(5)	Cl1-Ru1-Cl2	88.00(2)
Ru1-Cl2	2.4162(5)	N1-Ru1-Cl1	85.70(5)
Ru1-N1	2.123(2)	N1-Ru1-Cl2	84.97(5)
C12-O2	1.386(2)	C12-O2-C11	117.9(2)
O2-C11	1.375(3)	O1-C11-O2	122.4(2)
C11-O1	1.197(3)	O1-C11-C10	127.2(2)
C10-C11	1.456(3)		

Le comportement électrochimique des ligands L^1 et L^3 ainsi que des complexes arène-ruthénium(II) **19-23** a été étudié dans des solutions dégazées de dichlorométhane par voltammétrie cyclique sur électrodes de platine à disques fixe et mobile (Pt-Rotating Disc Electrode). Les données pour L^1 et les complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2(\text{L}^1)]$ (**19-22**) dérivés sont résumés dans le Tableau 13, les réponses

rédox de L^2 et du complexe $[(\eta^6\text{-}p\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2(L^3)$ (**23**) sont discutées dans le texte.

Tableau 13. Données électrochimiques pour L^1 et les complexes **19-22**.^a

Composé	Fe ^{II} /Fe ^{III}	Ru ^{II} /Ru ^{III}
	$E^{\circ'}/V$ ($\Delta E_p/mV$)	$E_{pa(B)}/V$
L¹	0.33 (80)	n.a.
19	0.34 (80)	E_{pa} 1.00
20	0.34 (80)	E_{pa} 0.97
21	0.34 (80)	E_{pa} 0.91
22	0.34 (80)	$E^{\circ'}$ (ΔE_p) 0.65 (75)

^a les potentiels sont donnés par rapport à la référence ferrocène/ferrocénium (voir partie expérimentale pour les détails). Les pics des potentiels pour les processus irréversibles ont été obtenus à une vitesse de balayage de $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$. $E^{\circ'} = \frac{1}{2}(E_{pa} + E_{pc})$, $\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc}$.

Le ligand $(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C}-\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)$ (L^1) représente le composé le plus simple de la série et subit une oxydation réversible à un électron (entre -2.2 et $+1.4$ V par rapport à la référence ferrocène/ferrocénium ; $i_{pa} \propto v^{1/2}$, $i_{pa}/i_{pc} \approx 1$, et $i_{lim} \propto \omega^{1/2}$). L'oxydation est attribuable au couple rédox Fc/Fc^+ et a lieu à une valeur plus positive de 0.33 V que l'oxydation du ferrocène lui-même, à cause de la présence du groupe ester attracteur d'électron. La coordination de la pyridine du ligand L^1 sur l'unité $(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2$ n'a qu'un effet négligeable sur le potentiel rédox du couple Fc/Fc^+ (Tableau 13). Ceci écarte tout couplage électronique entre l'unité ferrocénique et le groupe pyridyl périphérique ou indique une compensation efficace de l'influence du métal coordonné par un retour d'électrons π . Cependant, la présence du centre Ru(II) dans les complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2(L^1)]$ (**19-22**) est reflétée par une vague additionnelle due au couple $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$.

La réponse rédox de l'unité $(\eta^6\text{-arène})\text{Ru}$ est fortement influencée par la nature du ligand arène, plus particulièrement par le nombre de groupes alkyles présents. Comme attendu, l'augmentation du nombre de groupes alkyles électro-donneurs sur l'arène rend l'oxydation $\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \text{Ru}^{\text{III}}$ plus facile. Une corrélation

linéaire entre le potentiel anodique et le nombre de groupes alkyles indique que les contributions de chaque groupe alkyle sont essentiellement additives (Figure 27).

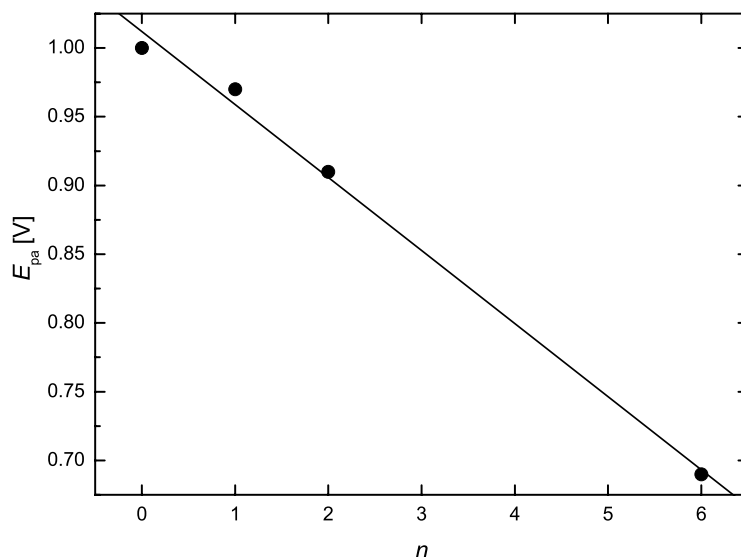


Figure 27 : Corrélation entre le nombre de substituants alkyles sur le ligand arène (n) et les potentiels de pics anodiques pour l'oxydation du couple $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$, **19** ($n = 0$), **20** ($n = 1$), **21** ($n = 2$), et **22** ($n = 6$). Paramètres de la régression linéaire : $E_{\text{pa}} = 1.012(9) - 0.053(3) n$ ($R = 0.997$).

De plus, l'augmentation de la taille de l'arène influence positivement la réversibilité du processus rédox $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ et gêne aussi la sorption des composés sur la surface de l'électrode. Pour le complexe $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}_2(\text{L}^1)]$ (**19**), l'oxydation centrée sur le ruthénium est irréversible au-delà de $500 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ et est associée avec des phénomènes de sorption qui influence l'étape rédox précédente ($\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$). Lorsque l'on balaye avec des changements de potentiels juste après la première vague, l'oxydation du ferrocène est observée avec une réversibilité totale (Figure 28a). L'augmentation du potentiel au-delà de l'oxydation $\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \text{Ru}^{\text{III}}$ déclenche probablement un dépôt d'espèces électrogénérées sur la surface de l'électrode et la réduction des espèces ferrocénium pendant le balayage retour est observée en même temps que la désorption de l'électrode, avec $i_{\text{pc}} > i_{\text{pa}}$ (Figure 28b).

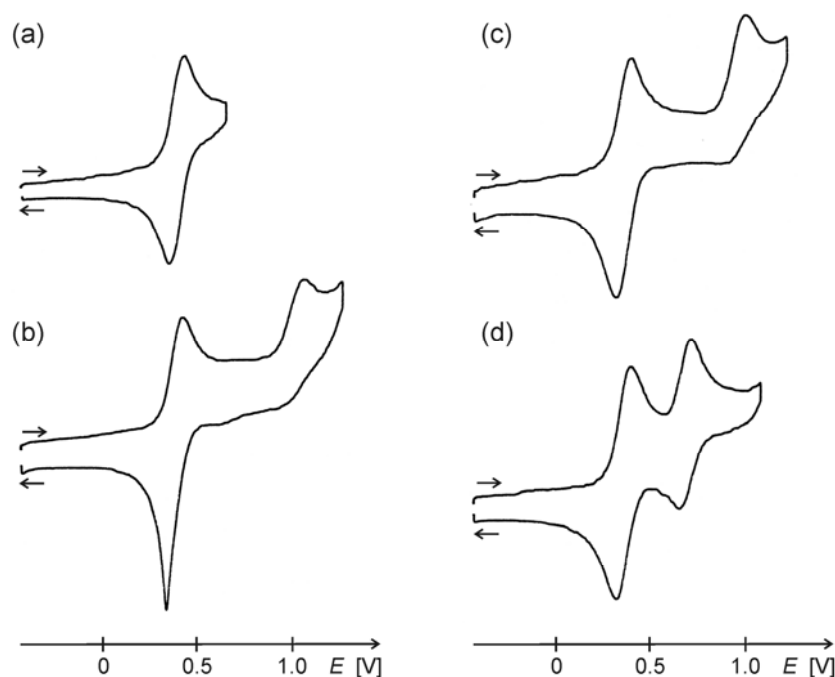


Figure 28 : Voltammogrammes cycliques de **19** (a,b), **20** (c), et **22** (d) (vitesse de balayage : $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, électrode à disque de platine, solutions dans le dichlorométhane).

La présence des substituants alkyles sur le ligand arène rend apparemment l'adsorption sur l'électrode plus difficile. En conséquence, l'oxydation du couple $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ dans les complexes $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{Me})\text{RuCl}_2(\mathbf{L}^1)]$ (**20**) et $[(\eta^6\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2(\mathbf{L}^1)]$ (**21**) est observée avec une réversibilité partielle à des vitesses de balayage élevées ($E_{\text{pc}} \approx 0.83 \text{ V}$ pour **21** à $500 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$) et est déplacée vers les bas potentiels en raison du fort caractère électro-donneur du ligand arène (Figure 28c). Enfin, la substitution totale de l'arène du complexe hexaméthylbenzène **22** rend le processus rédox $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ totalement réversible même à $50 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ (Figure 28d).

Tout comme \mathbf{L}^1 , le ligand bidentate $(1,1'\text{-(NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C)}_2\text{-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4)$ (\mathbf{L}^3) est oxydé au cours d'un processus à un électron à $E_{\text{pa}} = 0.60 \text{ V}$ par rapport au couple ferrocène/ferrocénium, cependant l'oxydation est associée à une forte adsorption sur l'électrode (Figure 29a). L'adsorption est retrouvée également sur les voltammogrammes enregistrés avec des électrodes à disque tournant de platine (Pt-RDE) où l'on observe uniquement des "bosses", les courants des pics chutent avec la diminution de la vitesse de balayage à cause d'un important recouvrement de

l'électrode. En revanche, l'oxydation ferrocène/ferrocénium du complexe $[(\eta^6\text{-}p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2(\mathbf{L}^3)$ (**23**), est beaucoup moins affectée, montrant des signes de réversibilités électrochimiques ($E^{\circ'} = 0.64$ V, $\Delta E_p = 80$ mV ; Figure 29b). Les étapes suivantes d'oxydation, centrées sur les atomes de ruthénium donnent naissance à des vagues très mal définies. Le composé $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2(\mathbf{L}^3)$ (**24**), n'a pas pût être étudié en raison de sa trop faible solubilité dans le dichlorométhane.

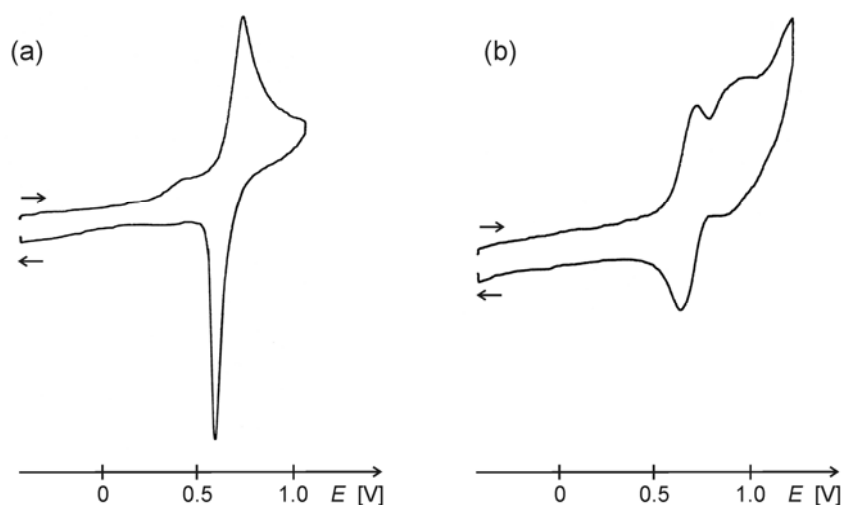


Figure 29 : Voltammogrammes cycliques du ligand \mathbf{L}^3 (a) et du complexe **23** (b) (vitesse de balayage : $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, électrode à disque de platine, solutions dans le dichlorométhane).

L'aptitude de ces complexes à inhiber la croissance des cellules cancéreuses a été évaluée par le test colorimétrique MTT qui mesure l'activité de la déshydrogénase mitochondriale comme indication de la viabilité cellulaire (voir partie expérimentale). Le test a été réalisé sur des cellules de carcinome ovarien humain A2780 (type sauvage) ainsi que sur la lignée résistante au cisplatine A2780cisR. Les effets des composés **19-24** sur la viabilité des cellules ont été évalués après une exposition de 72 heures. Les valeurs IC_{50} , correspondant à une inhibition de 50 % de la croissance cellulaire, sont listées dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Valeurs IC₅₀ pour les complexes **19-24** sur les lignées cellulaires A2780 et A2780cisR (cancer ovarien humain) après 72 heures d'exposition.

Complexes	IC ₅₀ (μM) avec déviations standard	
	A2780	A2780cisR
$[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]$ (19)	34.3 (4.1)	39.3 (10.2)
$[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{Me})\text{RuCl}_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]$ (20)	49.5 (5.0)	57.0 (4.4)
$[(\eta^6\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]$ (21)	44.5 (4.7)	43.4 (3.4)
$[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]$ (22)	38.1 (4.4)	44.1 (5.1)
$[(\eta^6\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2(1,1'\text{-}(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C})_2\text{-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4)$ (23)	19.3 (3.5)	17.0 (2.6)
$[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2(1,1'\text{-}(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C})_2\text{-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4)$ (24)	14.8 (2.4)	17.7 (6.1)
Cisplatine <i>cis</i> -Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂	1.6	8.6

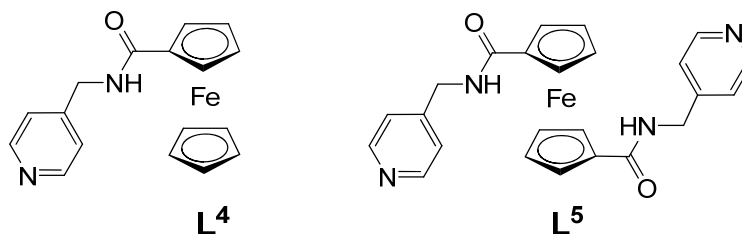
Les six complexes synthétisés **19-24** montrent tous une bonne activité cytotoxique sur ces deux lignées cellulaires. Pour les complexes mono-arène-ruthénium **19-22**, la cytotoxicité n'est pas directement reliée au nombre de substituants alkyles sur le ligand arène (et donc n'est pas reliée aux propriétés rédox), puisque l'activité décroît selon la séquence : benzène (**19**) > hexaméthylbenzène (**22**) > *p*-cymène (**21**) > toluène (**20**). En fait, cette séquence diffère de celle observée pour les complexes arène-ruthénium(II) apparentés de formule $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2(\text{pta})]$ pour lesquels le dérivé toluène est le plus cytotoxique.⁹¹ De façon intéressante, les complexes di-arène-ruthénium **23** et **24** qui présentent deux motifs arène-Ru(II) sont environ deux fois plus actifs que leurs analogues mono-arène-ruthénium **21** et **22**, respectivement, ce qui suggère que la partie active de ces complexes repose sur le motif arène-ruthénium. Ce comportement est en contraste avec l'observation faite pour les complexes di-arène-Ru(II) connecté par l'intermédiaire d'une chaîne alkyle qui ne montrent pas d'augmentation des effets

cytotoxiques par rapport à leurs homologues mononucléaires.¹³⁸ Cependant, il n'est pas à exclure que la nette différence de potentiel rédox de l'unité ferrocénique des complexes **23** et **24** par rapport aux complexes **19-22** soit responsable, du moins en partie, de leur meilleure cytotoxicité. Bien que les valeurs IC₅₀ soient supérieures à celle du cisplatine, elles sont relativement basses pour des composés de ruthénium qui en général tendent à être moins actifs *in vitro* et souvent hautement actifs *in vivo*. De façon significative, ces complexes sont tout aussi efficaces envers la lignée A2780 que la lignée A2780cisR (résistante au cisplatine). Il est connu que le cisplatine exerce ses effets cytotoxiques au travers des interactions avec l'ADN conduisant les cellules à entrer en apoptose.¹³⁹ Les données présentées ici suggèrent donc que le mécanisme d'action de **19-24** est différent de celui du cisplatine, puisque la résistance dans les cellules A2780cisR a été attribuée à une augmentation de la réparation de l'ADN.¹⁴⁰

1.2 Ligands ferrocéniques mono- et bidentates à fonctions amides

En se basant sur les résultats de cette première série de complexes nous avons développé d'autres ligands dérivant du ferrocène susceptibles de se coordiner sur le motif arène-ruthénium pour conduire à des complexes potentiellement cytotoxiques. Le milieu biologique est un milieu agressif, connu pour dégrader facilement les fonctions esters et donc limiter l'activité des "drogues" qui portent ces fonctions, nous avons donc envisagé de remplacer les fonctions esters présentes dans les ligands **L**¹ et **L**³ par des fonctions amides nettement plus résistantes à l'hydrolyse, pour tenter d'optimiser les valeurs IC₅₀ des complexes correspondants. Nous avons ainsi synthétisés les ligands (NC₅H₄CH₂NHOC-C₅H₄FeC₅H₅) (**L**⁴) et (1,1'-(NC₅H₄CH₂NHOC)₂-C₅H₄FeC₅H₄) (**L**⁵). Le ligand monodentate **L**⁴ a été synthétisé par amidification entre l'acide ferrocène carboxylique et la 4-picolylamine en présence de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, 4-(diméthylamino)pyridine et 4-pyrrolidinopyridine. Le ligand bidentate **L**⁵ est également obtenu par amidification entre la 4-picolylamine et le dichlorure d'acide 1,1'-ferrocène dicarboxylique (le diacide est préalablement activé en dichlorure d'acide par le chlorure d'oxalyle). Les

composés L^4 et L^5 sont des poudres oranges très stables dont la manipulation ne nécessite pas de précaution spéciale.



Tout comme pour la série des complexes **19-24**, les complexes dinucléaires $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2$ (arène : benzène, toluène, *p*-cymène, hexaméthylbenzène) réagissent dans le dichlorométhane à température ambiante avec deux équivalents de ligand monodentate $(\text{NC}_5\text{H}_4\text{CH}_2\text{NHCO-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)$ (L^4) pour conduire à la formation des complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2(L^4)]$ (**25-28**). Les dérivés benzène **25** et toluène **26** très peu solubles n'ont pût être correctement caractérisés par RMN ^1H , seule la spectrométrie de masse a confirmé la formation de ces composés, ils n'ont donc pas été retenus pour les tests cytotoxiques (Figure 30).

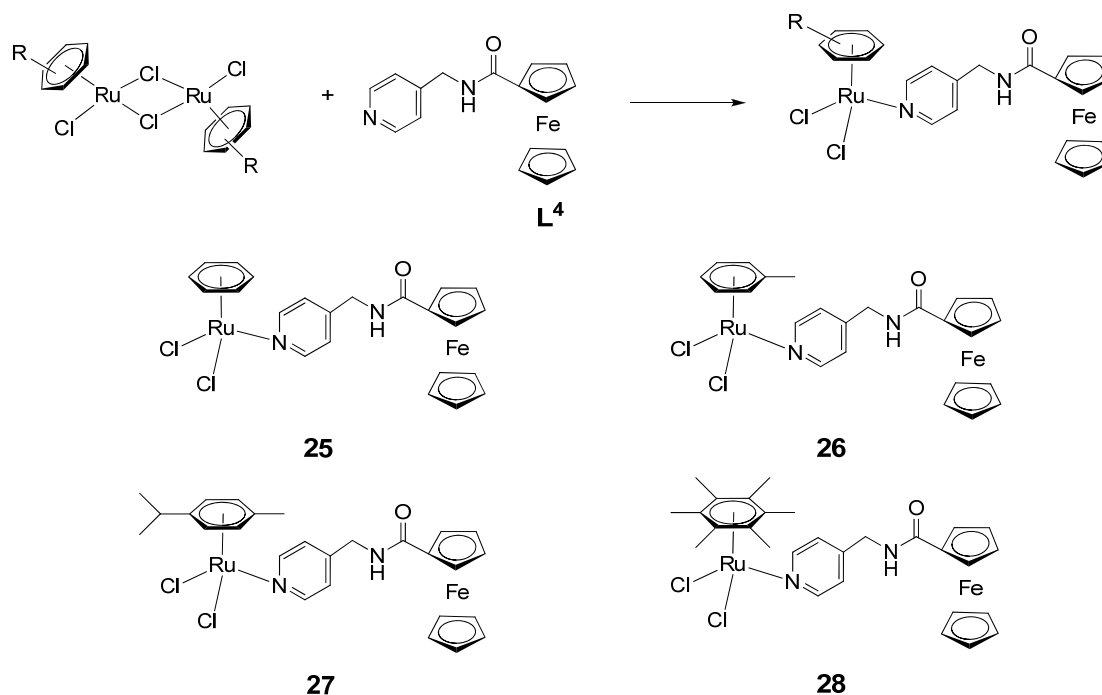


Figure 30 : Synthèse et représentations schématiques des complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2(L^4)]$ (**25-28**).

La réaction analogue des complexes dinucléaires $[(\eta^6\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2$ et $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2$ avec un équivalent de ligand bidentate $(1,1'\text{-(NC}_5\text{H}_4\text{CH}_2\text{NHOC)}_2\text{-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4)$ (L^5) permet l'obtention des complexes $[(\eta^6\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2(\text{L}^5)$ (**29**) et $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2(\text{L}^5)$ (**30**), respectivement (Figure 31).

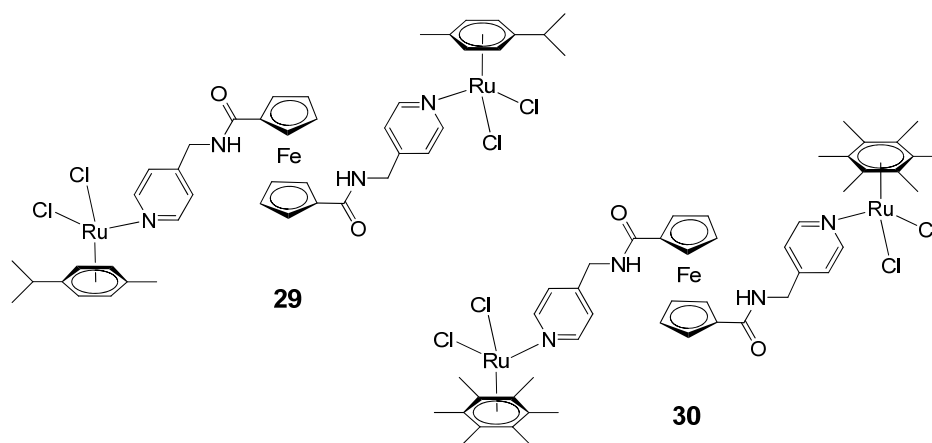


Figure 31 : Représentations schématiques des complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2(\text{L}^5)$ (**29-30**).

Des cristaux utilisables pour une analyse par diffraction des rayons-X ont été obtenus par évaporation lente d'une solution concentrée de $[(\eta^6\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2(\text{L}^4)]$ (**27**) dans le chloroforme. Le complexe **27** co-cristallise avec une molécule de CHCl_3 dans le groupe d'espace monoclinique $P2_1/c$. L'analyse d'un monocristal de $\text{27} \cdot \text{CHCl}_3$ confirme la structure attendue pour la série de complexes **25-28**. Le ruthénium possède une géométrie pseudo-octaédrique en "tabouret de piano", où les trois pieds sont deux atomes de chlore et l'atome d'azote de la pyridine, le ferrocène adopte une conformation éclipsée en raison de la rotation de la fonction amide. Les longueurs et angles de liaisons Ru-Cl et Ru-arène sont en accord avec le composé "ester" analogue **22** (Tableau 15).

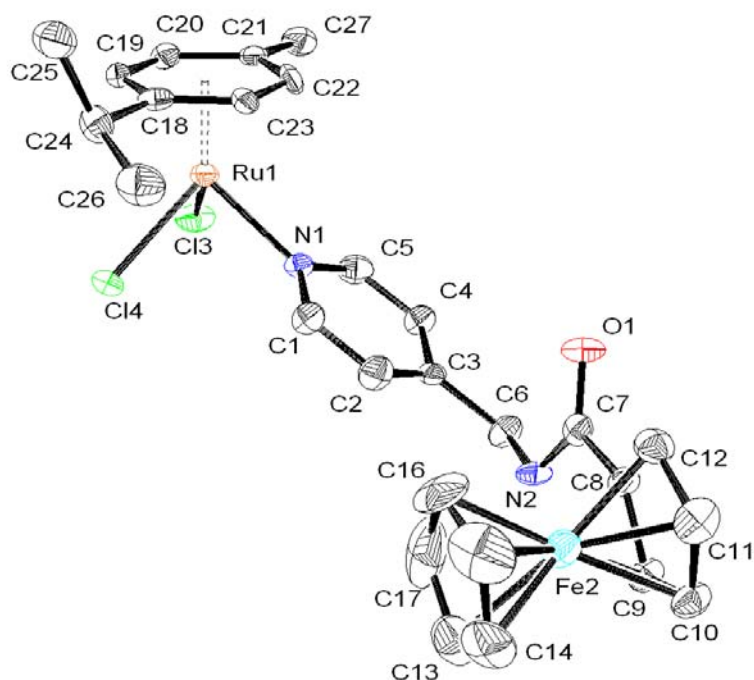


Figure 32 : Représentation ORTEP du complexe **27** · CHCl₃ [(η⁶-*p*-ⁱPrC₆H₄Me)RuCl₂(L⁴)]. Les atomes d'hydrogène et la molécule de CHCl₃ sont omis pour plus de clarté.

Tableau 15. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour **27** · CHCl₃

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons (°)	
Ru1-Cl3	2.4079(17)	Cl4-Ru1-Cl3	87.85(6)
Ru1-Cl4	2.3969(17)	N1-Ru1-Cl3	85.67(13)
Ru1-N1	2.131(4)	N1-Ru1-Cl4	87.01(14)
C6-N2	1.452(7)	C7-N2-C6	120.0(5)
N2-C7	1.351(8)	O1-C7-N2	121.9(5)
C7-O1	1.233(7)	O1-C7-C8	120.9(6)
C7-C8	1.483(7)		

L'activité cytotoxique de ces complexes a été évaluée par le test colorimétrique MTT. Ce test a été réalisé sur des cellules de carcinome ovarien humain A2780. Les effets des composés **27-30**, L⁴ et L⁵ ont été mesurés après une exposition de 72 heures. Les valeurs IC₅₀ sont listées dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Valeurs IC₅₀ pour les composés **27-30**, **L⁴** et **L⁵** sur la lignée cellulaire A2780 (cancer ovarien humain) après 72 heures d'exposition.

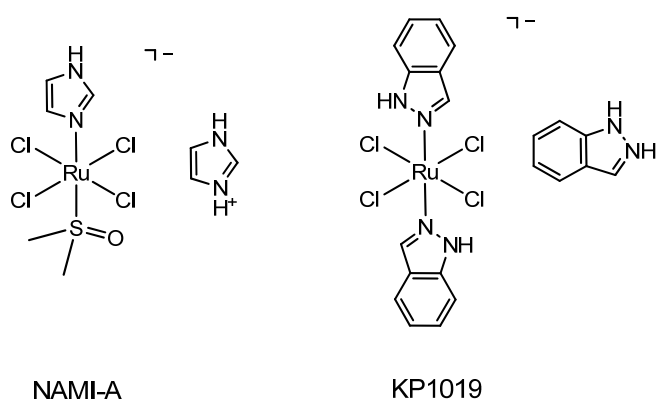
Composés	IC ₅₀ (μM)
$[(\eta^6\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2\text{OC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]$ (27)	390
$[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2\text{OC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]$ (28)	225
$[(\eta^6\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2(1,1'\text{-}(\text{NC}_5\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2\text{OC})_2\text{-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4)$ (29)	341
$[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2(1,1'\text{-}(\text{NC}_5\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2\text{OC})_2\text{-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4)$ (30)	235
$(\text{NC}_5\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2\text{OC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)$ (L⁴)	329
$(1,1'\text{-}(\text{NC}_5\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2\text{OC})_2\text{-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4)$ (L⁵)	> 500

Les complexes **27-30** sont peu cytotoxiques envers les cellules A2870, néanmoins ces complexes sont tout de même plus actifs que d'autres composés de ruthénium décrits dans la littérature, tels que $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Ru}(\text{pta})_2\text{Cl}]$ (>1000 μM) et $[(\eta^6\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{Ru}(\text{pta})\text{Cl}_2]$ (> 300 μM). Pour cette série les dérivés hexaméthylbenzène présentent les meilleures activités, ceci est certainement dû à la meilleure hydrophobicité du ligand hexaméthylbenzène qui facilite le transport du complexe jusqu'à la cellule cancéreuse, cependant les valeurs IC₅₀ sont très au-delà des valeurs obtenues pour la série des complexes analogues $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]$ (**19-22**) et $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C})_2\text{-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4]$ (**23-24**) pour lesquels les valeurs IC₅₀ étaient comprises entre 14.8 et 57 μM. De façon surprenante l'échange de la fonction ester par une fonction amide sur le ligand ferrocénique diminue considérablement l'activité cytotoxique. Les deux ligands ferrocéniques non-coordinés **L⁴** et **L⁵** ne présentent quasiment aucune activité. La coordination du motif arène-Ru(II) sur ces ligands ne permet pas d'observer d'effet synergique entre le ruthénium et le ferrocène puisque les valeurs IC₅₀ restent dans le même ordre de grandeur. En accord avec les résultats obtenus par Sadler,¹³⁸ les composés di-ruthénium ne sont pas deux fois plus

actifs que leurs analogues mono-ruthénium, contrairement aux observations faites pour les complexes **19-24**.

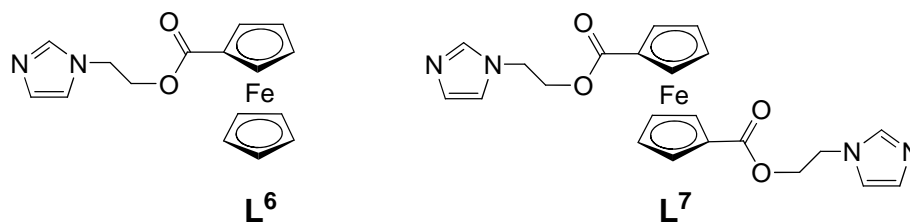
2 Ligands ferrocéniques dérivés de l'imidazole

Les premiers complexes de ruthénium(III) cytotoxiques entrés en tests cliniques sont les composés NAMI-A et KP-1019, or on retrouve dans ces composés des ligands imidazoles ou indazoles coordonnés à l'atome de ruthénium. Dans le but de mimer NAMI-A et KP-1019, une précédente étude a été réalisée par Dyson *et al.* ayant pour objet des complexes arène-Ru(II) sur lesquels des ligands imidazoles ont été coordonnés.^{137b}



Nous avons envisagé la synthèse d'une nouvelle série de complexes potentiellement cytotoxiques combinant les propriétés des motifs arène-Ru(II) et les caractéristiques des groupes imidazoles en introduisant ces derniers sur un ligand dérivé du ferrocène. Pour cela nous avons synthétisé deux ligands ferrocéniques **L⁶** et **L⁷** (mono/bidentate) portant des groupes imidazoles susceptibles de se coordiner sur le motif (η^6 -arène)RuCl₂. En tenant compte des résultats précédents nous avons décidé d'introduire le groupe imidazole sur le motif ferrocénique par l'intermédiaire d'une fonction ester et non pas amide. Le ligand monodentate (NC₃H₃N(CH₂)₂O₂C-C₃H₄FeC₅H₅) (**L⁶**) a été obtenu par estérification entre l'acide ferrocène carboxylique (préalablement activé en chlorure d'acide) et le 2-hydroxyéthyl-imidazole. De la même façon, le ligand bidentate

(1,1'-(NC₃H₃N(CH₂)₂O₂C)₂-C₅H₄FeC₅H₄) (**L**⁶) a été synthétisé par estérification entre le 1,1'-dichlorure d'acide ferrocène carboxylique et le 2-hydroxyéthyl-imidazole. Ces deux ligands sont des composés stables à l'air et l'humidité, et sont isolés sous forme de poudres fortement colorées.



Tout comme pour les séries des complexes **19-24** et **25-28**, la réaction des complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2$ (arène : *p*-cymène, hexaméthylbenzène) dans le dichlorométhane à température ambiante avec deux équivalents du ligand monodentate (NC₃H₃N(CH₂)₂O₂C-C₅H₄FeC₅H₅) (**L**⁶) conduit à la rupture des ponts chlorures et la formation des complexes mononucléaires $[(\eta^6\text{-}i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2(\text{L}^6)]$ (**31**) et $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2(\text{L}^6)]$ (**32**) (Figure 33).

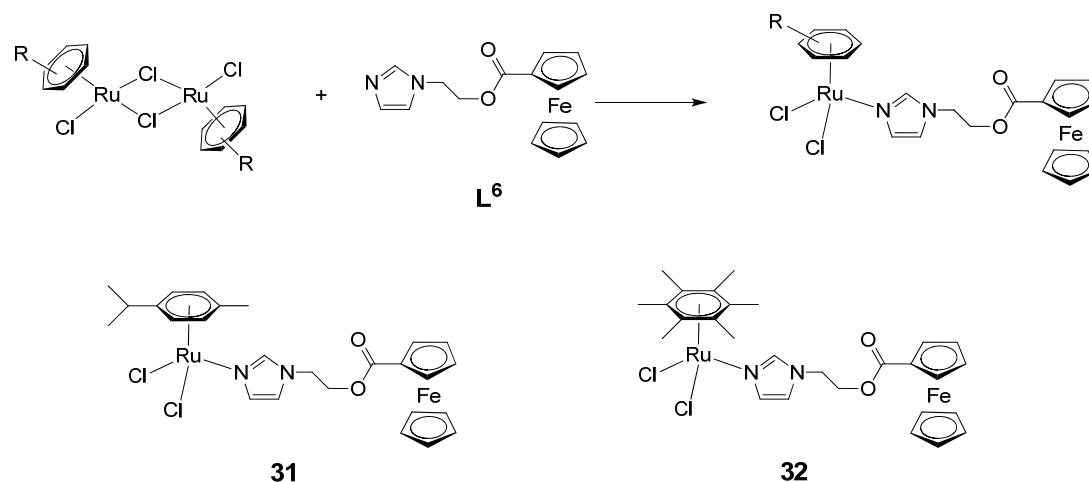


Figure 33 : Représentations schématiques des complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2(\text{L}^6)]$ (**31-32**).

La réaction des complexes $[(\eta^6\text{-}p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2$ et $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2$ avec un équivalent de ligand bidentate (1,1'-(NC₃H₃N(CH₂)₂O₂C-C₅H₄FeC₅H₅)) (**L**⁷) dans le dichlorométhane à température ambiante permet l'obtention des complexes $[(\eta^6\text{-}p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2(\text{L}^7)$ (**33**) et $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2(\text{L}^7)$ (**34**), respectivement.

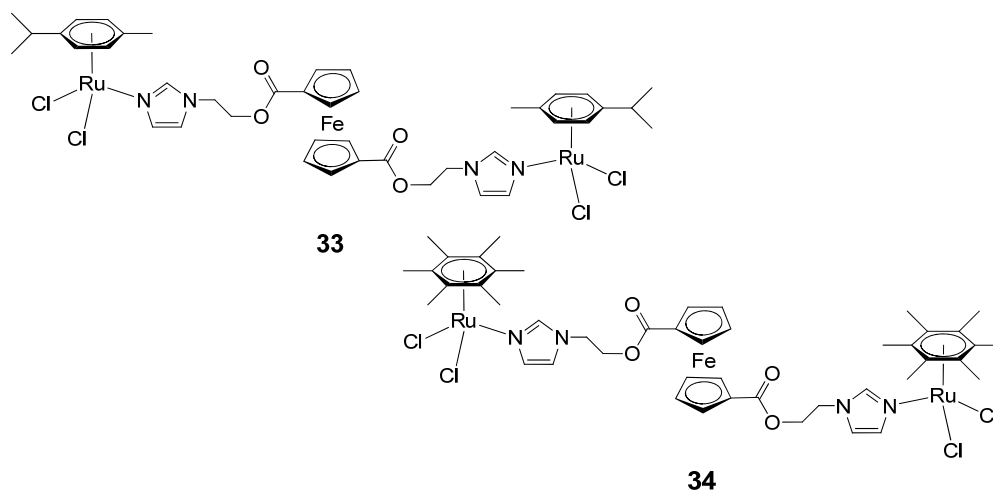


Figure 34 : Représentations schématiques des complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2(\text{L}^7)$ (**33-34**).

Par évaporation lente d'une solution concentrée du complexe $[(\eta^6\text{-}p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2(\text{L}^6)]$ (**31**) dans le chloroforme, des cristaux utilisables pour une analyse par diffraction des rayons-X ont été obtenus. Le complexe **31** cristallise dans le groupe d'espace triclinique $P\bar{1}$. L'analyse d'un monocristal de **31** confirme la structure attendue pour les complexes mono-nucléaires **31** et **32**, cependant deux formes cristallines sont présentes dans la maille (Figure 35). Les deux formes présentent un ruthénium à géométrie pseudo-octaédrique en "tabouret de piano" tandis que le ferrocène est en conformation éclipsée. Les longueurs de liaisons Ru-Cl et Ru-arène sont comparables avec les composés "ester" **22** et "amide" **27** (Tableaux 12, 15, 17, 18) ainsi qu'avec les complexes à ligands imidazoles apparentés^{137b} mais les angles de torsion sont différents. Ainsi, pour la molécule représentée à la Figure 35a les faces cyclopentadiényles du ferrocène sont parallèles à la liaison Ru-arène alors que pour la molécule représentée à la Figure 35b les faces cyclopentadiényles du ferrocène sont perpendiculaires à cette liaison Ru-arène, ceci est sans doute dû au phénomène de rotation de la fonction ester qui influe sur la position dans l'espace du ferrocène.¹⁴¹

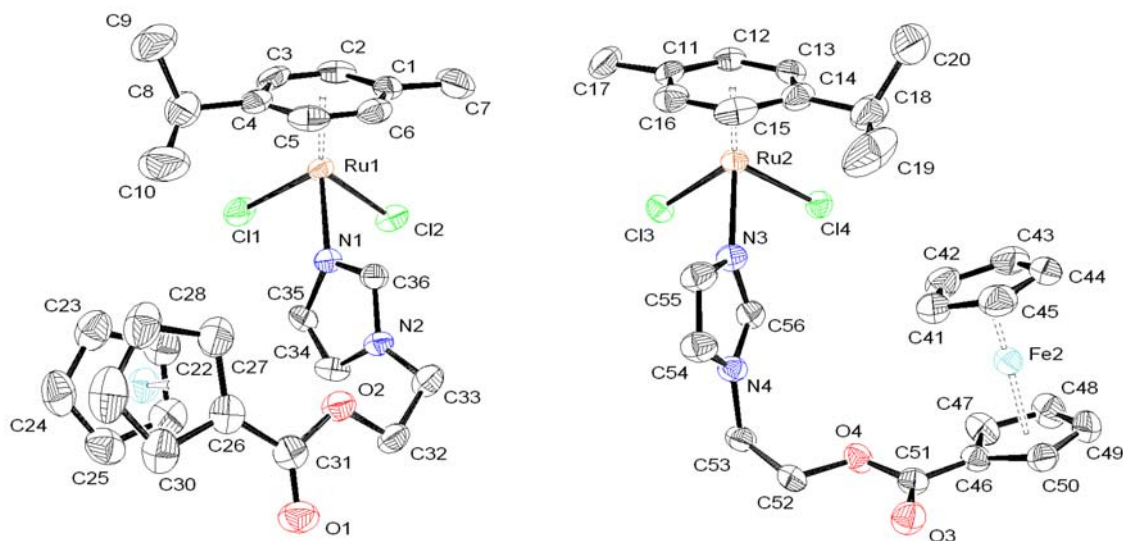


Figure 35 *a* (gauche) et *b* (droite) : Représentations ORTEP du complexe $[(\eta^6\text{-}p\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2(\text{L}^6)]$ (**31**), les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté.

Tableau 17. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour la forme *a* du complexe **31**

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons (°)		Angles de torsions (°)	
Cl1-Ru1	2.4153(9)	Cl1-Ru1-Cl2	85.82(4)	C33-C32-O2-C31	168.0(3)
Cl2-Ru1	2.4229(9)	N1-Ru1-Cl1	88.65(7)	O2-C32-C33-N2	-57.9(4)
N1-Ru1	2.119(2)	N1-Ru1-Cl2	81.45(8)	C26-C31-O2-C32	-170.7(3)
C32-O2	1.446(4)	C35-N1-Ru1	128.6(2)		
C31-O1	1.198(4)	C36-N1-Ru1	123.5(2)		
C26-C31	1.473(5)	C31-O2-C32	115.2(3)		
		O1-C31-O2	123.2(3)		
		O1-C31-C26	125.2(4)		

Tableau 18. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour la forme *b* du complexe **31**

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons (°)		Angles de torsions (°)	
Cl3-Ru2	2.4251(9)	Cl3-Ru2-Cl4	87.04(3)	C53-C52-O4-C51	170.6(3)
Cl4-Ru2	2.4273(9)	N3-Ru2-Cl3	83.97(8)	O4-C52-C53-N4	-78.9(4)
N3-Ru2	2.131(2)	N3-Ru2-Cl4	106.09(12)	C46-C51-O4-C52	-179.4(3)
C52-O4	1.444(4)	C55-N3-Ru2	126.5(2)		
C51-O3	1.209(4)	C56-N3-Ru2	127.2(2)		
C46-C51	1.450(5)	C51-O4-C52	115.5(2)		
		O3-C51-O4	122.6(3)		
		O3-C51-C46	125.7(3)		

La cytotoxicité des composés **31-34** à ligands ferrocéniques dérivés de l'imidazole a été évaluée par le test colorimétrique MTT, réalisé sur les lignées cellulaires A2780 (carcinome ovarien humain). Les effets des complexes **31-34** ainsi que des ligands non-coordinés **L⁶** et **L⁷** ont été mesurés après une exposition de 72 heures, les valeurs IC₅₀ mesurées sont listées dans le Tableau 19.

Tableau 19 : Valeurs IC₅₀ pour les composés **31-34**, **L⁶** et **L⁷** sur la lignée cellulaire A2780 (cancer ovarien humain) après 72 heures d'exposition.

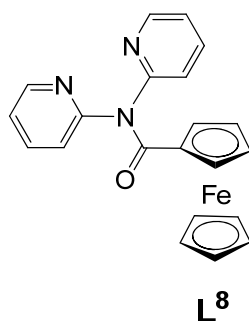
Composés	IC ₅₀ (μM) A2780
[(η ⁶ - <i>p</i> - ⁱ PrC ₆ H ₄ Me)RuCl ₂ (NC ₃ H ₃ N(CH ₂) ₂ O ₂ C-C ₅ H ₄ FeC ₅ H ₅)] (31)	130
[(η ⁶ -C ₆ Me ₆)RuCl ₂ (NC ₃ H ₃ N(CH ₂) ₂ O ₂ C-C ₅ H ₄ FeC ₅ H ₅)] (32)	103
[(η ⁶ - <i>p</i> - ⁱ PrC ₆ H ₄ Me)RuCl ₂] ₂ (1,1'-(NC ₃ H ₃ N(CH ₂) ₂ O ₂ C) ₂ -C ₅ H ₄ FeC ₅ H ₄) (33)	230
[(η ⁶ -C ₆ Me ₆)RuCl ₂] ₂ (1,1'-(NC ₃ H ₃ N(CH ₂) ₂ O ₂ C) ₂ -C ₅ H ₄ FeC ₅ H ₄) (34)	170
(NC ₃ H ₃ N(CH ₂) ₂ O ₂ C-C ₅ H ₄ FeC ₅ H ₅) (L⁶)	335
(1,1'-(NC ₃ H ₃ N(CH ₂) ₂ O ₂ C) ₂ -C ₅ H ₄ FeC ₅ H ₄) (L⁷)	410

Les quatre complexes testés **31-34** présentent tous une activité cytotoxique faible sur la lignée cellulaire A2780. Les dérivés hexaméthylbenzène sont les plus actifs, vraisemblablement grâce à leur meilleure hydrophobicité, mais leurs valeurs IC₅₀ sont élevées par rapport aux complexes analogues [(η⁶-arène)RuCl₂(NC₅H₄O₂C-C₅H₄FeC₅H₅)] (**19-22**) et [(η⁶-arène)RuCl₂]₂(NC₅H₄O₂C)₂-C₅H₄FeC₅H₄] (**23-24**). Les ligands ferrocéniques non-coordinés **L⁶** et **L⁷** ne présentent quasiment pas d'activité, leurs valeurs IC₅₀ sont largement supérieures à 300 et 400 μM, respectivement. La cytotoxicité de ces complexes sur les cellules A2780 est intermédiaire entre celle des complexes à ligands pyridyl-amido-ferrocène **27-30** (341 < IC₅₀ < 390 μM) et celle des complexes

à ligands pyridyl-ester-ferrocène **19-24** ($14.8 < IC_{50} < 57 \mu M$). Par comparaison avec les complexes **19-24**, l'introduction du groupe imidazole comme motif de coordination sur le ruthénium n'apporte aucun bénéfice à la cytotoxicité. Comme précédemment, les composés di-ruthénium (**33-34**) ne sont pas deux fois plus actifs que leurs analogues mono-ruthénium (**31-32**), ce sont les espèces mono-nucléaires qui présentent les meilleures activités tout en restant tout de même relativement faibles.

3 Ligands ferrocéniques chélatants dérivés de la 2,2'-dipyridylamine

Un grand nombre de complexes arène-ruthénium cytotoxiques sont des composés chargés et non pas des complexes neutres. Ces composés isolés sous forme de sels présentent généralement une meilleure solubilité en milieu aqueux comparativement aux espèces neutres. Il y a donc un plus grand intérêt pour ces composés ioniques puisqu'ils sont susceptibles de mieux pénétrer dans la cellule et donc d'avoir une meilleure activité anti-tumorale. Nous avons voulu synthétiser de tels composés chargés, en nous basant sur le modèle associant l'unité arène-Ru(II) et un ligand de type ferrocénique. Pour cela il est nécessaire d'introduire sur le ferrocène un motif de coordination chélatant, qui apportera quatre électrons au ruthénium donnant lieu à la formation d'un complexe chargé, à 19 électrons. La réaction des complexes dimériques arène-ruthénium avec des composés de type diamine est bien connue et entraîne la rupture des ponts chlorures et la formation de composés ioniques par chélation de la diamine sur le ruthénium. Pour synthétiser un tel ligand diamine à base de ferrocène, la 2,2'-dipyridylamine, qui possède deux pyridines susceptibles de s'orienter convenablement pour constituer ce motif chélatant et une fonction amine secondaire pour l'introduction sur le ferrocène a été choisie. Le ligand chélatant **L⁸** ((NC₅H₄)₂NOC-C₅H₄FeC₅H₅) a été ainsi obtenu par amidification entre l'acide ferrocène carboxylique (préalablement converti en chlorure d'acide) et la 2,2'-dipyridylamine. Ce ligand stable à l'air et l'humidité est obtenu sous forme de poudre orange.



Des cristaux du ligand ((NC₅H₄)₂NOC-C₅H₄FeC₅H₅) (**L⁸**) ont été obtenus par évaporation lente d'une solution concentrée dans le chloroforme et analysés par diffraction des rayons-X. Le ligand **L⁸** cristallise dans le groupe d'espace monoclinique *C2/c*, l'analyse d'un monocristal confirme la structure attendue où l'on retrouve les deux pyridines orientées aléatoirement (Figure 36).

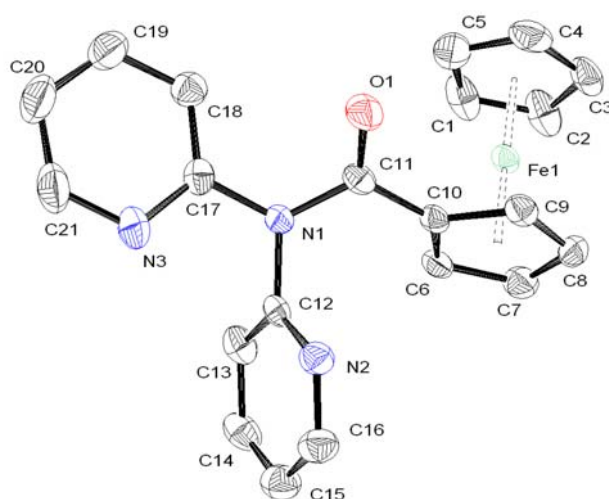


Figure 36 : Représentation ORTEP du ligand ((NC₅H₄)₂NOC-C₅H₄FeC₅H₅) (**L⁸**), les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté.

Tableau 20. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour **L⁸**.

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons (°)	
N1-C17	1.424(3)	N1-C17-N3	115.63(19)
N1-C12	1.430(3)	N1-C12-N2	115.08(18)
N1-C11	1.409(3)	N1-C11-O1	121.51(19)
		C12-N1-C17	117.01(16)

La réaction des complexes dinucléaires $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2$ (arène : *p*-cymène et hexaméthylbenzène) dans le dichlorométhane à température ambiante avec deux équivalents de ligand $((\text{NC}_5\text{H}_4)_2\text{NOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)$ (L^8), conduit à la formation des complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}(\text{L}^8)]^+$ (**35-36**) isolés sous forme de sels d'hexafluorophosphate et de tétrafluoroborate, respectivement (Figure 37). Les complexes **35-36** sont solubles dans les solvants halogénés, le diméthylsulfoxyde mais également dans l'eau.

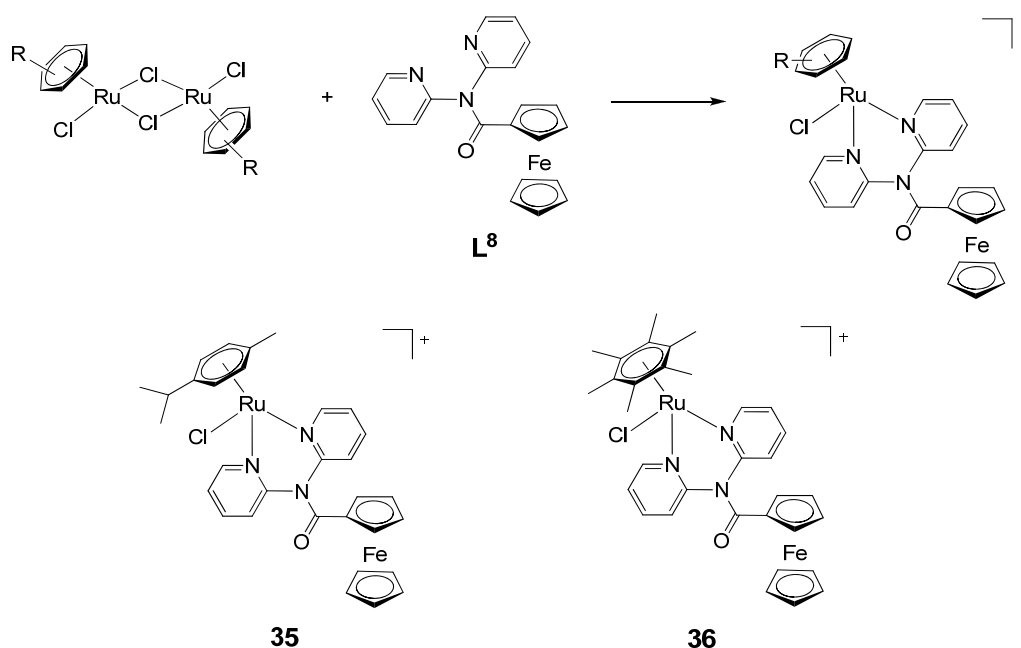


Figure 37 : Synthèse et représentations schématiques des complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}(\text{L}^8)]^+$ (**35-36**).

Des cristaux du sel $[\mathbf{36}][\text{BF}_4]$ utilisables pour une analyse par diffraction des rayons-X ont été obtenus par évaporation lente d'une solution concentrée dans le dichlorométhane. Le sel $[\mathbf{36}][\text{BF}_4]$ cristallise dans le groupe d'espace monoclinique $P2_1/c$. Le ruthénium du cation **36** adopte une géométrie pseudo-octaédrique en tabouret de piano consistant en un atome de ruthénium coordonné au ligand η^6 -hexaméthylbenzène, aux deux atomes d'azote de la bipyridine ainsi qu'à un ligand chlorure terminal (Figure 38). La distance Ru-C observée est d'environ 2.181(7)-2.2335(8) Å, tandis que la distance Fe-C est comprise entre 2.023(8) et

2.060(9) Å. Comme attendu les deux pyridines s'orientent vers un seul et même atome de ruthénium pour former le motif chélatant.

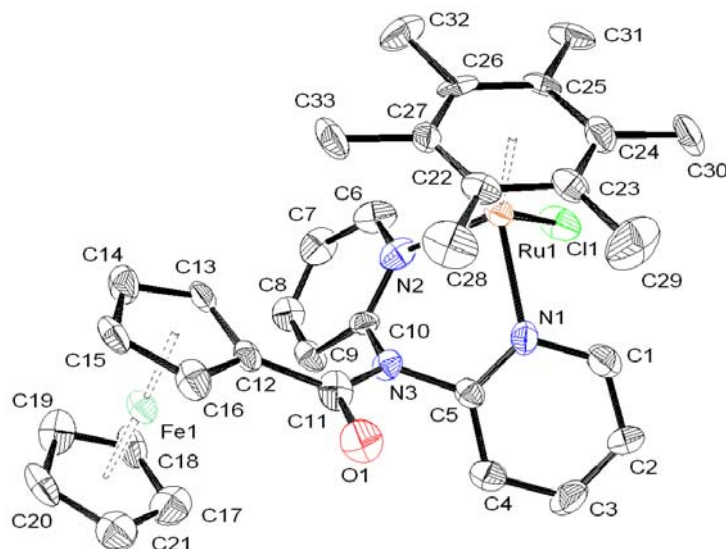


Figure 38 : Représentation ORTEP du complexe $[(\eta^6\text{-}p\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}(\text{L}^8)]^+$ (**36**), les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté.

Tableau 21. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour **[36][BF₄]**.

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons (°)	
Ru1-Cl1	2.386(2)	N1-Ru1-Cl1	85.24(18)
Ru1-N1	2.127(6)	N2-Ru1-Cl1	85.00(19)
Ru1-N2	2.125(6)	N1-Ru1-N2	83.0(2)
N3-C5	1.432(8)	C5-N3-C10	113.4(6)
N3-C10	1.442(8)	O1-C11-N3	119.5(6)
		N3-C10-N2	116.9(6)
		N3-C5-N1	116.0(6)
		C5-N1-Ru1	123.9(4)
		C10-N2-Ru1	121.7(4)

Afin de mettre également en évidence si des effets synergiques peuvent être observés entre le platine et le fer, nous avons décidé de synthétiser l'analogue de platine des composés **35-36**. En effet ce composé peut s'avérer intéressant car il allie le motif du cisplatine à une unité ferrocénique. Le complexe platiné $[\text{PtCl}_2((\text{NC}_5\text{H}_4)_2\text{NOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]$ (**37**) est obtenu par réaction du ligand **L⁸** sur le

tétrachloroplatinate de potassium, K_2PtCl_4 , dans un mélange eau/éthanol à 50°C. Ce composé stable à l'air, est isolé sous forme de poudre rouge.

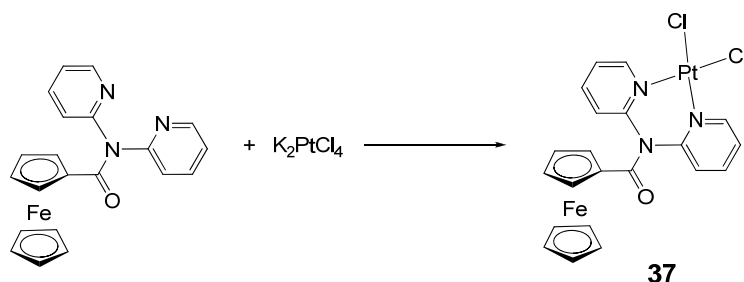


Figure 37 : Synthèse du complexe $[PtCl_2((NC_5H_4)_2NOC-C_5H_4FeC_5H_5)]$ (**37**).

L'évaporation lente d'une solution du complexe **37** dans le dichlorométhane a fournit des cristaux analysés par diffraction des rayons-X. Le complexe **37** cristallise dans le groupe d'espace monoclinique $P2_1/n$. Comme pour les complexes **35** et **36** les deux groupes pyridines s'orientent de façon à se coordiner sur un seul et même atome de platine. L'atome de platine dans le complexe **37** adopte une géométrie plan-carrée, il est coordonné à deux ligands chlorures terminaux et aux azotes des pyridines, comme observé pour le composé $Pt_2(C_4H_8(dpa)_2)Cl_4$.¹⁴²

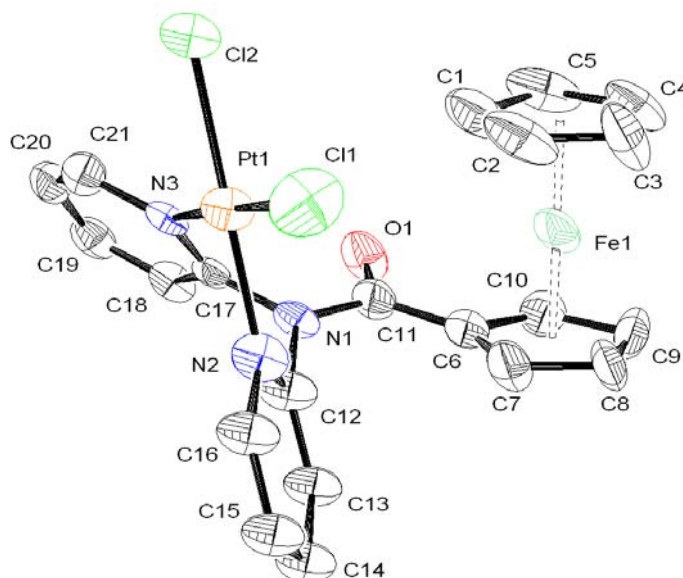
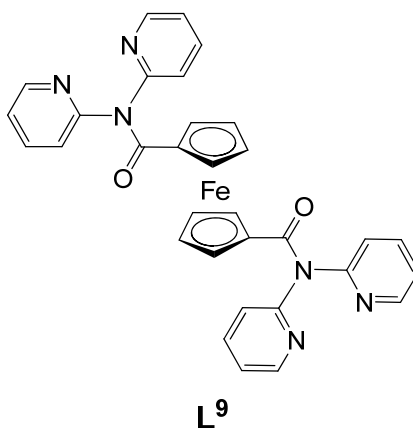


Figure 38 : Représentation ORTEP du complexe $[PtCl_2(L^8)]$ (**37**), les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté.

Tableau 22. Sélection de longueurs de liaisons et d'angles pour **37**.

Distances interatomiques (Å)		Angles de liaisons (°)	
Pt1-Cl1	2.290(4)	N2-Pt1-N3	88.0(4)
Pt1-Cl2	2.290(3)	N2-Pt1-Cl1	90.2(3)
Pt1-N3	2.042(10)	N3-Pt1-Cl2	92.1(3)
Pt1-N2	1.992(10)	N2-Pt1-Cl2	179.7(3)
N1-C17	1.418(14)	N3-Pt1-Cl1	178.2(3)
N1-C12	1.421(12)	Cl1-Pt1-Cl2	89.69(16)
		N1-C11-O1	120.1(11)

Les composés **35-37** présentent, comme attendu, une meilleure solubilité en milieu aqueux et seront testés prochainement afin d'évaluer leurs propriétés cytotoxiques, si les résultats pour ces composés sont probants, il serait intéressant d'obtenir les analogues dinucléaires en synthétisant le ligand bis-dipyridylamine, [1,1'-((NC₅H₄)₂NOC)₂-C₅H₄FeC₅H₄] (**L⁹**).



4 Conclusion

L'introduction de ligands de nature ferrocénique sur les complexes arène-ruthénium permet donc d'obtenir des complexes cytotoxiques. Néanmoins les différents résultats obtenus pour les trois séries de complexes testés mettent en évidence que de très légères variations au niveau des ligands coordonnés sur le ruthénium peuvent avoir des effets très importants, ainsi il est difficile de prévoir le design optimal pour ces complexes autrement que par un "screening" de composés. Nos observations montrent que pour le type de complexes présentés dans ce travail de recherche, la présence combinée d'un ligand ferrocénique, d'une pyridine comme groupe coordinant et d'une fonction ester est nécessaire pour observer un effet cytotoxique. La plus grande sensibilité des liens esters vis-à-vis de l'hydrolyse et des estérases permettant ainsi le relargage du motif arène-ruthénium dans le cytoplasme de la cellule pourrait être une explication aux meilleures cytotoxicités obtenues avec les complexes possédant une fonction ester. Cependant ces résultats ne permettent pas de confirmer l'hypothèse selon laquelle le motif biologiquement actif de ces complexes est le motif arène-ruthénium, en effet les espèces dinucléaires ne sont pas toujours deux fois plus actives que leurs analogues mononucléaires.

L'amélioration de la solubilité en milieu aqueux par introduction de ligands hydrophiles, tel que le pta (1,3,5-triaza-7-phosphatricyclo[3.3.1.1]décane) pourrait augmenter la cytotoxicité de ces composés, de même que des modifications du ligand arène combinées avec la coordination de ligands ferrocéniques pourrait être une voie à examiner.

Chapitre IV

Conclusion générale

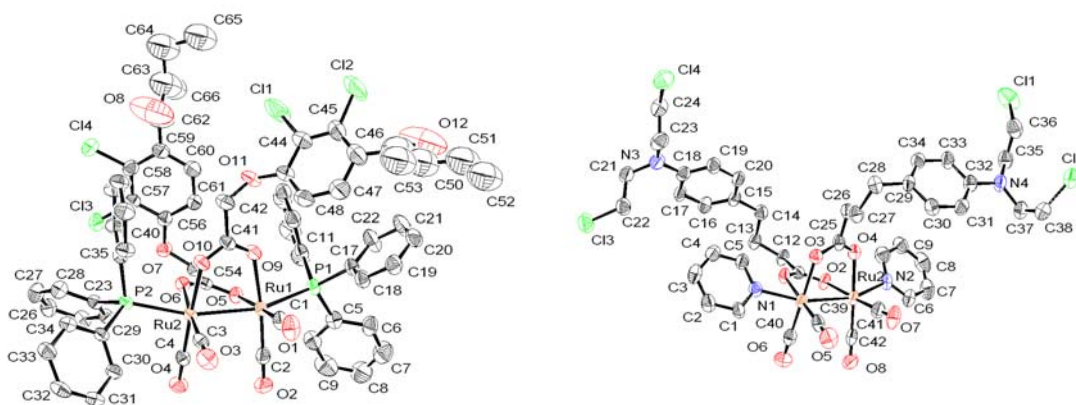
1 Résumé et perspectives

Ce travail de thèse s'inscrit dans le contexte de la chimie bio-organométallique et a pour but le développement de nouvelles applications biologiques pour les complexes di-ruthénium à ponts carboxylato et ligands carbonyles terminaux (complexes de type chevalet) ainsi que la conception et l'évaluation *in vitro* de nouveaux composés arène-ruthénium cytotoxiques.

Dans un premier temps, l'introduction de substituants dérivés du ferrocène sur les complexes de type chevalet a été étudiée, afin de combiner les propriétés du ferrocène et la stabilité structurale de ces complexes pour obtenir des composés fer/ruthénium potentiellement cytotoxiques. Les substituants ferrocéniques ont été introduits aussi bien en position axiale qu'en position équatoriale, par l'intermédiaire de l'acide ferrocène carboxylique, du ferrocénamide, mais aussi par de nouveaux ligands dérivés du ferrocène ($\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5$) (L^1) et ($\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4\text{C}_{12}\text{H}_{25}$) (L^2). Ainsi six complexes du type $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})\text{L}_2$ et $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{ONHCR})\text{L}_2$ ont été obtenus. Les analyses radiocristallographiques ont confirmé la présence de l'unité $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ caractéristique des complexes de type chevalet. Les propriétés électrochimiques de ces composés ont été étudiées, cependant leur cytotoxicité n'a pas pu être évaluée en raison de leur très faible solubilité.

Nous avons alors envisagé d'introduire des molécules biologiquement actives sur les complexes de type chevalet afin de leur conférer une activité biologique. Deux acides dont l'activité biologique est avérée ont été greffés sur l'unité $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$: l'acide éthacrynique (inhibiteur de la détoxification cellulaire) et le chlorambucil

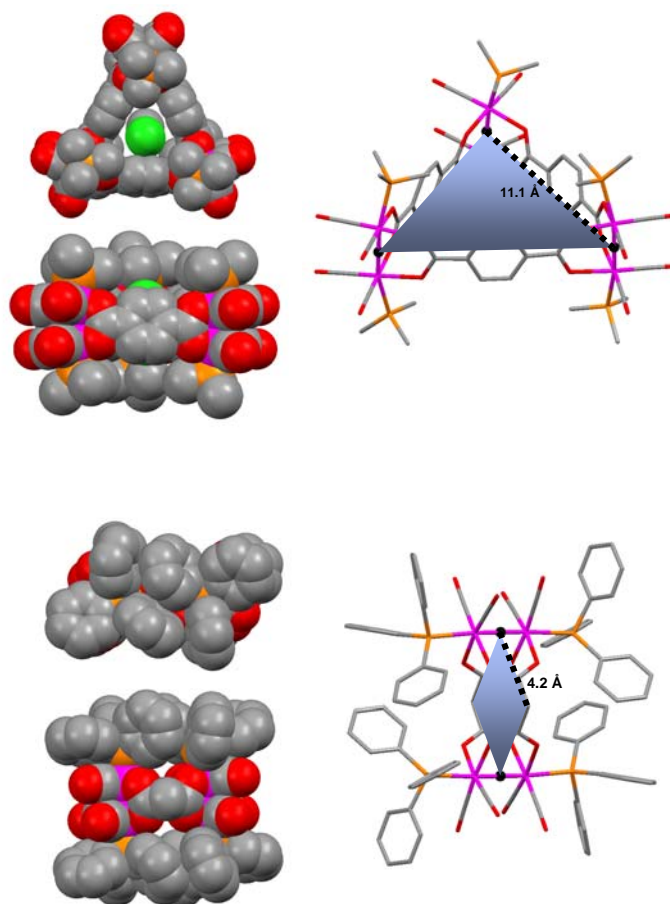
(agent alkylant). Les dérivés triphénylphosphines et pyridines de ces complexes chevalet ont été synthétisés, les analyses radiocristallographiques des composés $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{O}(\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2)\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{PPh}_3)_2$ (7) et $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_6(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl})_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2$ (10) ont confirmé les structures attendues pour ces deux types de complexes, où l'on retrouve l'unité $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ caractéristique. Les parties actives de l'acide éthacrynique (groupe méthylène) et du chlorambucil (groupes chloro-éthyl) sont orientées vers l'extérieur de la molécule et donc libres pour exercer leur fonction, ceci nous a laissé envisager de bons résultats au cours des tests biologiques.



Néanmoins les tests réalisés sur les lignées A2780 et A2780cisR (carcinome ovarien humain) ont montré clairement que ces quatre complexes n'avaient aucune activité cytotoxique. Ceci est d'autant plus surprenant que les valeurs IC_{50} pour l'acide éthacrynique et le chlorambucil envers ces deux lignées sont de 40-60 μM et 10 μM , respectivement. L'idée d'introduire des molécules actives sur les complexes de type chevalet a par la suite été abandonnée.

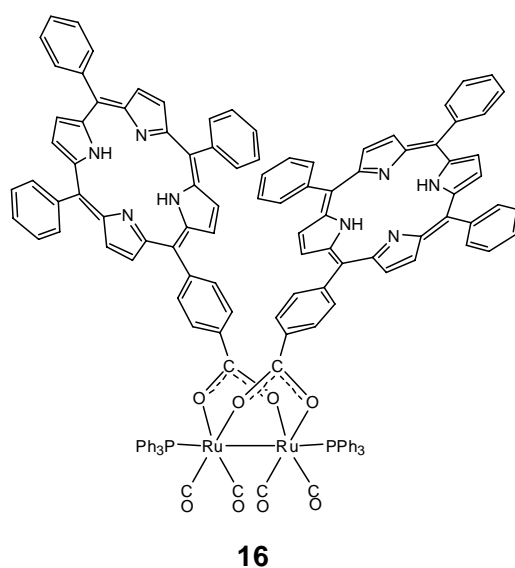
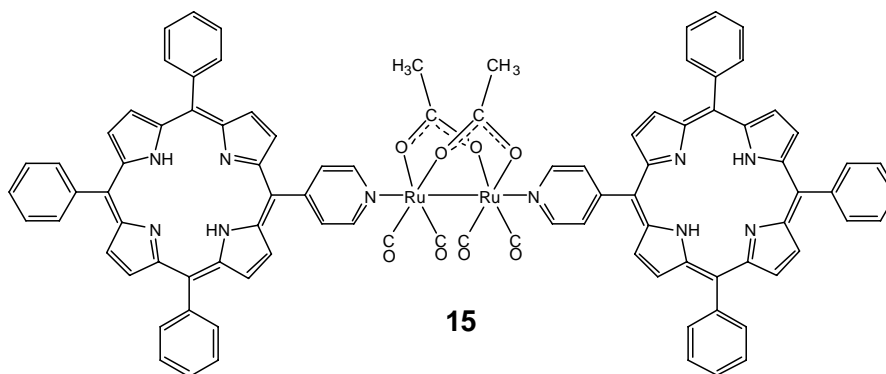
Les complexes de type chevalet sont obtenus au cours de la réaction d'acides monocarboxyliques sur le cluster $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, or la réaction de certains acides dicarboxyliques sur ce cluster peut donner lieu à la formation d'assemblages macromoléculaires. Certains assemblages organométalliques peuvent être utilisés pour remplir une fonction comme par exemple servir de récepteur d'anions. Nous avons tenté de synthétiser de telles macro-structures à partir des complexes de type chevalet dans le but d'accommoder des molécules d'inclusion dans les cavités ainsi

formées. Le triruthénium dodécacarbonyle réagit avec l'acide malonique pour donner les complexes tétranucléaires $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4\text{L}_2\}_2(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_2]$, tandis que la réaction analogue avec l'acide terephthalique conduit à la formation des complexes hexanucléaires $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4\text{L}_2\}_3(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{CO}_2)_3]$. Les analyses des structures aux rayons-X de $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{PMe}_3)_2\}_2(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_2]$ (**11**) et $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{PPh}_3)_2\}_3(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{CO}_2)_3]$ (**13**) ont révélé deux cages formées d'unités $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$, **11** est une boucle moléculaire constituée de deux unités chevalet, **13** est un triangle moléculaire constitué de trois unités chevalet. Des cavités sont présentes dans chacune de ces molécules, cependant en raison de leur très faible solubilité aucune molécule hôte n'a pût être introduite et mise en évidence dans ces métallos-cycles, mis à part l'inclusion d'une molécule de solvant (dichlorométhane) dans la cavité de **11**.



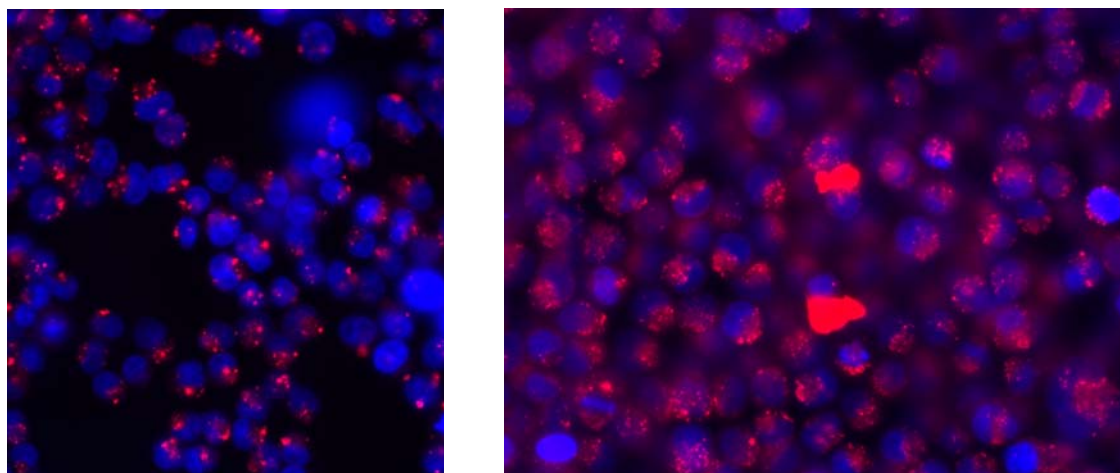
Vues des structures cristallines des complexes **11** (haut) et **13** (bas) et des cavités.

L'application la plus prometteuse pour les complexes di-ruthénium de type chevalet concerne leur utilisation en thérapie photodynamique. En effet, des complexes di-ruthénium tétracarboyles du type $[\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})_2\text{L}_2]$ ont été synthétisés avec des substituants dérivés de la porphyrine en position axiale ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{L} = \text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5$: **15**), sur le ligand carboxylato pontant ($\text{R} = \text{C}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_4$, $\text{L} = \text{PPh}_3$: **16**) ou sur les deux positions ($\text{R} = \text{C}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_4$, $\text{L} = \text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5$: **17**), un dérivé qui contient des unités porphyrines coordinant un atome de cuivre a été obtenu également ($\text{R} = \text{C}_{44}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{Cu}$, $\text{L} = \text{PPh}_3$: **18**). Les propriétés électrochimiques des complexes **15-18** ont été étudiées par voltammétrie cyclique et ont montré que la coordination des dérivés porphyriniques sur le ruthénium n'affecte que faiblement les propriétés rédox de la porphyrine.



Les complexes $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5)_2$ (**15**) et $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_4)_2(\text{PPh}_3)_2$ (**16**) les plus solubles de la série, ont été testés comme candidats potentiels pour la thérapie photodynamique sur différentes lignées cellulaires cancéreuses humaines : deux lignées de cellules de l'appareil génital féminin A2780 (carcinome ovarien humain) et HeLa (cancer de l'utérus), ainsi que deux autres lignées de cellules A549 (cancer du poumon) et Me300 (mélanomes).

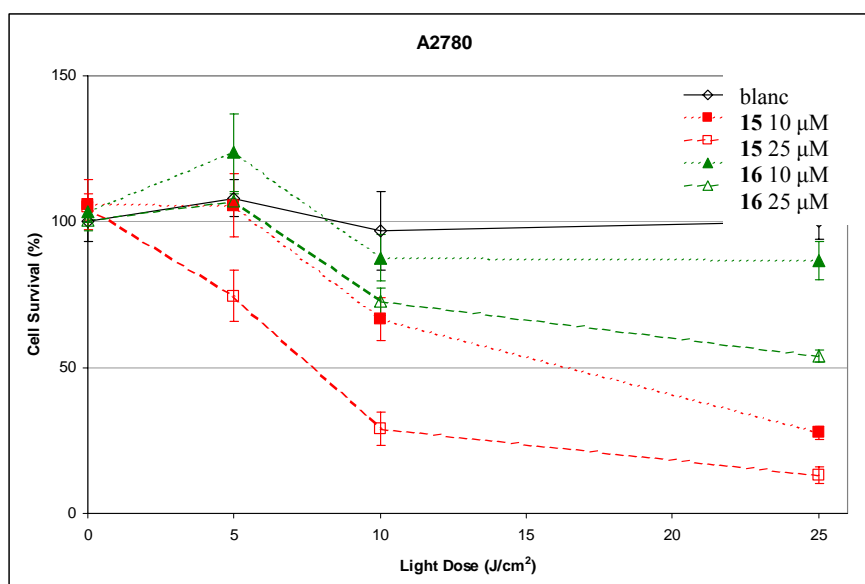
L'observation microscopique a mis en évidence la pénétration sélective du complexe **15** dans les cellules A2780 et HeLa, c'est-à-dire les deux lignées de l'appareil génital féminin. À l'inverse aucune présence du complexe **15** n'a été observée à l'intérieur des cellules A549 et Me300, que ce soit par microscopie ou dosage de fluorescence. La présence (faible) du complexe **16** a été mise en évidence par le dosage de fluorescence dans les cellules A2780 et HeLa uniquement.



Images de microscopie de fluorescence des cellules A2780 (gauche), HeLa (droite) après 24 heures d'exposition au complexe **15** (25 μM).

La pénétration sélective des complexes **15** et **16** dans les cellules de l'appareil génital féminin est très intéressante et pourrait s'avérer utile dans le cadre du traitement de ces types de cancer. Ces résultats préliminaires font l'objet actuellement de différentes investigations au sein du CHUV pour tenter de mettre en évidence les mécanismes impliqués dans cette sélectivité.

La cytotoxicité des complexes **15** et **16** a également été évaluée. À l'obscurité aucune cytotoxicité n'est observée sur les quatre lignées, en revanche après irradiation à 635 nm avec des doses croissantes de lumière de 0 à 25 J/cm², les complexes organométalliques porphyriniques **15** et **16** deviennent cytotoxiques uniquement vis-à-vis des cellules A2780. Pour cette lignée le complexe **15** irradié à 25 J/cm² présente une phototoxicité de 85% pour une concentration de 25 µM ; le complexe **16** est quant à lui beaucoup moins actif. L'activité des complexes **15** et **16** sur les autres cellules après irradiation est quasi-nulle.

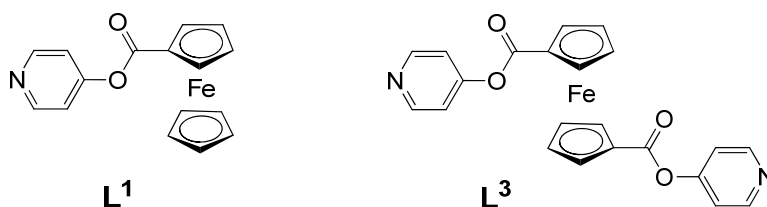


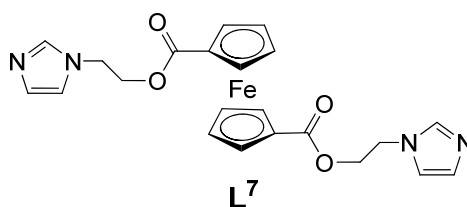
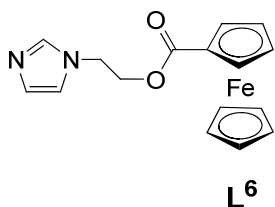
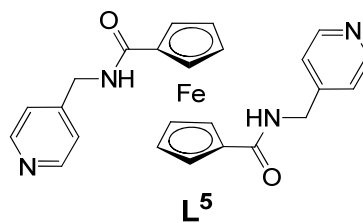
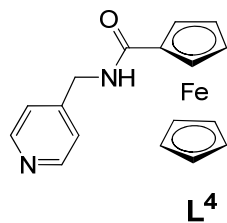
Courbe de la cytotoxicité en fonction de l'irradiation lumineuse pour les cellules A2780 exposées à différentes concentrations des complexes **15** et **16**.

Ces résultats montrent ainsi que les complexes de type chevalet peuvent servir de support pour l'introduction de dérivés de la porphyrine dans le but de concevoir des complexes organométalliques photo-cytotoxiques. L'intérêt de tels complexes est qu'ils allient les propriétés photodynamiques de la porphyrine aux propriétés cytotoxiques du ruthénium. Parmi les quatre complexes synthétisés, seuls les complexes **15** et **16** ont pu être évalués en raison de problèmes de solubilité, cependant il aurait été intéressant d'observer la réponse après irradiation du composé **18** qui possède quatre motifs porphyriniques. L'amélioration de la solubilité de ces composés et donc de leur activité pourrait être obtenue par l'introduction de ligands axiaux hydrophiles sur ces complexes, tel que le pta(1,3,5-triaza-7-

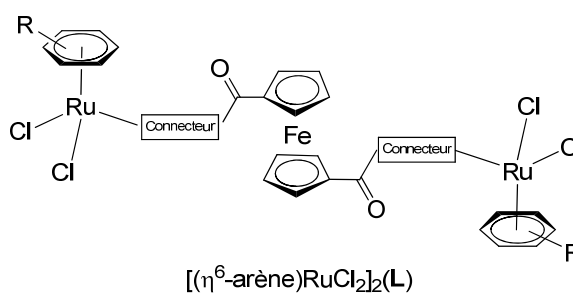
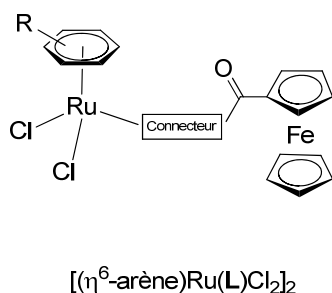
phosphatricyclo[3.3.1.1]décane). Le complexe **15**, sélectif des cellules A2780 et HeLa, présente une activité photo-cytotoxique intéressante après irradiation à 635 nm et une absence d'activité à l'obscurité, néanmoins une meilleure activité pourrait être observée avec une longueur d'onde d'irradiation de 650 nm, qui est la longueur d'onde optimale d'excitation des porphyrines. Afin de confirmer que ces complexes de type chevalet restent intacts à l'intérieur de la cellule et que leur activité est due à la combinaison ruthénium-porphyrine, il serait utile d'observer si le motif ruthénium et la porphyrine restent co-localisés dans la cellule (coloration possible du ruthénium par le dithiooxamide). Enfin la mise en évidence des mécanismes impliqués dans la sélectivité des complexes **15** et **16** fait actuellement l'objet de nouvelles investigations. L'efficacité de ces molécules pourrait également être modifiée en introduisant des chlorines (autres agents photosensibilisants utilisés en photo-cancérothérapie) sur le cœur $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ à la place des porphyrines. La construction de macro-assemblages porphyriniques à base de complexes de type chevalet est une voie qui sera étudiée prochainement, en effet la réaction de dérivés acides porphyrro-dicarboxyliques avec $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ devraient conduire à l'obtention d'assemblages porphyrro-ruthénés, susceptibles d'accueillir des molécules d'intérêt biologique qui pourraient être relarguées après irradiation.

La deuxième partie de ce travail de recherche traite de la conception et l'évaluation *in vitro* de nouveaux composés arène-ruthénium cytotoxiques basés sur l'association ferrocène/arène-ruthénium et l'observation de potentiels effets synergiques entre ces deux motifs. Ainsi plusieurs ligands ferrocéniques susceptibles de se coordonner sur le ruthénium par l'intermédiaire d'un groupe de type pyridine, imidazole ou bi-pyridine ont été synthétisés.





Les ligands monodentates (**L¹**, **L⁴**, **L⁶**) réagissent avec les complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2$ pour donner les complexes mononucléaires $[(\eta^6\text{-arène})\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}_2]_2$; la réaction analogue des ligands bidentates (**L³**, **L⁵**, **L⁷**) permet d'obtenir les complexes dinucléaires $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2(\text{L})$ correspondants.

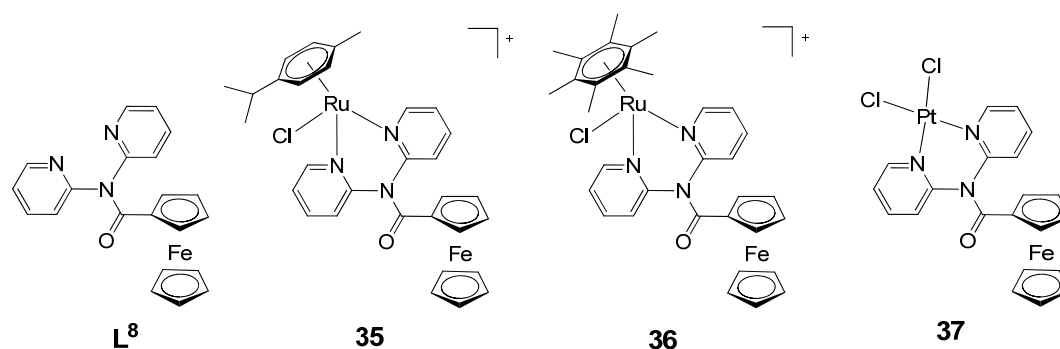


L'activité cytotoxique des différents complexes obtenus a été testée sur les cellules cancéreuses A2780 et A2780cisR. Les meilleures cytotoxicités ont été observées pour les complexes $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arène})(\text{L}^1)\text{Cl}_2]$ (**19-22**) et $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arène})\text{Cl}_2]_2(\text{L}^3)$ (**23-24**), l'activité de ces composés n'est pas directement reliée aux propriétés rédox, puisque elle décroît selon la séquence : benzène (**19**) > hexaméthylbenzène (**22**) > *p*-cymène (**21**) > toluène (**20**), cette séquence diffère de celle observée pour les complexes arène-ruthénium(II) apparentés. De façon intéressante, les complexes di-arène-ruthénium $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arène})\text{Cl}_2]_2(\text{L}^3)$ (**23-24**) sont environ deux fois plus actifs que leurs analogues mono-arène-ruthénium $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arène})(\text{L}^1)\text{Cl}_2]$ (**21-22**), respectivement, suggérant ainsi que la partie active de ces complexes repose sur le motif arène-ruthénium. De plus, ces complexes sont tout aussi efficaces envers les

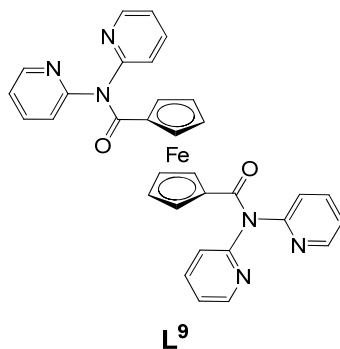
lignées cellulaires A2780 que A2780cisR (résistante au cisplatine), ce qui suggère donc que le mécanisme d'action de **19-24** est différent de celui du cisplatine.

Contrairement à la série $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arène})(\text{L}^1)\text{Cl}_2]$ (**19-22**) et $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arène})\text{Cl}_2]_2(\text{L}^3)$ (**23-24**), les complexes $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arène})(\text{L}^4)\text{Cl}_2]$ (**27-28**), $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arène})\text{Cl}_2]_2(\text{L}^5)$ (**29-30**) et $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arène})(\text{L}^6)\text{Cl}_2]$ (**31-32**), $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arène})\text{Cl}_2]_2(\text{L}^7)$ (**33-34**) montrent une faible activité cytotoxique sur la lignée A2780, les dérivés hexaméthylbenzène présentent les meilleures activités mais les valeurs IC_{50} demeurent relativement hautes. Si l'on compare les résultats de ces deux séries avec ceux des complexes à ligands pyridyl-ester-ferrocène (**19-24**), l'échange de la fonction ester par une fonction amide sur le ligand ferrocénique diminue considérablement l'activité cytotoxique, puisque les valeurs IC_{50} sont 20 fois plus élevées que précédemment ; l'introduction du groupe imidazole comme motif de coordination sur le ruthénium n'apporte aucun bénéfice à la cytotoxicité, néanmoins les valeurs IC_{50} obtenues pour **31-34** ($103 < \text{IC}_{50} < 230 \mu\text{M}$) sont intermédiaires entre celle des complexes **27-30** ($341 < \text{IC}_{50} < 390 \mu\text{M}$) et celle des complexes **19-24** ($14.8 < \text{IC}_{50} < 57 \mu\text{M}$). En accord avec les résultats obtenus par Sadler et contrairement à la première série de complexes, les composés di-arène-ruthénium **29-30** et **33-34** ne sont pas deux fois plus actifs que leurs analogues mono-arène-ruthénium. Ces résultats nous font émettre l'hypothèse de l'implication du ferrocène dans le transport du motif arène-ruthénium, en ce sens la présence d'une fonction ester serait indispensable pour obtenir un effet cytotoxique car elle est susceptible de se rompre aisément dans la cellule et de libérer le motif actif ; la résistance de la fonction amide empêcherait cette libération.

Nous avons ensuite introduit un motif chélatant sur le ligand ferrocénique pour obtenir des composés chargés, en effet un grand nombre de drogues inorganiques est utilisé sous forme de sels et présente ainsi une meilleure solubilité. Ainsi le ligand **L**⁸ réagit avec les complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2$ pour donner les composés mononucléaires $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}(\text{L}^8)]^+$ (**35-36**) isolés sous forme de sels d'hexafluorophosphate et de tétrafluoroborate, respectivement ; la réaction analogue de **L**⁸ avec le tétrachloroplatinate de potassium conduit à la formation du complexe platiné $[\text{PtCl}_2((\text{NC}_5\text{H}_4)_2\text{NOC}-\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]$ (**37**).



L'activité cytotoxique de ces composés sera prochainement évaluée sur la lignée cellulaire A2780. L'obtention de résultats positifs pourrait nous amener à synthétiser les composés dinucléaires analogues par réaction des complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2$ et K_2PtCl_4 avec le ligand bidentate (1,1'-((NC₅H₄)₂)₂NOC-C₅H₄FeC₅H₅) (**L⁹**).



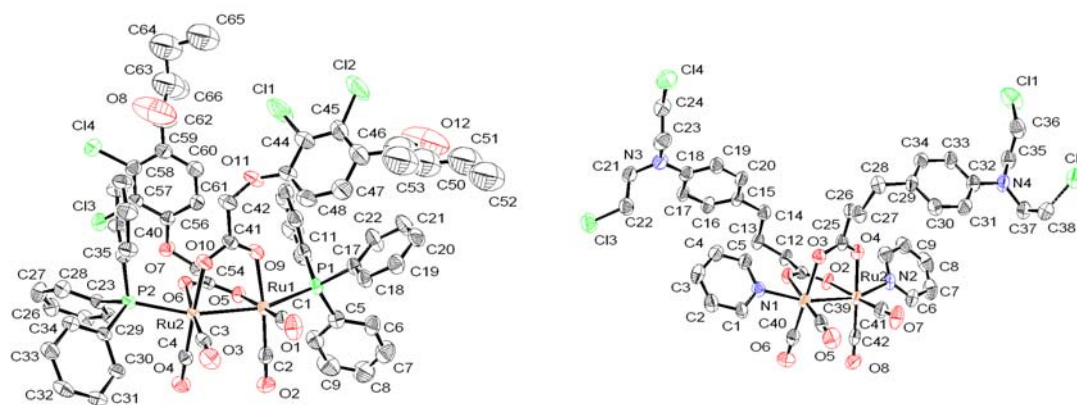
2 Summary and perspectives

This thesis deals with bio-organometallic chemistry in order to develop new biological applications for diruthenium complexes containing carboxylato bridges as well as carbonyl terminal ligands (sawhorse-type complexes) and to design and evaluate *in vitro* new cytotoxic arene-ruthenium complexes.

First, in order to combine ferrocene properties with structural stability of the $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ core, the introduction of ferrocene-derived substituents on sawhorse-type complexes has been investigated, in order to achieve potentially cytotoxic iron/ruthenium compounds. The ferrocene-derived substituents have been introduced into both, axial and equatorial positions, by ferrocene carboxylic acid, ferrocenamide

and by new ligands such $(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)$ (L^1) and $(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4\text{C}_{12}\text{H}_{25})$ (L^2). Thus, six complexes of the type $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CR})\text{L}_2$ and $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{ONHCR})\text{L}_2$ have been obtained, the X-ray structure analyses confirming the presence of the $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ sawhorse unit. Although the electrochemical behaviour has been studied, the cytotoxicity was not examined because of the very poor solubility of these compounds.

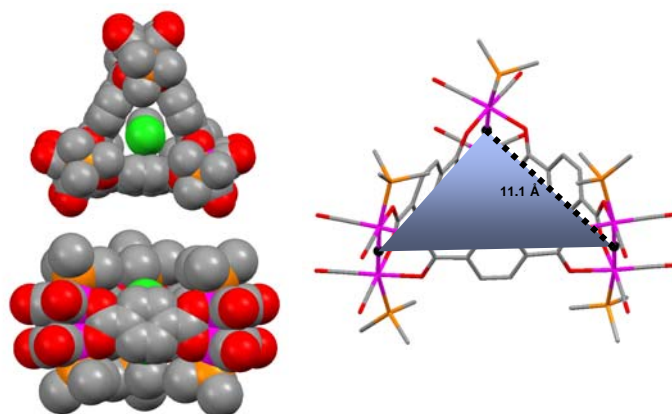
In order to confer anti-cancer activity to the sawhorse-type complexes, we considered the introduction of biologically active molecules on these complexes. We tried to insert on the sawhorse unit, two acids of which biological activity is well-known: ethacrynic acid (cellular detoxification inhibitor) and chlorambucil (alkylating agent). For both acids, triphenylphosphine and pyridine derivatives have been synthesized, the X-ray structure analyses of compounds $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{O}(\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2)\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{PPh}_3)_2$ (**7**) and $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_6(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl})_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2$ (**10**) confirmed the expected structures with the characteristic $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ sawhorse unit. The active part of ethacrynic acid (methylene group) or chlorambucil (chloro-ethyl groups) being oriented outwards. This means that they are able to play their role, so we expected good results for the biological evaluation.

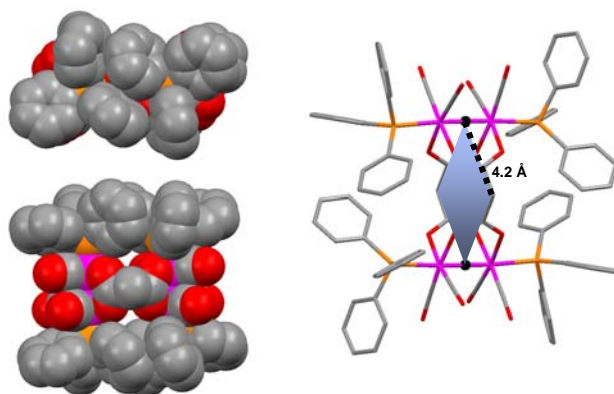


The cytotoxic tests have been realized on two cancer cell lines A2780 and A2780cisR (human ovarian carcinoma) to evaluate the ability of compounds **7-10** to inhibit cell growing. According to the results, these four compounds have no activity

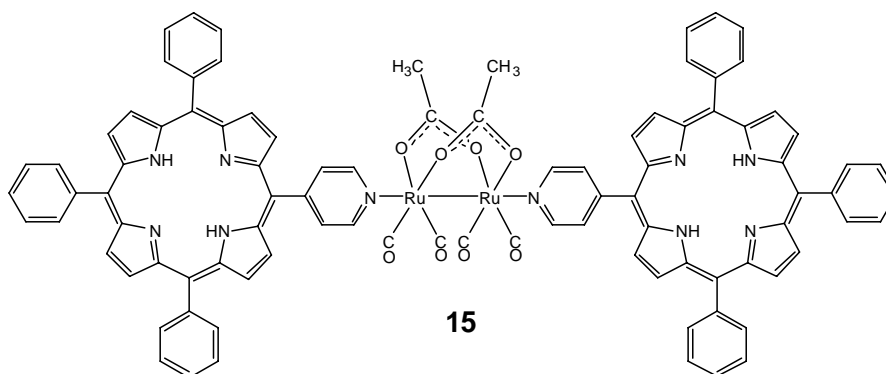
on these cancer cell lines. This is surprising, given the IC_{50} values for free ethacrynic acid and chlorambucil are 40-60 μM and 10 μM , respectively. After this disappointing result, this part of the project was given up.

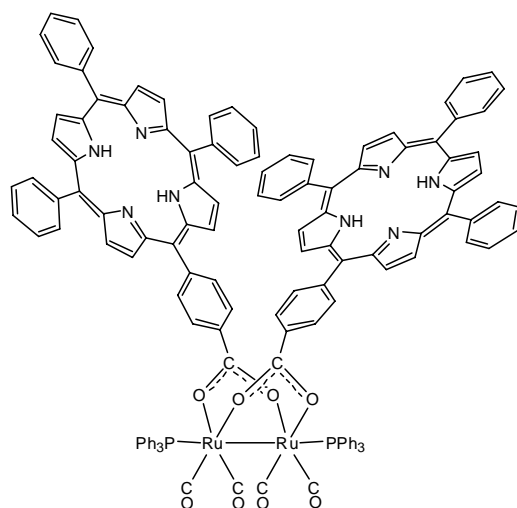
Sawhorse-type di-ruthenium complexes result from the reaction of monocarboxylic acids with $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, whereas the reaction of dicarboxylic acids with $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ leads to the formation of macromolecular assemblies. Some organometallic assemblies, in addition to structural aspects, can have been used to have a function for example being a receptor for anions. That is why we tried to synthesize such nano-cages based on the sawhorse units, with the aim to accommodate molecules into the cavities of the metallo-cycles. Only malonic acid and terephthalic acid give rise to well-characterized sawhorse-type cage complexes. Dodecacarbonyltriruthenium reacts with malonic acid to give the tetranuclear complexes $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4\text{L}_2\}_2(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_2]$, while the analogous reaction with terephthalic acid gives the hexanuclear complexes $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4\text{L}_2\}_3(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{CO}_2)_3]$. The single-crystal X-ray structure analyses for $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{PMe}_3)_2\}_2(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_2]$ (**11**) and $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{PPh}_3)_2\}_3(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{CO}_2)_3]$ (**13**) reveal both cages to consist of $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ sawhorse units, **11** being a molecular loop, while **13** is a molecular triangle. However, because of the poor solubility of such metallo-cycles, any host molecule was observed into the cavities, except the inclusion of solvent molecule (dichloromethane) into the cavity of **11**.





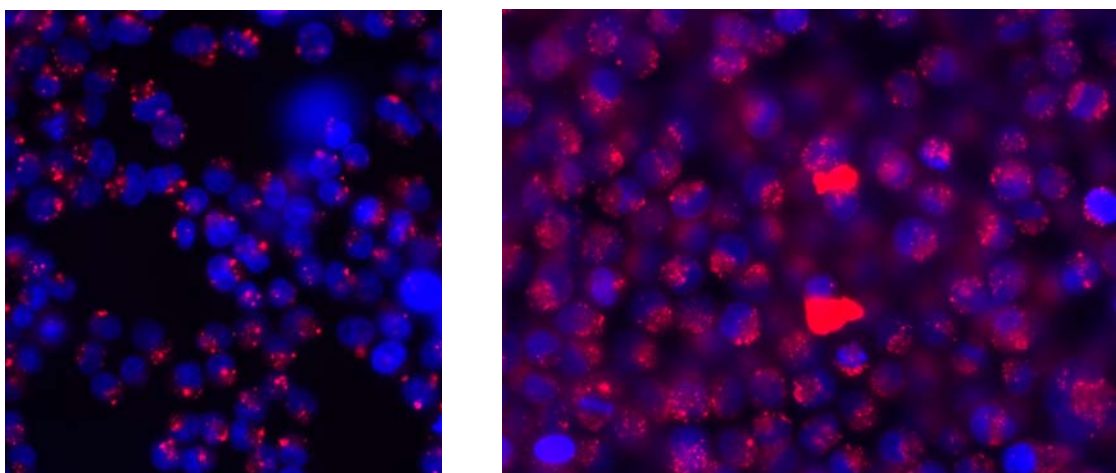
The most promising application for sawhorse-type complexes is the introduction of these compounds in photodynamic therapy. Diruthenium tetracarbonyl complexes of the type $[\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\mu_2\text{-}\eta^2\text{-O}_2\text{CR})_2\text{L}_2]$ containing a Ru–Ru backbone with four equatorial carbonyl ligands, two carboxylato bridges and two axial two-electron ligands in a sawhorse-like geometry have been synthesized with porphyrin-derived substituents either in the axial ligands ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{L} = \text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5$: **15**) or in the bridging carboxylato ligands ($\text{R} = \text{C}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_4$, $\text{L} = \text{PPh}_3$: **16**) or in both positions ($\text{R} = \text{C}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_4$, $\text{L} = \text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{N}_5$: **17**). Moreover, a derivative containing copper-complexed porphyrin units has been synthesized as well ($\text{R} = \text{C}_{44}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{Cu}$, $\text{L} = \text{PPh}_3$: **18**). The redox behaviour of **15-18** has been studied by cyclic voltammetry and showed the redox properties of the porphyrin derivatives to be very slightly affected by the coordination on the ruthenium atom.



**16**

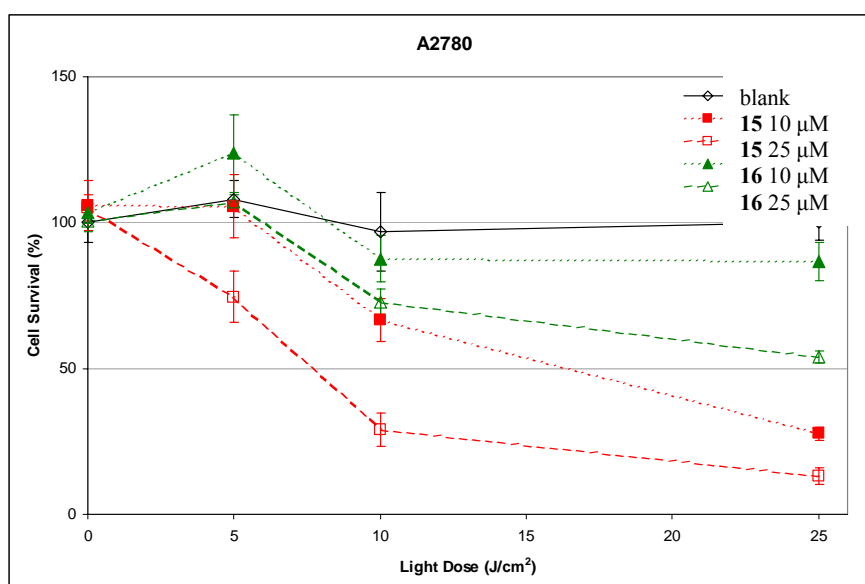
The complexes **15** and **16** (the most soluble compounds of the series) have been tested as potential candidates for photodynamic therapy on various human cancer cell lines: two lines of cells from the female genital apparatus A2780 (ovarian carcinoma) and HeLa (cervical cancer); two lines from other tissues A549 (lung cancer) and Me300 (melanoma).

Fluorescence microscopy of these four cell lines exposed to **15** reveals that **15** enters only into A2780 and HeLa cells, while no traces of **15** have been detected in A549 or Me300 cells. Complex **16** also penetrates (weakly) only into A2780 and HeLa cells as demonstrated by fluorescence dosage. The selective entering of complexes **15** and **16** into the cells from the female genital apparatus is interesting and could be useful for the treatment of such cancers. Currently other investigations are in progress at the CHUV to bring out the involved mechanisms of this selectivity (specific receptors, transduction pathway).



Fluorescence microscopy experiments on A2780 (left), HeLa (right) cells after 24 hours exposure to complex **15** (25 μM).

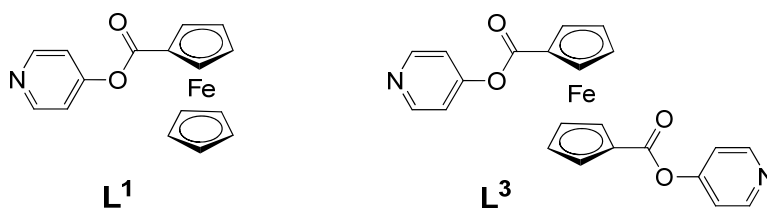
For complexes **15** and **16** no cytotoxicity has been observed in the dark, on the other hand after 635 nm irradiation with increasing light doses (0 to 25 J/cm^2), the compounds **15** and **16** exhibited cytotoxicity on A2780 cells only. Complex **15** irradiated with 25 J/cm^2 leads to 85% of phototoxicity for a concentration of 25 μM , complex **16** is much less active. The activity of these complexes on A549 cells is almost insignificant after irradiation.

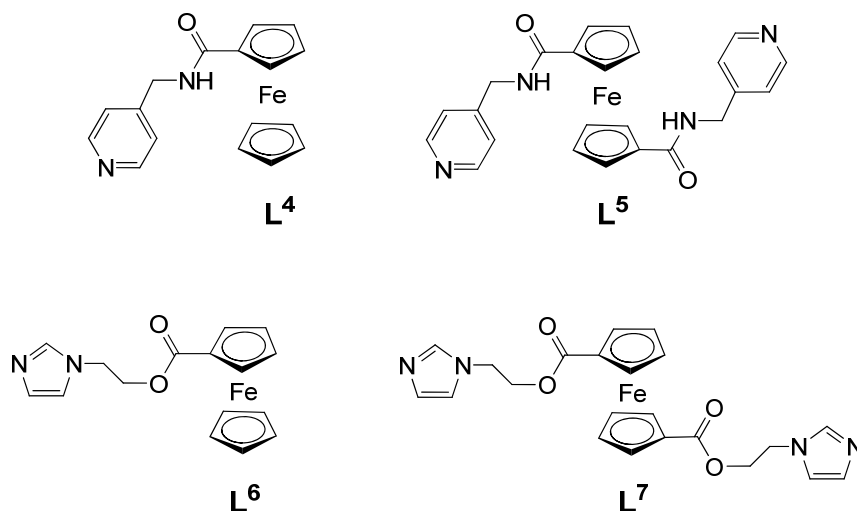


Cytotoxicity-light irradiation curves on A2780 cells for complexes **15** and **16** (various concentrations).

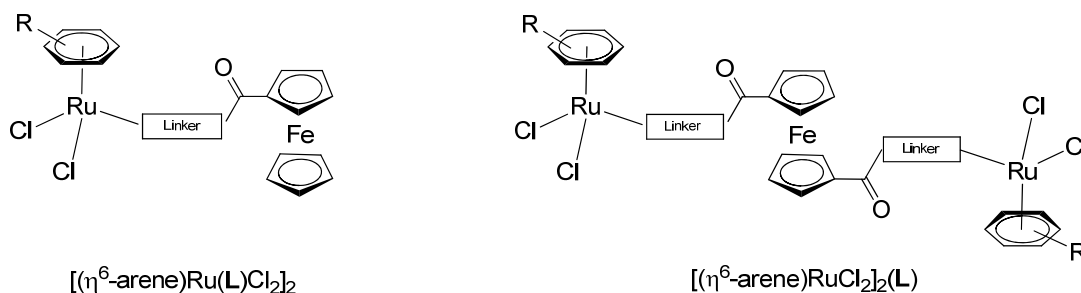
In conclusion, sawhorse-type complexes can be used to design phototoxic organometallic compounds introducing porphyrin-derived substituents. The relevance of such complexes is the association of photodynamic properties from the porphyrin with the cytotoxic properties of ruthenium. Among the four synthesized complexes, only the complexes **15** and **16** have been tested because of solubility difficulties, though it would be interesting to observe the cytotoxic activity after irradiation of complex **18** bearing four porphyrin-derived substituents. The introduction of hydrophilic axial ligands on these compounds, such as pta: 1,3,5-triaza-7-phosphatricyclo[3.3.1.1]decane, could increase the solubility and so the activity of these compounds. The activity of complex **15** has been evaluated with a 635 nm irradiation however the optimal wavelength for the porphyrin derivatives is 650 nm. In order to confirm that such complexes remain intact once into the cells and thus the activity is due to the combination ruthenium/porphyrin, it would be useful to control the colocalization of the ruthenium part and the porphyrin substituents into the cell (ruthenium staining with dithiooxamide). The efficiency of these compounds could be modified by using chlorines (others photosensitizer agents) on the $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ unit instead of porphyrines. The synthesis of porphyrin-derived macro-assemblies based on sawhorse units is a way that could be studied soon, indeed the reaction between $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ and a porphyrin-derived dicarboxylic acid could lead to the porphyrin-ruthenium assemblies suitable for accommodate biological relevant molecules and release them.

The second part of this research work deals with the conception and the *in vitro* evaluation of new cytotoxic arene-ruthenium complexes based on the association ferrocene/ruthenium and the potential synergic effects observed. Thus, many ferrocene-derived ligands have been synthesized, which are suitable for coordination on the ruthenium atom through a pyridyl, imidazolyl or bis-pyridyl group.





Monodentates ligands (L^1 , L^4 , L^6) react with arene-ruthenium complexes $[(\eta^6\text{-arene})\text{RuCl}_2]_2$ to give mononuclear complexes $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(L)\text{Cl}_2]$; the analogous reaction of bidentates ligands (L^3 , L^5 , L^7) with $[(\eta^6\text{-arene})\text{RuCl}_2]_2$ lead to the dinuclear complexes $[(\eta^6\text{-arene})\text{RuCl}_2]_2(L)$.

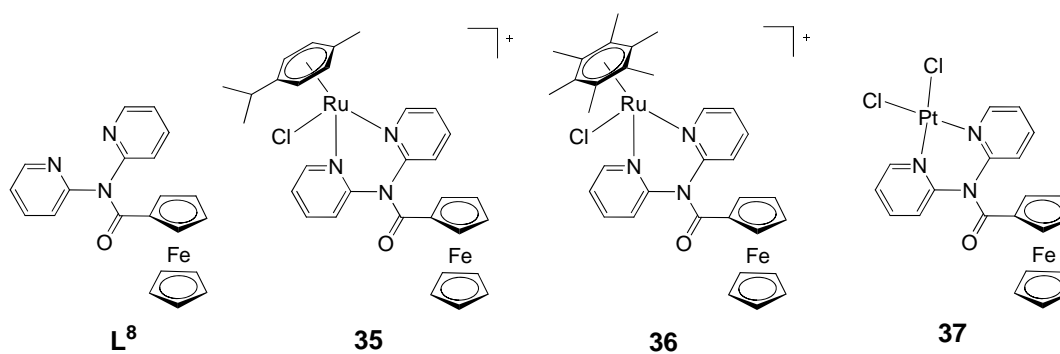


The different complexes obtained have been tested to evaluate their ability to inhibit cellular growing on cell lines A2780 and A2780cisR. The best cytotoxicities have been observed for complexes $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(L^1)\text{Cl}_2]$ (**19-22**) and $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})\text{Cl}_2]_2(L^3)$ (**23-24**), the activity is not correlated to redox properties since it decreases with the sequence: benzene (**19**) > hexamethylbenzene (**22**) > *p*-cymene (**21**) > toluene (**20**), it differs to the observations for related ruthenium(II)-arene complexes of formula $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{Cl}_2(\text{pta})]$ in which the toluene derivative is the most cytotoxic. Interestingly, diruthenium arene complexes **23** and **24** were approximately twice as active as their monoruthenium analogues **21** and **22**, respectively, suggesting that the active part of these complexes is due to the ruthenium-arene motif. Significantly, the complexes were equally potent toward both

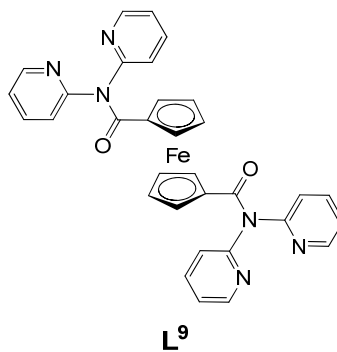
the A2780 and cisplatin-resistant A2780cisR human ovarian carcinoma cell lines suggesting that the mechanism of action of **19-24** is different from that of cisplatin.

In contrast to the series **19-24**, the complexes $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\text{L}^4)\text{Cl}_2]$ (**27-28**), $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})\text{Cl}_2]_2(\text{L}^5)$ (**29-30**) and $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\text{L}^6)\text{Cl}_2]$ (**31-32**), $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})\text{Cl}_2]_2(\text{L}^7)$ (**33-34**), show only a very weak activity on A2780 cells, the hexamethylbenzene derivatives being the most active complexes. Given the results for complexes with pyridyl-ester ferrocene ligands (**19-24**) the exchange of the ester function by an amide on the ferrocene ligand decreases considerably the cytotoxic activity, since the IC_{50} values are 20 times higher; the introduction of the imidazole group as a coordination group does not increase the cytotoxicity, however the IC_{50} values for **31-34** ($103 < \text{IC}_{50} < 230 \mu\text{M}$) are intermediary between those for complexes **27-30** ($341 < \text{IC}_{50} < 390 \mu\text{M}$) and complexes **19-24** ($14.8 < \text{IC}_{50} < 57 \mu\text{M}$), which seems to confirm the necessity of the ester function. In accordance with similar observations by Sadler¹³⁸ the diruthenium arene complexes **29-30** and **33-34** are not twice as active as their monoruthenium analogues. The hypothesis of the ferrocene unit being involved in the transport of the arene-ruthenium part might be formulated, in this way the presence of an ester function (easy to break) would be indispensable to release the ruthenium part and to achieve cytotoxic effect; the resistance of the amido link would avoid such release.

We introduced then a chelating group on the ferrocene-derived ligand to obtain charged compounds in order to achieve better solubility. Thus, the ligand **L**⁸ react with $[(\eta^6\text{-arene})\text{RuCl}_2]_2$ complexes to give the mononuclear complexes $[(\eta^6\text{-arene})\text{RuCl}(\text{L}^8)]^+$ (**35-36**), isolated as hexafluorophosphate or tetrafluoroborate salts, respectively; the analogous reaction between **L**⁸ and potassium tetrachloroplatinate leads to the platinum complex $[\text{PtCl}_2((\text{NC}_5\text{H}_4)_2\text{NOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]$ (**37**).



The cytotoxic activity of these four compounds will be studied soon on A2780 cells, if the results are good the corresponding dinuclear complexes would be synthesized by reaction of the bidentate ligand (1,1'-((NC₅H₄)₂)₂NOC-C₅H₄FeC₅H₅) (**L⁹**) with [(η⁶-arene)RuCl₂]₂ complexes as well as with K₂PtCl₄.



Chapitre V

Partie expérimentale

1 Remarques générales

1.1 Solvants et gaz

Toutes les synthèses, sauf indication contraire, ont été effectuées sous atmosphère inerte d'azote selon les techniques de Schlenk. Les solvants employés pour les synthèses ont été distillés et séchés selon les méthodes classiques de la littérature 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 température ambiante avec des solvants au grade puriss. Les gaz, fournis par la société Carbagas, ont été utilisés directement à partir des cylindres sans purification préalable.

1.2 Produits de départ

Les complexes $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}_2]_2$,⁵⁵⁻⁵⁶ $[(\eta^6\text{-}i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2$,⁵⁸ $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2$,⁵⁸ $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2$,⁵⁸ ainsi que le cluster $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ ⁴ ont été préparés conformément aux méthodes décrites dans la littérature. Les produits de départ commerciaux proviennent des sociétés Sigma-Aldrich, Fluka, Acros, Porphyrin Systems et Johnson-Matthey et ont été utilisés sans purification préalable.

1.3 Analyses physico-chimiques

1.3.1 Spectroscopie RMN

Les spectres RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P ont été mesurés à l'aide des spectromètres Varian Gemini 200 BB et Bruker AMX-400 et exploités avec WIN-NMR et 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.

1.3.2 Spectroscopie IR

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).

1.3.3 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).

1.3.4 Spectrométrie de masse

Les spectres de masse ont été réalisés par le Service Analytique Facultaire de l'Université de Neuchâtel, par l'équipe du Professeur Titus Jenny de l'Université de Fribourg (Suisse) et par l'équipe du Professeur Kentaro Yamaguchi à l'Université de Tokushima Bunri (Japon).

2 Synthèses

2.1 Préparation des complexes 1-5 et des ligands L¹ et L²

Ligand L¹ :

Dans un tube de Schlenk, une solution contenant l'acide ferrocène carboxylique (500 mg, 2.17 mmol), la *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (688 mg, 3.34 mmol), la 4-diméthylaminopyridine (204 mg, 1.67 mmol), la 4-pyrrolidinopyridine (124 mg, 0.83 mmol) et la 4-hydroxypyridine (159 mg, 1.67 mmol) est préparée dans le dichlorométhane anhydre (30 mL). La solution est agitée sous atmosphère inerte à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 36 heures. La solution rouge obtenue est lentement filtrée plusieurs fois sur célite pour éliminer la dicyclohexylurée formée. Le produit L¹ est obtenu sous forme de poudre orange par chromatographie sur gel de silice (éluant: hexane/acétone 10:1).

(NC₅H₄O₂CC₅H₄FeC₅H₅) (L¹). Rdt: 52%, 265 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.66 (d, 2H, NC₅H₄, J = 5 Hz), 7.21 (d, 2H, NC₅H₄, J = 5 Hz), 4.96 (t, 2H, CH_{Fc}, J = 2 Hz), 4.55 (t, 2H, CH_{Fc}, J = 2 Hz), 4.30 (s, 5H, CH_{Fc}). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 169.34 (COO), 157.87 (NC₅H₄), 151.56 (NC₅H₄), 117.12 (NC₅H₄), 72.53 (CH_{Fc}), 70.85 (CH_{Fc}), 70.19 (CH_{Fc}), 69.15 (CH_{Fc}). IR (CaF₂, THF): ν_(OCO) 1742 cm⁻¹. ESI-MS: *m/z* = 308 [M+H]⁺. Anal. Calc. pour C₁₆H₁₃FeNO₂ (307.12) C, 62.57; H, 4.27; N, 4.56. Trouvé: C, 62.52; H, 4.56; N, 4.36%.

Ligand L² :

Le 1-carbométhoxy-1'-dodécylferrocène a été synthétisé conformément à son analogue tétradécyl connu.¹⁴³ Une solution de 1-carbométhoxy-1'-dodécylferrocène (450 mg, 1.1 mmol) et de potasse (367 mg, 6.6 mmol) dans l'éthanol (25 mL) est agitée à reflux pendant quatre heures. La solution est ensuite ramenée à température ambiante puis versée sur de l'eau glacée et ramenée à pH acide par ajout d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité obtenu est récupéré par filtration et lavé à l'eau.

La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) permet d'obtenir le 1-carboxy-1'-dodécylferrocène sous forme de poudre rouge. Rdt 79%, 357 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 4.80 (s, 2H, CH_{Fc}), 4.43 (s, 2H, CH_{Fc}), 4.15 (s, 4H, CH_{Fc}), 2.30 (t, 2H, CH_2 , $J = 7$ Hz), 1.28 (m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$), 0.90 (t, 3H, CH_3 , $J = 6$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 179.0 (COO), 91.7 (CH_{Fc}), 72.9 (CH_{Fc}), 69.7, 70.4, 70.6, 71.5, (CH_{Fc}), 23.1, 28.7, 29.8, 29.9, 30.08, 30.1, 30.12, 31.5, 32.4 (CH_2), 14.6 (CH_3). IR (CaF_2 , CHCl_3): $\nu_{(\text{CO})}$ 1674, $\nu_{(\text{CC})}$ 1478, $\nu_{(\text{CO})}$ 1274 cm^{-1} . ESI-MS: $m/z = 817.3$ [$2\text{M-H}+\text{Na}$] $^+$, 794.9 [2M-H] $^+$, 397 [M-H] $^+$. Dans un tube de Schlenk, une solution contenant le 1-carboxy-1'-dodécylferrocène, (577 mg, 1.45 mmol), la N,N' -dicyclohexylcarbodiimide (460 mg, 2.23 mmol), la 4-diméthylaminopyridine (136 mg, 1.12 mmol), la 4-pyrrolidinopyridine (83 mg, 0.56 mmol) et la 4-hydroxypyridine (212 mg, 2.23 mmol) est préparée dans le dichlorométhane anhydre (30 mL). La solution est agitée sous atmosphère inerte à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 48 heures. La solution rouge obtenue est lentement filtrée plusieurs fois sur célite pour éliminer la dicyclohexylurée formée. Le produit L^2 est obtenu sous forme de poudre orange par chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane).

($\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4\text{C}_{12}\text{H}_{25}$) (L^2). Rdt: 64%, 442 mg. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 8.58 (d, 2H, NC_5H_4 , $J = 5$ Hz), 7.37 (d, 2H, NC_5H_4 , $J = 5$ Hz), 4.85 (s, 2H, CH_{Fc}), 4.56 (s, 2H, CH_{Fc}), 4.20 (s, 4H, CH_{Fc}), 2.30 (t, 2H, CH_2 , $J = 7.6$ Hz), 1.47 (m, 2H, CH_2), 1.25 (m, 18H, $(\text{CH}_2)_9$), 0.88 (m, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): 170.56 (COO), 159.98 (NC_5H_4), 151.93 (NC_5H_4), 118.75 (NC_5H_4), 92.77 (CH_{Fc}), 74.28, 72.29, 71.25, 70.39 (CH_{Fc}), 49.21, 33.07, 32.13, 30.75, 30.68, 30.53, 30.50, 30.47, 29.69, 23.74 (CH_2), 14.46 (CH_3). ESI-MS: $m/z = 477.0$ [$\text{M}+2\text{H}$] $^+$, 476.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Anal. Calc. pour $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FeNO}_2$ (475.44) C, 70.73, H, 7.84, N, 2.95. Trouvé: C, 70.82, H, 7.83, N, 2.84%.

Complexes 1-5:

Une solution de triruthénium dodécarbonyle, $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, (100 mg, 0.16 mmol) et d'acide carboxylique correspondant (0.47 mmol) (108 mg d'acide ferrocène carboxylique pour **1-4**, 57 mg d'acide benzoïque pour **5**), dans le tétrahydrofurane anhydre (25 mL) est chauffée à 120° C dans un tube de Schlenk à pression durant 18

heures. Le milieu est dégazé plusieurs fois en début de réaction. Le solvant est ensuite évaporé pour donner un résidu orange-brun qui est dissout à nouveau dans le tétrahydrofurane, puis le ligand approprié L est ajouté (0.47 mmol, 3 éq.). La solution est agitée à température ambiante pendant deux heures, puis évaporée. Le produit est isolé à partir du résidu par cristallisation dans un mélange tétrahydrofurane/hexane, puis chromatographié sur gel de silice par élution au dichlorométhane pour donner une poudre jaune-orangée.

$\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2(\text{NC}_5\text{H}_5)_2$ (1). Rdt: 56%, 122 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.92 (m, 2H, NC_5H_5), 7.94 (m, 1H, NC_5H_5), 7.54 (m, 2H, NC_5H_5), 4.60 (t, 2H, CH_{Fc}), 4.20 (t, 2H, CH_{Fc}), 4.08 (s, 5H, CH_{Fc}). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 197.32 (CO), 184.0 (COO), 152.40 (NC_5H_5), 137.75 (NC_5H_5), 125.10 (NC_5H_5), 75.84, 70.62, 70.55, 69.96 (CH_{Fc}). IR (CaF_2 , THF): $\nu_{(\text{CO})}$ 2021 vs, 1969 m, 1938 vs, $\nu_{(\text{OCO})}$ 1559 s cm^{-1} . ESI-MS: m/z = 904 [$\text{M}-\text{CO}+\text{H}$] $^+$, 825 [$\text{M}-\text{CO}-(\text{NC}_5\text{H}_5)+\text{H}$] $^+$, 773 [$\text{M}-2(\text{NC}_5\text{H}_5)+\text{H}$] $^+$. Anal. Calc. pour $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{Fe}_2\text{N}_2\text{O}_8\text{Ru}_2$ (930.45), C, 46.47; H, 3.03; N, 3.01. Trouvé: C, 46.87; H, 3.27; N, 2.91%.

$\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2(\text{PPh}_3)_2$ (2). Rdt: 65%, 133 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.76-7.72 (m, 12H, CH_{aro}), 7.50-7.48 (m, 18H, CH_{aro}), 4.14 (t, 4H, CH_{Fc}), 4.08 (t, 4H, CH_{Fc}), 3.94 (s, 10H, CH_{Fc}). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 206.08 (CO), 186.2 (COO), 134.25-128.83 (CH_{aro}), 75.88, 70.74, 70.60, 69.90 (CH_{Fc}). RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ = 14.70. IR (CaF_2 , THF): $\nu_{(\text{CO})}$ 2022 vs, 1977 m, 1951 vs, $\nu_{(\text{OCO})}$ 1552 s cm^{-1} . ESI-MS: m/z = 1333 [$\text{M}+2\text{H}_2\text{O}$] $^+$, 1315 [$\text{M}+\text{H}_2\text{O}$] $^+$. Anal. Calc. pour $\text{C}_{62}\text{H}_{48}\text{Fe}_2\text{O}_8\text{P}_2\text{Ru}_2$ (1296.84), C, 57.42; H, 3.99. Trouvé: C, 57.23; H, 3.99%.

$\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2$ (3). Rdt: 82%, 177 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.95 (d, 4H, NC_5H_4), 7.48 (d, 4H, NC_5H_4), 5.05 (t, 4H, CH_{Fc}), 4.63 (m, 8H, CH_{Fc}), 4.38 (s, 10H, CH_{Fc}), 4.22 (m, 4H, CH_{Fc}), 4.12 (s, 10H, CH_{Fc}). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 205.00 (CO), 184.11 (COO), 169.50 (COO), 159.16 (NC_5H_4), 153.89 (NC_5H_4), 118.15 (NC_5H_4), 87.8, 75.5, 73.12, 71.24, 70.60, 70.01 (CH_{Fc}). IR (CaF_2 , THF): $\nu_{(\text{CO})}$ 2021 vs, 1969 m, 1939 vs, $\nu_{(\text{OCO})}$ 1560 s cm^{-1} . ESI-MS: m/z = 1389 [$\text{M}+2\text{H}$] $^+$, 1360 [$\text{M}-\text{CO}+\text{H}$] $^+$, 1159 [$\text{M}-(\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)+\text{H}$] $^+$, 1104 [$\text{M}-(\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)-\text{CO}+\text{H}$] $^+$, 1080 [$\text{M}-(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{CC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)+\text{H}$] $^+$, 971

$[M-(NC_5H_4O_2CC_5H_4FeC_5H_5)-4CO+H]^+$, 773 $[M-2(NC_5H_4O_2CC_5H_4FeC_5H_5)+H]^+$.

Anal. Calc. pour $C_{58}H_{44}Fe_4N_2O_{12}Ru_2 \cdot 1/8 CHCl_3$ (1402.58), C, 49.82; H, 3.17; N, 2.00. Trouvé: C, 49.60; H, 3.04; N, 1.66%.

$Ru_2(CO)_4(O_2CC_5H_4FeC_5H_5)_2(NC_5H_4O_2CC_5H_4C_{12}H_{25})_2$ (4). Rdt: 83%, 225 mg. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.97 (d, 4H, NC_5H_4 , J = 5.4 Hz), 7.50 (d, 4H, NC_5H_4 , J = 5.4 Hz), 4.97 (t, 4H, CH_{Fc} , J = 1.8 Hz), 4.64 (t, 4H, CH_{Fc} , J = 1.6 Hz), 4.58 (t, 4H, CH_{Fc} , J = 1.8 Hz), 4.27-4.23 (m, 12H, CH_{Fc}), 4.13 (s, 10H, CH_{Fc}), 2.38 (t, 4H, CH_2 , J = 8 Hz), 1.55-1.30 (m, 40H, $(CH_2)_{10}$), 0.92 (t, 6H, CH_3 , J = 7 Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 204.96 (CO), 184.11 (COO), 169.43 (COO), 159.21 (NC_5H_4), 153.87 (NC_5H_4), 118.11 (NC_5H_4), 92.18, 75.8, 73.71, 71.71, 70.68, 70.64, 70.60, 70.01, 69.82, 69.30 (CH_{Fc}), 34.4, 32.3, 31.6, 30.1, 30.07, 29.9, 29.8, 29.3, 26.1, 25.4, 23.1 (CH_2), 14.56 (CH_3). ESI-MS: m/z = 1747.25 $[M+Na]^+$. IR (CaF_2 , $CHCl_3$): $\nu_{(CO)}$ 2021 vs, 1970 m, 1939 vs, $\nu_{(OCO)}$ 1558 s cm^{-1} . *Anal.* Calc. pour $C_{82}H_{92}Fe_4N_2O_{12}Ru_2 \cdot C_6H_{14}$ (1810.32) C, 58.42; H, 5.91; N, 1.55. Trouvé: C, 58.20; H, 5.81; N, 1.68%.

$Ru_2(CO)_4(O_2C_6H_5)_2(NC_5H_4O_2CC_5H_4FeC_5H_4C_{12}H_{25})_2$ (5). Rdt: 73%, 173 mg. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.00 (dd, 4H, NC_5H_4 , J = 5.3 Hz, J = 1.4 Hz), 7.94 (d, 4H, NC_5H_4 , J = 7.4 Hz), 7.53-7.32 (m, 10H, CH_{aro}), 4.97 (t, 4H, CH_{Fc} , J = 1.8 Hz), 4.58 (t, 4H, CH_{Fc} , J = 1.8 Hz), 4.26 (m, 8H, CH_{Fc}), 2.37 (t, 4H, CH_2 , J = 7.4 Hz), 1.54 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.32-1.26 (m, 18H, $(CH_2)_9$), 0.91 (t, 6H, CH_3 , J = 7 Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 204.5 (CO), 179.1 (COO), 169.4 (COO), 159.3 (NC_5H_4), 153.9 (NC_5H_4), 133.8 (CH_{aro}), 132.0 (CH_{aro}), 130.1 (CH_{aro}), 128.3 (CH_{aro}), 118.3 (NC_5H_4), 92.2 (CH_{Fc}), 73.7, 71.7, 70.6, 69.8 (CH_{Fc}), 32.3, 31.6, 30.1, 30.06, 29.9, 29.8, 29.2, 23.1 (CH_2), 14.6 (CH_3). ESI-MS: m/z = 1531.3 $[M+Na+H]^+$. IR (CaF_2 , $CHCl_3$): $\nu_{(CO)}$ 2025 vs, 1974 m, 1941 vs, $\nu_{(OCO)}$ 1559 s cm^{-1} . *Anal.* Calc. pour $C_{74}H_{84}Fe_2N_2O_{12}Ru_2$ (1507.3) C, 58.97; H, 5.62; N, 1.86. Trouvé: C, 59.43; H, 5.89; N, 1.94%.

2.2 Préparation du complexe 6

Une solution de triruthénium dodécarbonyle, $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, (200 mg, 0.31 mmol) et de ferrocénamide (215 mg, 0.94 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (25 mL) est chauffée à 120° C dans un tube de Schlenk à pression durant 18 heures. Le milieu est dégazé plusieurs fois en début de réaction. Le solvant est ensuite évaporé pour donner un résidu brun qui est dissout à nouveau dans le tétrahydrofurane, puis mis en réaction avec la triphénylphosphine (250 mg, 0.94 mmol). La solution est agitée à température ambiante pendant deux heures, puis évaporée. Le produit est isolé à partir du résidu par cristallisation dans un mélange chloroforme/hexane, puis chromatographié sur gel de silice (éluant: dichlorométhane/hexane 1:1) pour donner une poudre jaune.

$\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{HNOCC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)_2(\text{PPh}_3)_2$ (6). Rdt: 81%, 327 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.82-7.60 (m, 12H, CH_{aro}), 7.59-7.43 (m, 18H, CH_{aro}), 3.97 (t, 4H, CH_{Fc}), 3.88 (s, 10H, CH_{Fc}), 3.83 (d, 2H, CH_{Fc}), 3.66 (d, 2H, CH_{Fc}). RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ = 21.09. IR (CaF_2 , CH_2Cl_2): $\nu_{(\text{CO})}$ 2011 vs, 1967 m, 1939 vs, $\nu_{(\text{OCNH})}$ 1551 cm^{-1} . ESI-MS: m/z = 1296 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Anal. Calc. pour $\text{C}_{62}\text{H}_{50}\text{Fe}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{P}_2\text{Ru}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{CHCl}_3$ (1354.95), C, 55.42; H, 3.76; N, 2.07. Trouvé: C, 55.73; H, 3.93; N, 1.99%.

2.3 Préparation des complexes 7-10

Une solution de triruthénium dodécarbonyle, $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, (200 mg, 0.31 mmol) et d'acide correspondant (0.94 mmol) (285 mg d'acide éthacrynique pour **7-8**, 288 mg de chlorambucil pour **9-10**), dans le tétrahydrofurane anhydre (25 mL), est chauffée à 120° C dans un tube de Schlenk à pression durant 18 heures. Le milieu est dégazé plusieurs fois en début de réaction. Le solvant est ensuite évaporé pour donner un résidu qui est dissout à nouveau dans le tétrahydrofurane, puis mis en réaction avec le ligand approprié triphénylphosphine ou pyridine (0.94 mmol). La solution est agitée à température ambiante pendant deux heures, puis évaporée. Le produit est finalement isolé à partir du résidu par cristallisation dans un mélange tétrahydrofurane/hexane, puis chromatographié sur gel de silice (éluant: dichlorométhane/hexane) pour donner une poudre jaune.

Ru₂(CO)₄(O₂CCH₂O(C₆H₂Cl₂)C(O)C(CH₂)C₂H₅)₂(PPh₃)₂ (7). Rdt: 53%, 360 mg. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 7.61-7.30 (m, 30H, CH_{aro}), 7.07 (d, 2H, CH_{aro}, J = 8.6 Hz), 7.10 (d, 2H, CH_{aro}, J = 8.6 Hz), 5.95 (s, 2H, CH₂=C), 5.38 (s, 2H, CH₂=C), 4.45 (s, 2H, CH₂COO), 2.43 (q, 4H, CH₂CH₃, J = 7.4 Hz), 1.10 (t, 6H, CH₃, J = 7.4 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 205.13 (CO), 195.70 (C=O), 183.90 (COO), 157.19, 156.79 (C-Cl), 151.06 (C-O), 144.80, 139.20, 134.71, 134.50, 134.45, 134.39, 133.81, 133.65, 133.60, 131.06, 129.43, 129.38, 129.34 (CH_{aro}), 129.24 (CH₂), 123.29, 122.78 (CH_{aro}), 111.49 (CH₃), 68.60 (CH₂), 47.06 (CH), 26.61 (CH₂). RMN ³¹P (162 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 12.68. IR (CaF₂, CH₂Cl₂): ν_(CO) 2027.87 vs, 1984.02 m, 1956.12 vs, ν_(OCO) 1605.58 m, 1585.58 cm⁻¹. ESI-MS: m/z = 1466.99 [M+Na+2H]⁺, 1443.02 [M+H]⁺, 1308.08 [M-3Cl-CO]⁺.

Ru₂(CO)₄(O₂CCH₂O(C₆H₂Cl₂)C(O)C(CH₂)C₂H₅)₂(NC₅H₅)₂ (8). Rdt: 73%, 370 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.34 (m, 4H, NC₅H₅), 7.81 (t, 2H, NC₅H₅, J = 7.6 Hz), 7.32 (m, 4H, NC₅H₅), 7.10 (d, 2H, CH_{aro}, J = 8.6 Hz), 7.04 (d, 2H, CH_{aro}, J = 8.6 Hz), 5.90 (s, 2H, CH₂=C), 5.48 (s, 2H, CH₂=C), 4.72 (s, 2H, CH₂COO), 2.46 (q, 4H, CH₂CH₃, J = 7.4 Hz), 1.15 (t, 6H, CH₃, J = 7.4 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.44 (CO), 195.70 (2C, C=O), 185.78 (COO), 157.17, 156.88 (C-Cl), 151.06 (C-O), 150.22 (NC₅H₅), 137.53 (NC₅H₅), 129.24 (CH₂), 125.34 (NC₅H₅), 111.49 (CH₃), 68.60 (CH₂), 46.54 (CH), 26.61 (CH₂). IR (CaF₂, CH₂Cl₂): ν_(CO) 2029.69 vs, 1978.49 m, 1946.98 vs, ν_(OCO) 1612.63 m, 1584.82 m cm⁻¹. ESI-MS: m/z = 941.79 [M-3Cl-CO+H]⁺.

Ru₂(CO)₄(O₂CC₃H₆(C₆H₄)N(C₂H₅Cl)₂)₂(PPh₃)₂ (9). Rdt: 53%, 357 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61-7.57 (m, 12H, CH_{aro}), 7.45-7.36 (m, 18H, CH_{aro}), 6.85 (d, 4H, C₆H₄, J = 8.7 Hz), 6.55 (d, 4H, C₆H₄, J = 8.7 Hz), 3.75-3.62 (m, 16H, N(CH₂)₂Cl), 2.22 (t, 4H, (CH₂)₂CH₂, J = 7.2 Hz), 2.02 (t, 4H, (CH₂)₂CH₂, J = 7.2 Hz), 1.34-1.50 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 205.85 (CO), 188.67 (COO), 144.45 (CH_{aro}), 134.35, 134.29, 134.23, 133.82, 131.72, 130.07, 128.62, 128.59, 128.54 (CH_{aro}), 133.98, 133.67 (CH_{aro}), 112.46 (CH_{aro}), 54.05, 40.98, 36.86, 34.19, 27.99 (CH₂). RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 14.79. IR (CaF₂, CH₂Cl₂): ν_(CO) 2022.31 vs, 1974.21 m, 1942.97 vs, ν_(OCO) 1614.28 m, 1584.52 m cm⁻¹. ESI-MS: m/z = 1469.17 [M+Na]⁺.

Ru₂(CO)₄(O₂CC₃H₆(C₆H₄)N(C₂H₅Cl)₂)(NC₅H₅)₂ (10). Rdt: 81%, 412 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.81-8.83 (m, 4H, NC₅H₅), 7.87-7.92 (m, 2H, NC₅H₅), 7.44-7.48 (m, 4H, NC₅H₅), 6.98 (d, 4H, C₆H₄, J = 8.7 Hz), 6.58 (d, 4H, C₆H₄, J = 8.7 Hz), 3.63-3.75 (m, 16H, N(CH₂)₂Cl), 2.49 (t, 4H, (CH₂)₂CH₂, J = 7.2 Hz), 2.36 (t, 4H, (CH₂)₂CH₂, J = 7.2 Hz), 1.81-1.92 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.64 (CO), 187.08 (COO), 152.31 (NC₅H₅), 144.57 (CH_{aro}), 137.83 (NC₅H₅), 131.67 (CH_{aro}), 130.08 (CH), 125.34 (NC₅H₅), 112.44 (CH), 54.01, 40.99, 36.72, 34.39, 28.53 (CH₂). IR (CaF₂, CH₂Cl₂): ν_(CO) 2023.29 vs, 1971.46 m, 1938.72 vs, ν_(OCO) 1582.38 m, 1568.23 m cm⁻¹. ESI-MS: *m/z* = 1082.02 [M+H]⁺, 1002.89 [M-(NC₅H₅)+H]⁺.

2.4 Préparation des complexes 11-14

Une solution de triruthénium dodécacarbonyle, Ru₃(CO)₁₂, (150 mg, 0.23 mmol) et trois équivalents de l'acide correspondant (59 mg d'acide téréphthalique pour **11** et **12**, 37 mg d'acide malonique pour **13** et **14**) dans le tétrahydrofurane anhydre est chauffée à 120°C dans un tube de Schlenk à pression pendant 18 heures. Le milieu est dégazé plusieurs fois au début de la réaction. Le solvant est ensuite évaporé pour donner un résidu brun-orangé, puis sont ajoutés trois équivalents du ligand L approprié (L = PMe₃: **11**, L = Me₂NC₅H₃: **12** et **14**, L = PPh₃: **13**). La solution est agitée pendant deux heures à température ambiante. La solution est évaporée et le produit est isolé par cristallisation à partir d'un mélange tétrahydrofurane/hexane. Les produits sont obtenus sous forme de poudres cristallines brunes ou jaunes. L'analyse RMN ¹³C n'a pût être réalisée en raison de la très faible solubilité de ces produits.

[{Ru₂(CO)₄(PMe₃)₂]₃(O₂CC₆H₄CO₂)₃ (11). Rdt: 52%, 105 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (s, 12 H, C₆H₄), 1.66 (s, 54 H, CH₃). RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = -10.30. IR (CaF₂, CHCl₃): ν_(CO) 2018 s, 1973 m, 1944 s, ν_(OCO) 1577 m cm⁻¹. ESI-MS: *m/z* = 1815.4 [M-PMe₃+H]⁺.

[{Ru₂(CO)₄(Me₂NC₅H₃)₂]₃(O₂CC₆H₄CO₂)₃ (12). Rdt: 39%, 95 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.53 (s, 12 H, NC₅H₃), 7.59 (s, 12 H, C₆H₄), 7.51 (s, 6 H, NC₅H₃),

2.42 (s, 36 H, CH₃). IR (CaF₂, CH₂Cl₂): $\nu_{(\text{CO})}$ 2024 s, 1974 m, 1942 s, $\nu_{(\text{OCO})}$ 1581 m cm⁻¹. ESI-MS: $m/z = 1941.2$ [M-(Me₂NC₅H₃)-CO+H]⁺.

[{Ru₂(CO)₄(PPh₃)₂]₂(O₂CCH₂CO₂)₂] (**13**). Rdt: 25%, 83 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.66$ -7.30 (m, 60 H, CH_{aro}), 3.09 (s, 4 H, CH₂). RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.74$. IR (CaF₂, THF): $\nu_{(\text{CO})}$ 2025 s, 1968 m, 1956 s, $\nu_{(\text{OCO})}$ 1586 m cm⁻¹. ESI-MS: $m/z = 1619.86$ [M-PPh₃+H]⁺. Anal. Calc. pour C₈₆H₆₄O₁₆P₄Ru₄: C, 54.90; H, 3.43. Trouvé: C, 54.53; H, 3.34.

[{Ru₂(CO)₄(Me₂NC₅H₃)₂]₂(O₂CCH₂CO₂)₂] (**14**). Rdt: 38%, 85 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.41$ (s, 8 H, NC₅H₃), 7.28 (s, 4 H, NC₅H₃), 3.49 (s, 4 H, CH₂), 2.01 (s, 24 H, CH₃). IR (CaF₂, CH₂Cl₂): $\nu_{(\text{CO})}$ 2022 s, 1973 m, 1940 s, $\nu_{(\text{OCO})}$ 1587 m cm⁻¹. ESI-MS: $m/z = 1097$ [M-(Me₂NC₅H₃)-2(CO)+H]⁺.

2.5 Préparation des complexes 15-18

Une solution de triruthénium dodécarbonyle, Ru₃(CO)₁₂, (1 éq., typiquement 15-50 mg) et trois équivalents de l'acide correspondant (5 mg d'acide acétique pour **15**, 100 mg de 5-(4-carboxyphényl)-10,15,20-triphényl-21,23H-porphyrine pour **16**, 55 mg de 5-(4-carboxyphényl)-10,15,20-triphényl-21,23H-porphyrine pour **17**, 50 mg de 5-(4-carboxyphényl)-10,15,20-triphényl-porphyrine-Cu(II) pour **18**) dans le tétrahydrofurane anhydre (20 mL) est chauffée à 120°C dans un tube de Schlenk à pression pendant 18 heures. Le milieu est ramené à température ambiante puis trois équivalents du ligand L approprié sont ajoutés (L = 5-(4-pyridyl)-10,15,20-triphényl-21,23H-porphyrine : **15** et **17**, L = PPh₃: **16** et **18**). La solution est agitée pendant deux heures à température ambiante puis évaporée. Le produit est isolé par cristallisation à partir d'un mélange tétrahydrofurane/hexane (**15-17**) ou par chromatographie sur gel de silice (**18**) (éluant: dichlorométhane/diéthyléther 4:1). Les produits sont obtenus sous forme de poudres cristallines violette stables à l'air.

Ru₂(CO)₄(O₂CCH₃)₂(C₄₃H₂₉N₅)₂ (**15**). Rdt: 83%, 55 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.24$ (d, 4H, NC₅H₄, J = 6 Hz), 8.99 (s, 8H, CH_{porph}), 8.90 (s, 8H,

CH_{porph}), 8.38 (d, 4H, NC_5H_4 , $J = 6$ Hz), 8.27-8.23 (m, 12H, C_6H_5), 7.86-7.76 (m, 18H, C_6H_5), 2.37 (s, 6H, CH_3), -2.75 (s, 4H, NH). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 204.45$ (CO), 187.34 (COO), 150.33, 142.05, 137.78 (C_{porph}), 134.73 (C_6H_5), 134.74, 130.95 (C_{porph}), 128.10 (C_6H_5), 126.98 (C_{porph}), 126.92 (C_6H_5), 121.48, 120.97, 115.25, 101.59, 99.92, 94.30, (C_{porph}), 24.27 (CH_3). IR (CaF_2): $\nu_{(CO)}$ 2024.12 vs, 1974.10 m, 1940.80 vs, $\nu_{(OCO)}$ 1574.14 $s\text{ cm}^{-1}$. ESI-MS: $m/z = 1665.32$ $[M+H]^+$. Anal. Calc. pour $C_{94}H_{64}N_{10}O_8Ru_2$ (1663.72): C, 67.86; H, 3.88; N, 8.42. Trouvé: C, 67.54; H, 3.56; N, 8.06.

$Ru_2(CO)_4(O_2CC_{44}H_{29}N_4)_2(PPh_3)_2$ (16). Rdt: 59%, 98 mg. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.91$ -8.86 (m, 14H, CH_{porph}), 8.26-8.24 (m, 12H, CH_{porph}), 8.01 (d, 4H, C_6H_4COO , $J = 8$ Hz), 7.90-7.86 (m, 12H, CH_{aro}), 7.84-7.77 (m, 20H, CH_{porph}), 7.60 (d, 4H, C_6H_4COO , $J = 8$ Hz), 7.55-7.46 (m, 18H, CH_{aro}), -2.75 (s, 4H, NH). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 205.78$ (CO), 181.23 (COO), 145.50, 142.29, 134.69, 134.22, 134.16, 134.10, 133.97, 133.81, 133.65, 133.04, 130.04, 128.87, 128.82, 128.78, 128.61, 127.93, 126.88, 120.53, 120.42, 119.59 (C_{porph}). RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.99$. IR (CaF_2): $\nu_{(CO)}$ 2024.90 vs, 1980.00 m, 1952.73 vs, $\nu_{(OCO)}$ 1589 $s\text{ cm}^{-1}$. ESI-MS: $m/z = 2154.45$ $[M+H]^+$, 1893.34 $[M-PPh_3+H]^+$, 1077.73 $[M/2+H]^+$. Anal. Calc. pour $C_{130}H_{88}N_8O_8P_2Ru_2 \cdot 5H_2O$ (2244.3): C, 69.57; H, 4.40; N, 4.99. Trouvé: C, 69.24; H, 4.55; N, 4.87.

$Ru_2(CO)_4(O_2CC_{44}H_{29}N_4)_2(C_{43}H_{29}N_5)_2$ (17). Rdt: 91%, 105 mg. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.72$ (d, 4H, NC_5H_4 , $J = 6$ Hz), 9.10 (m, 4H, CH_{porph}), 8.96-8.89 (m, 10H, CH_{porph}), 8.88-8.80 (m, 20H, CH_{porph}), 8.75 (d, 4H, C_6H_4COO , $J = 8$ Hz), 8.61 (d, 4H, NC_5H_4 , $J = 6$ Hz), 8.38 (d, 4H, C_6H_4COO , $J = 8$ Hz), 8.26-8.12 (m, 26H, CH_{porph}), 7.79-7.63 (m, 30H, CH_{porph}), -2.78 (s, 8H, NH). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 204.50$ (CO), 180.02 (COO), 152.76, 150.55, 146.10, 142.21, 141.98, 141.88, 134.68, 134.60, 131.17, 128.55, 127.95, 127.86, 126.83, 121.41, 120.94, 120.51, 120.40, 119.35, 115.16, 96.27 (C_{porph}). IR (CaF_2): $\nu_{(CO)}$ 2024.20 vs, 1974.17 m, 1941.78 vs, $\nu_{(OCO)}$ 1592.64 $s\text{ cm}^{-1}$. ESI-MS: $m/z = 2862.72$ $[M+H]^+$, 2246.52 $[M-(C_{43}H_{29}N_5)+H]^+$, 1466.36 $[M/2+Cl]^+$. Anal. Calc. pour $C_{180}H_{116}N_{18}O_8Ru_2 \cdot CHCl_3 \cdot H_2O$ (2980.48): C, 72.50; H, 4.00; N, 8.41. Trouvé: C, 72.36; H, 4.38; N, 8.24.

Ru₂(CO)₄(O₂CC₄₄H₂₇N₄Cu)₂(PPh₃)₂ (18). Rdt: 56%, 45mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.97-7.73 (m, 16H, CH_{porph}, CH_{aro}), 7.72-7.61 (m, 16H, CH_{porph}, CH_{aro}), 7.60-7.29 (m, 48H, CH_{porph}, CH_{aro}), 6.94-7.24 (m, 16H, CH_{porph}, CH_{aro}). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 205.81 (CO), 181.28 (COO), 145.73, 143.49, 136.25, 136.08, 134.23, 134.03, 133.87, 133.71, 132.46, 132.36, 132.22, 130.12, 128.90, 128.73, 128.63, 128.42, 127.43, 126.73, 125.83, 96.40 (C_{aro}, C_{porph}). RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 15.77. IR (CaF₂): ν_(CO) 2023.85 vs, 1979.31 m, 1951.62 vs, ν_(OCO) 1545.81 s cm⁻¹. ESI-MS: *m/z* = 2022.00 [M-PPh₃+Li]⁺, 1999.50 [M-PPh₃-2CO+Na+H₂O]⁺, 1970.13 [M-PPh₃-3CO+K]⁺. *Anal.* Calc. pour C₁₃₀H₈₄N₈O₈Ru₂P₂Cu₂ · C₆H₁₄ · H₂O (2381.48): C, 68.59; H, 4.23; N, 4.71. Trouvé: C, 68.35; H, 4.48; N, 4.70.

2.6 Préparation des complexes [(η⁶-arène)RuCl₂(NC₅H₄O₂C-C₅H₄FeC₅H₅)] (19-22) et [(η⁶-arène)RuCl₂]₂(1,1'-(NC₅H₄O₂C)₂-C₅H₄FeC₅H₄) (23-24)

À une solution de [(η⁶-arène)RuCl₂]₂ (100 mg) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL), sont ajoutés 2.4 équivalents de L¹. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Le produit est isolé par précipitation au diéthyloxy et séché sous vide pour donner une poudre cristalline rouge-orangée. La réaction peut être réalisée dans le toluène anhydre à reflux pendant 24 heures avec les mêmes résultats. Tous ces composés ont été isolés sous forme pure en accord avec les données RMN, cependant pour des raisons inconnues les résultats des analyses élémentaires ne sont pas satisfaisants.

[(η⁶-C₆H₆)RuCl₂(NC₅H₄O₂C-C₅H₄FeC₅H₅)] (19). Rdt: 85%, 190 mg. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 9.06 (d, 2H, NC₅H₄, J = 7 Hz), 7.32 (d, 2H, NC₅H₄, J = 7 Hz), 5.66 (s, 6H, C₆H₆), 4.96 (t, 2H, CH_{Fc}, J = 2 Hz), 4.60 (t, 2H, CH_{Fc}, J = 2 Hz), 4.30 (s, 5H, CH_{Fc}). RMN ¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 168.75 (COO), 159.38 (NC₅H₄), 156.41 (NC₅H₄), 117.59 (NC₅H₄), 84.42 (C₆H₆), 72.89, 70.79, 70.20 (CH_{Fc}), 68.27 (C_{ipso}Fc). IR (CaF₂, CH₂Cl₂): ν_(OCO) 1740 m cm⁻¹. ESI-MS ((CH₃)₂CO): *m/z* = 521.95 [M-Cl]⁺.

[$(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{Me})\text{RuCl}_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)$] (20). Rdt: 81%, 175 mg. RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 9.07$ (d, 2H, NC_5H_4 , $J = 7$ Hz), 7.35 (d, 2H, NC_5H_4 , $J = 7$ Hz), 5.69-5.56 (m, 3H, C_6H_5), 5.36-5.32 (m, 2H, C_6H_5), 4.99 (t, 2H, CH_{Fc} , $J = 2$ Hz), 4.63 (t, 2H, CH_{Fc} , $J = 2$ Hz), 4.34 (s, 5H, CH_{Fc}), 2.19 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 169.15$ (COO), 159.73 (NC_5H_4), 156.71 (NC_5H_4), 117.95 (NC_5H_4), 100.56 (C- CH_3), 87.38, 81.64, 80.07 (CH), 73.27, 71.18, 70.60 (CH_{Fc}), 68.69 (C_{ipsoFc}), 19.09 (CH_3). IR (CaF_2 , CH_2Cl_2): $\nu_{(\text{OCO})}$ 1740 m cm^{-1} . ESI-MS: $m/z = 571.94$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 535.96 [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$.

[$(\eta^6\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)$] (21). Rdt: 90%, 180 mg. RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 9.03$ (d, 2H, NC_5H_4 , $J = 6.8$ Hz), 7.33 (d, 2H, NC_5H_4 , $J = 6.8$ Hz), 5.48 (d, 2H, C_6H_4 , $J = 6$ Hz), 5.27 (d, 2H, C_6H_4 , $J = 6$ Hz), 4.99 (t, 2H, CH_{Fc} , $J = 2$ Hz), 4.63 (t, 2H, CH_{Fc} , $J = 2$ Hz), 4.33 (s, 5H, CH_{Fc}), 3.00 (sept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.92$ Hz), 2.12 (s, 3H, CH_3), 1.35 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.92$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 169.12$ (COO), 159.65 (NC_5H_4), 156.54 (NC_5H_4), 117.92 (NC_5H_4), 103.63 (C- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 97.43 (C- CH_3), 83.17, 82.46 (CH), 73.28, 71.18, 70.60 (CH_{Fc}), 68.74 (C_{ipsoFc}), 31.08 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.41 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.43 (CH_3). IR (CaF_2 , CH_2Cl_2): $\nu_{(\text{OCO})}$ 1740 m cm^{-1} . ESI-MS: $m/z = 613.99$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 578.94 [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$.

[$(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{C-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)$] (22). Rdt: 38%, 73 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.85$ (dd, 2H, NC_5H_4 , $J = 2$ Hz, $J = 6$ Hz), 7.27 (dd, 2H, NC_5H_4 , $J = 2$ Hz, $J = 6$ Hz), 4.97 (t, 2H, CH_{Fc} , $J = 2$ Hz), 4.59 (t, 2H, CH_{Fc} , $J = 2$ Hz), 4.30 (s, 5H, CH_{Fc}), 2.04 (s, 18H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.37$ (COO), 159.40 (NC_5H_4), 156.33 (NC_5H_4), 117.94 (NC_5H_4), 91.65, 90.00 (C- CH_3), 73.18, 71.20, 70.56 (CH_{Fc}), 68.65 (C_{ipsoFc}), 16.31, 15.89 (CH_3). IR (CaF_2 , CH_2Cl_2): $\nu_{(\text{OCO})}$ 1740 m cm^{-1} . ESI-MS: $m/z = 606.00$ [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$.

Ligand L^3 :

Dans un tube de Schlenk, une solution contenant le dichlorure d'acide 1,1'-ferrocène dicarboxylique (1.178 g, 3.43 mmol), la 4-hydroxypyridine (1.3 g, 13.7 mmol) et 2 mL de triéthylamine, est préparée dans 30 mL de dichlorométhane anhydre. Le mélange est agité sous atmosphère inerte à température ambiante pendant

six heures. La solution est ensuite filtrée et le produit **L³** est obtenu sous forme de poudre rouge cristalline après purification sur gel de silice (éluant: tétrahydrofurane).

(1,1'-(NC₅H₄O₂C)₂-C₅H₄FeC₅H₄) (L³). Rdt: 62%, 1.010 g. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.62 (dd, 4H, NC₅H₄, J = 4.8 Hz, J = 1.6 Hz), 7.20 (dd, 4H, NC₅H₄, J = 4.8 Hz, J = 1.6 Hz), 5.07 (d, 4H, CH_{Fc}, J = 2 Hz), 4.66 (d, 4H, CH_{Fc}, J = 2 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.10 (COO), 157.84 (NC₅H₄), 151.86 (NC₅H₄), 117.46 (NC₅H₄), 74.04, 72.88, 71.80 (CH_{Fc}). IR (CaF₂, CH₂Cl₂): ν_(OCO) 1741 m cm⁻¹. ESI-MS: m/z = 429.05 [M+H]⁺.

À une solution de [(η⁶-arène)RuCl₂]₂ (150 mg) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL), est ajouté 1 équivalent de **L³**. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures (pour le dérivé hexaméthylbenzène un précipité apparaît après quelques heures d'agitation). Le produit est isolé par précipitation au diéthylother et séché sous vide pour donner une poudre cristalline orange. Le dérivé hexaméthylbenzène, très peu soluble n'a pût être analysé par RMN ¹³C.

[(η⁶-p⁻ⁱ-PrC₆H₄Me)RuCl₂]₂(1,1'-(NC₅H₄O₂C)₂-C₅H₄FeC₅H₄) (23). Rdt: 74%, 190 mg. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 9.02 (d, 4H, NC₅H₄, J = 6.4 Hz), 7.31 (d, 4H, NC₅H₄, J = 6.4 Hz), 5.50 (d, 4H, C₆H₄, J = 5.7 Hz), 5.30 (d, 4H, C₆H₄, J = 5.7 Hz), 5.07 (s, 4H, CH_{Fc}), 4.73 (s, 4H, CH_{Fc}), 3.00 (sept, 2H, CH(CH₃)₂, J = 6.92 Hz), 2.09 (s, 6H, CH₃), 1.34 (d, 12H, CH(CH₃)₂, J = 6.92 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 167.64 (COO), 159.28 (NC₅H₄), 156.68 (NC₅H₄), 118.06 (NC₅H₄), 103.53 (C-CH(CH₃)₂), 97.54 (C-CH₃), 83.31, 82.42 (CH), 74.52, 73.12 (CH_{Fc}), 68.74 (C_{ipso}Fc), 31.11 (CH(CH₃)₂), 22.42 (CH(CH₃)₂), 18.46 (CH₃). IR (CaF₂, CH₂Cl₂): ν_(OCO) 1745 m cm⁻¹. ESI-MS: m/z = 1004.98 [M-Cl]⁺, 735.01 [M-(C₁₀H₁₄RuCl₂)]⁺, 699.03 [M-(C₁₀H₁₄RuCl₂)-Cl]⁺, 576.93 [M-(C₁₀H₁₄RuCl₂)-Cl-(NC₅H₄OOC)]⁺.

[(η⁶-C₆Me₆)RuCl₂]₂(1,1'-(NC₅H₄O₂C)₂-C₅H₄FeC₅H₄) (24). Rdt: 92%, 227 mg. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.10 (dd, 4H, NC₅H₄, J = 1.2 Hz, J = 6 Hz), 7.37 (dd, 4H, NC₅H₄, J = 1.2 Hz, J = 6 Hz), 4.80 (t, 4H, CH_{Fc}, J = 2 Hz), 4.28 (t, 4H, CH_{Fc}, J = 2 Hz), 2.09 (s, 36H, CH₃). IR (KBr): ν_(OCO) 1745 m cm⁻¹. ESI-MS: m/z = 1063.05 [M-Cl]⁺, 727.06 [M-(C₁₂H₁₈RuCl₂)-Cl]⁺, 633.00 [M-(C₁₂H₁₈RuCl₂)-Cl-(NC₅H₄O)]⁺.

2.7 Préparation des complexes [(η^6 -arène)RuCl₂(NC₅H₄CH₂NHOC-C₅H₄FeC₅H₅)] (25-28) et [(η^6 -arène)RuCl₂]₂(1,1'-(NC₅H₄CH₂NHOC)₂-C₅H₄FeC₅H₄) (29-30)

Ligand L⁴:

Dans un tube de Schlenk, une solution contenant l'acide ferrocène carboxylique (1 g, 4.35 mmol), la *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (1.67 g, 8.69 mmol), la 4-diméthylaminopyridine (1.06 g, 8.69 mmol), la 4-pyrrolidinopyridine (1.29 g, 8.69 mmol) et la 4-picolylamine (1.32 mL, 13.04 mmol) est préparée dans le dichlorométhane anhydre (50 mL). Le mélange est agité sous atmosphère inerte à température ambiante pendant deux jours. La solution rouge est filtrée sur célite, et le produit est obtenu sous forme de poudre orange après purification sur gel de silice (éluant: méthanol/acétate d'éthyle 1:2).

(NC₅H₄CH₂NHOC-C₅H₄FeC₅H₅) (L⁴). Rdt 54%, 753 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.60 (dd, 2H, NC₅H₄, J = 2 Hz, J = 6 Hz), 7.28 (d, 2H, NC₅H₄, J = 6Hz), 6.09 (br, 1H, NH), 4.71 (t, 2H, CH_{Fc}, J = 2 Hz), 4.59 (d, 2H, NHCH₂, J = 6Hz), 4.39 (t, 2H, CH_{Fc}, J = 2 Hz), 4.21 (s, 5H, CH_{Fc}). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.61 (CONH), 150.15 (NC₅H₄), 147.93 (NC₅H₄), 122.38 (NC₅H₄), 95.00, 70.74, 69.78, 68.18 (CH_{Fc}), 42.41 (CH₂). ESI-MS: m/z = 321.1 [M+H]⁺.

Ligand L⁵:

Dans un tube de Schlenk, une solution contenant la triéthylamine (1 mL), le dichlorure d'acide 1,1'-ferrocène dicarboxylique (500 mg, 1.61 mmol) et la picolilamine (0.65 mL, 6.43 mmol) est préparée dans le dichlorométhane anhydre (30 mL). Le mélange est agité sous atmosphère inerte à température ambiante pendant six heures. La solution est filtrée sur célite et le produit est obtenu sous forme de poudre rouge après purification sur gel de silice (éluant: éthanol).

(1,1'-(NC₅H₄CH₂NHOC)₂-C₅H₄FeC₅H₄) (L⁵). Rdt: 47%, 344 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.54 (d, 4H, NC₅H₄, J = 6 Hz), 7.58 (t, 2H, NH, J = 6 Hz), 7.27 (d, 4H, NC₅H₄, J = 6 Hz), 4.55 (d, 4H, NHCH₂, J = 6 Hz), 4.51 (t, 4H CH_{Fc}, J = 2 Hz), 4.39 (t, 4H, CH_{Fc}, J = 2 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.93 (CONH), 149.98 (NC₅H₄), 147.82 (NC₅H₄), 122.55 (NC₅H₄), 78.06, 71.19, 70.94 (CH_{Fc}), 42.59 (CH₂). ESI-MS: *m/z* = 477.10 [M+Na]⁺.

À une solution de [(η⁶-arène)RuCl₂]₂ (100 mg) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL), sont ajoutés 2 équivalents de L⁴. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Le produit est isolé par précipitation au diéthyloxy et séché sous vide pour donner une poudre cristalline rouge-orangée.

[(η⁶-C₆H₆)RuCl₂(NC₅H₄CH₂NHOC-C₅H₄FeC₅H₅)] (25). Rdt: 86%, 97 mg. ESI-MS: *m/z* = 535.0 [M-Cl]⁺.

[(η⁶-C₆H₅CH₃)RuCl₂(NC₅H₄CH₂NHOC-C₅H₄FeC₅H₅)] (26). Rdt: 56%, 66 mg. ESI-MS: *m/z* = 548.87 [M-Cl]⁺.

[(η⁶-*p*-ⁱPrC₆H₄Me)RuCl₂(NC₅H₄CH₂NHOC-C₅H₄FeC₅H₅)] (27). Rdt: 86%, 176 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.63 (d, 2H, NC₅H₄, J = 6 Hz), 7.53 (br, 1H, NH), 7.02 (d, 2H, NC₅H₄, J = 6 Hz), 5.42 (d, 2H, C₆H₄, J = 6 Hz), 5.14 (d, 2H, C₆H₄, J = 6 Hz), 4.94 (s, 2H, CH_{Fc}), 4.32 (s, 2H, CH_{Fc}), 4.20 (s, 5H, CH_{Fc}), 4.11 (d, 2H, NHCH₂, J = 5.2 Hz), 3.00 (sept, 1H, CH(CH₃)₂, J = 7 Hz), 1.99 (s, 3H, CH₃), 1.31 (d, 6H, CH(CH₃)₂, J = 7 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.24 (CONH), 153.85 (NC₅H₄), 152.85 (NC₅H₄), 122.33 (NC₅H₄), 103.88 (C-CH(CH₃)₂), 97.21 (C-CH₃), 83.15, 82.16 (C₆H₄), 75.72, 70.64, 69.94, 69.15 (CH_{Fc}), 41.56 (CH₂), 30.90 (CH(CH₃)₂), 22.46 (CH(CH₃)₂), 18.42 (CH₃). ESI-MS: *m/z* = 626.9 [M-Cl]⁺. *Anal.* Calc. pour C₂₇H₃₀FeN₂ORuCl₂ (626.36) C, 51.77; H, 4.83; N, 4.47. Trouvé: C, 51.42; H, 4.89; N, 4.20%.

[(η⁶-C₆Me₆)RuCl₂(NC₅H₄CH₂NHOC-C₅H₄FeC₅H₅)] (28). Rdt: 59%, 115 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.40 (d, 2H, NC₅H₄, J = 6.4 Hz), 7.64 (br, 1H, NH), 7.01 (d, 2H, NC₅H₄, J = 6.4 Hz), 4.94 (t, 2H, CH_{Fc}, J = 2 Hz), 4.29 (t, 2H, CH_{Fc}, J = 2 Hz),

4.19 (s, 5H, CH_{Fc}), 4.15 (d, 2H, $NHCH_2$, $J = 6$ Hz), 1.93 (s, 18H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.97$ (CONH), 153.23 (NC_5H_4), 152.28 (NC_5H_4), 123.22 (NC_5H_4), 91.25 ($C-CH_3$), 75.91, 70.26, 69.74, 68.94 (CH_{Fc}), 41.06 (CH_2), 15.46 (CH_3). ESI-MS: $m/z = 633.06$ $[M-2Cl+CH_3OH+H_2O]^+$. Anal. Calc. pour $C_{29}H_{34}FeN_2ORuCl_2 \cdot 1/5 CH_2Cl_2$ (671.40) C, 52.24; H, 5.16; N, 4.17. Trouvé: C, 52.27; H, 5.38; N, 4.13%.

À une solution de $[(\eta^6\text{-arène})RuCl_2]_2$ (100 mg) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL), est ajouté 1 équivalent de L^5 . La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Le produit est isolé par précipitation au diéthyloxy et séché sous vide pour donner une poudre cristalline rouge-orangée.

$[(\eta^6\text{-}i\text{-Pr}C_6H_4Me)RuCl_2]_2(1,1'-(NC_5H_4CH_2NHOC)_2-C_5H_4FeC_5H_4)$ (29). Rdt: 62%, 105 mg. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.78$ (d, 4H, NC_5H_4 , $J = 6$ Hz), 8.05 (br, 2H, NH), 7.22 (d, 4H, NC_5H_4 , $J = 6$ Hz), 5.36 (d, 4H, C_6H_4 , $J = 6$ Hz), 5.15 (d, 4H, C_6H_4 , $J = 6$ Hz), 4.78 (s, 4H, CH_{Fc}), 4.33 (s, 4H, CH_{Fc}), 4.29 (d, 4H, $NHCH_2$, $J = 4.4$ Hz), 2.91 (sept, 2H, $CH(CH_3)_2$, $J = 6.8$ Hz), 1.95 (s, 6H, CH_3), 1.26 (d, 12H, $CH(CH_3)_2$, $J = 6.8$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.87$ (CONH), 154.23 (NC_5H_4), 151.70 (NC_5H_4), 123.29 (NC_5H_4), 103.27 ($C-CH(CH_3)_2$), 97.30 ($C-CH_3$), 83.05, 81.93 (C_6H_4), 80.54, 72.09, 70.68 (CH_{Fc}), 41.62 (CH_2), 30.70 ($CH(CH_3)_2$), 22.28 ($CH(CH_3)_2$), 18.27 (CH_3). ESI-MS: $m/z = 725.14$ $[M-Cl-C_{10}H_{14}-RuCl_2]^+$. Anal. Calc. pour $C_{44}H_{50}FeN_4O_2Ru_2Cl_4 \cdot CH_2Cl_2$ (1151.62) C, 46.93; H, 4.55; N, 4.87. Trouvé: C, 46.55; H, 4.85; N, 4.58%.

$[(\eta^6\text{-}C_6Me_6)RuCl_2]_2(1,1'-(NC_5H_4CH_2NHOC)_2-C_5H_4FeC_5H_4)$ (30). Rdt: 79%, 133 mg. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.52$ (d, 4H, NC_5H_4 , $J = 6$ Hz), 7.92 (br, 2H, NH), 7.17 (d, 4H, NC_5H_4 , $J = 6$ Hz), 4.74 (s, 4H, CH_{Fc}), 4.37 (s, 4H, CH_{Fc}), 4.34 (d, 4H, $NHCH_2$, $J = 5.6$ Hz), 1.91 (s, 36H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.06$ (CONH), 153.89 (NC_5H_4), 151.67 (NC_5H_4), 123.47 (NC_5H_4), 91.43 ($C-CH_3$), 75.91, 71.96, 70.95 (CH_{Fc}), 41.53 (CH_2), 15.64 (CH_3). ESI-MS: $m/z = 404.9$ $[M+3H+(CH_3)_2CO+CH_3OH]^{3+}$. Anal. Calc. pour $C_{48}H_{58}FeN_4O_2Ru_2Cl_4 \cdot CH_2Cl_2$ (1207.73) C, 48.73; H, 5.01; N, 4.64. Trouvé: C, 48.64; H, 5.49; N, 4.51%.

2.8 Préparation des complexes $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2(\text{NC}_3\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}_2\text{C}-\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]$ (31-32) et $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2(1,1'\text{-(NC}_3\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}_2\text{C})_2\text{-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4)$ (33-34)

Ligand L^6 :

Dans un tube de Schlenk, une solution contenant le chlorure d'acide ferrocène carboxylique (1 g, 4.35 mmol), 3 mL de triéthylamine et le 2-hydroxyéthyl-imidazole (542 mg, 4.48 mmol) est préparée dans le dichlorométhane anhydre (50 mL). Le mélange est agité sous atmosphère inerte à température ambiante pendant trois jours. La solution rouge est filtrée sur célite, et le produit est obtenu sous forme de poudre orange après purification sur gel de silice (éluant: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acétone}$ 1:1).

$(\text{NC}_3\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}_2\text{C}-\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)$ (L^6). Rdt: 48%, 680 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61$ (s, 1H, $\text{NC}_3\text{H}_3\text{N}$), 7.13 (s, 1H, $\text{NC}_3\text{H}_3\text{N}$), 7.05 (s, 1H, $\text{NC}_3\text{H}_3\text{N}$), 4.78 (t, 2H, COOCH_2 , $J = 1.8$ Hz), 4.47 (t, 2H, CH_{Fc} , $J = 5.2$ Hz), 4.43 (t, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$, $J = 1.8$ Hz), 4.30 (t, 2H, CH_{Fc} , $J = 5.2$ Hz), 4.14 (s, 5H, CH_{Fc}). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.44$ (COO), 137.55 ($\text{NC}_3\text{H}_3\text{N}$), 129.97 ($\text{NC}_3\text{H}_3\text{N}$), 118.98 ($\text{NC}_3\text{H}_3\text{N}$), 71.70, 70.15, 69.94, 69.87 (CH_{Fc}), 63.02 (CH_2), 46.01 (CH_2). ESI-MS: $m/z = 347.05$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ligand L^7 :

Dans un tube de Schlenk, une solution contenant le dichlorure d'acide 1,1'-ferrocène dicarboxylique (500 mg, 1.61 mmol), 500 μL de pyridine et le 2-hydroxyéthylimidazole (721 mg, 6.43 mmol) est préparée dans le dichlorométhane anhydre (50 mL). Le mélange est agité sous atmosphère inerte à température ambiante pendant six heures. La solution rouge est filtrée sur célite et le produit est obtenu sous forme de poudre rouge après purification sur gel de silice (éluant: éthanol).

$(1,1'\text{-(NC}_3\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}_2\text{C})_2\text{-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4)$ (L^7). Rdt: 36%, 267 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69$ (s, 2H, $\text{NC}_3\text{H}_3\text{N}$), 7.17 (s, 2H, $\text{NC}_3\text{H}_3\text{N}$), 7.10 (s, 2H, $\text{NC}_3\text{H}_3\text{N}$), 4.72 (s, 4H, CH_{Fc}), 4.46 (t, 4H, COOCH_2 , $J = 5.2$ Hz), 4.36 (s, 4H, CH_{Fc}),

4.32 (t, 4H, COOCH₂CH₂, J = 5.2 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.79 (COO), 137.95 (NC₃H₃N), 129.92 (NC₃H₃N), 119.04 (NC₃H₃N), 73.05, 72.01, 71.72 (CH_{Fc}), 63.13 (CH₂), 46.16 (CH₂). ESI-MS: m/z = 463.13 [M+H]⁺.

À une solution de [(η⁶-arène)RuCl₂]₂ (100 mg) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL), sont ajoutés 2 équivalents de L⁶. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Le produit est isolé par précipitation au diéthyloxy et séché sous vide pour donner une poudre cristalline rouge-orangée.

[(η⁶-p-ⁱPrC₆H₄Me)RuCl₂(NC₃H₃N(CH₂)₂O₂C-C₅H₄FeC₅H₅)] (31). Rdt: 70%, 145 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (s, 1H, NC₃H₃N), 7.31 (s, 1H, NC₃H₃N), 7.00 (s, 1H, NC₃H₃N), 5.39 (d, 2H, C₆H₄, J = 5.6 Hz), 5.20 (d, 2H, C₆H₄, J = 5.6 Hz), 4.81 (s, 2H, CH_{Fc}), 4.44 (ps s, 4H, COOCH₂, CH_{Fc}), 4.18 (ps s, 7H, COOCH₂CH₂, CH_{Fc}), 2.94 (sept, 1H, CH(CH₃)₂, J = 6.8 Hz), 2.12 (s, 3H, CH₃), 1.24 (d, 6H, CH(CH₃)₂, J = 6.8 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.50 (COO), 140.41 (NC₃H₃N), 132.35 (NC₃H₃N), 120.17 (NC₃H₃N), 102.85 (C-CH(CH₃)₂), 97.39 (C-CH₃), 82.59 (C₆H₄), 81.65 (C₆H₄), 72.03, 70.44, 70.12, 69.95 (CH_{Fc}), 62.68 (CH₂), 47.53 (CH₂), 30.84 (CH(CH₃)₂), 22.44 (CH(CH₃)₂), 18.70 (CH₃). ESI-MS: m/z = 595.06 [M-Cl]⁺. Anal. Calc. pour C₂₆H₃₀FeN₂O₂RuCl₂ (630.35) C, 49.54; H, 4.80; N, 4.44. Trouvé: C, 49.40; H, 4.87; N, 4.35%.

[(η⁶-C₆Me₆)RuCl₂(NC₃H₃N(CH₂)₂O₂C-C₅H₄FeC₅H₅)] (32). Rdt: 63%, 124 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (s, 1H, NC₃H₃N), 7.37 (s, 1H, NC₃H₃N), 7.12 (s, 1H, NC₃H₃N), 4.80 (m, 4H, CH₂, CH_{Fc}), 4.40 (m, 4H, CH₂, CH_{Fc}), 4.19 (s, 5H, CH_{Fc}), 1.96 (s, 18H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.24 (COO), 139.48 (NC₃H₃N), 131.56 (NC₃H₃N), 118.98 (NC₃H₃N), 90.75 (C-CH₃), 71.82, 70.22, 69.96, 69.86 (CH_{Fc}), 62.69 (CH₂), 47.15 (CH₂), 15.58 (C-CH₃). ESI-MS: m/z = 623.07 [M-Cl]⁺. Anal. Calc. pour C₂₈H₃₄FeN₂O₂RuCl₂ (658.40) C, 51.08; H, 5.21; N, 4.25. Trouvé: C, 51.24; H, 5.32; N, 4.14%.

À une solution de $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2$ (100 mg) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL), est ajouté 1 équivalent de **L**⁷. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Le produit est isolé par précipitation au diéther et séché sous vide pour donner une poudre cristalline rouge-orangée.

$[(\eta^6\text{-}p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}_2]_2(1,1'\text{-(NC}_3\text{H}_3\text{N(CH}_2)_2\text{O}_2\text{C)}_2\text{-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4)$ (33). Rdt: 74%, 87 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 (s, 2H, NC₃H₃N), 7.31 (s, 2H, NC₃H₃N), 7.05 (s, 2H, NC₃H₃N), 5.43 (d, 4H, C₆H₄, J = 5.4 Hz), 5.25 (d, 4H, C₆H₄, J = 5.4 Hz), 4.75 (s, 4H, CH_{Fc}), 4.44 (s, 4H, CH_{Fc}), 4.22 (m, 8H, CH₂), 2.93 (sept, 2H, CH(CH₃)₂, J = 6.8 Hz), 2.12 (s, 6H, CH₃), 1.25 (d, 12H, CH(CH₃)₂, J = 6.8 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.82 (COO), 140.50 (NC₃H₃N), 131.99 (NC₃H₃N), 120.44 (NC₃H₃N), 102.58 (C-CH(CH₃)₂), 97.38 (C-CH₃), 82.68 (C₆H₄), 81.41 (C₆H₄), 72.97, 72.38, 71.99 (CH_{Fc}), 63.10 (CH₂), 47.44 (CH₂), 30.70 (CH(CH₃)₂), 22.36 (CH(CH₃)₂), 18.55 (CH₃). ESI-MS: m/z = 564.13 [M+2H+H₂O+CH₃OH]²⁺.

$[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2(1,1'\text{-(NC}_3\text{H}_3\text{N(CH}_2)_2\text{O}_2\text{C)}_2\text{-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4)$ (34). Rdt: 83%, 140 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 (s, 2H, NC₃H₃N), 7.09 (s, 2H, NC₃H₃N), 6.99 (s, 2H, NC₃H₃N), 4.70 (t, 4H, CH_{Fc}, J = 2 Hz), 4.44 (t, 4H, CH_{Fc}, J = 2 Hz), 4.22 (t, 4H, COOCH₂, J = 4.8 Hz), 3.89 (t, 4H, COOCH₂CH₂, J = 4.8 Hz), 2.01 (s, 36H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.85 (COO), 140.06 (NC₃H₃N), 131.30 (NC₃H₃N), 120.75 (NC₃H₃N), 93.09, 90.96, 89.81 (C-CH₃), 72.89, 72.65, 72.37 (CH_{Fc}), 63.50 (CH₂), 47.42 (CH₂), 15.92 (CH₃). ESI-MS: m/z = 1131.90 [M+H]⁺.

2.9 Préparation des complexes **35-36** et **37**

$[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2((\text{NC}_5\text{H}_4)_2\text{NOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]$ **35-36 et **$[\text{PtCl}_2((\text{NC}_5\text{H}_4)_2\text{NOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]$ **37******

Ligand **L**⁸:

Dans un tube de Schlenk, une solution contenant le chlorure d'acide ferrocène carboxylique (1 g, 4 mmol), 1 mL de triéthylamine et la 2,2'-dipyridylamine (1.04 g, 6 mmol) est préparée dans le dichlorométhane anhydre (40 mL). Le mélange est agité

sous atmosphère inerte à température ambiante pendant 24 heures. La solution orange est filtrée sur célite et le produit est obtenu sous forme de poudre rouge après purification sur gel de silice (éluant: CHCl_3).

$(\text{NC}_5\text{H}_4)_2\text{NOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5$ (L^8). Rdt: 63%, 967 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.45$ (dd, 2H, NC_5H_4 , $J = 1.2$ Hz, $J = 3.6$ Hz), 7.71 (td, 2H, NC_5H_4 , $J = 2$ Hz, $J = 8$ Hz), 7.36 (d, 2H, NC_5H_4 , $J = 8$ Hz), 7.15 (m, 4H, NC_5H_4), 4.30 (s, 5H, CH_{Fc}), 4.23 (t, 2H, CH_{Fc} , $J = 2$ Hz), 4.21 (t, 2H, CH_{Fc} , $J = 2$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.39$ (CON), 155.71 (NC_5H_4), 149.04 (NC_5H_4), 137.79 (NC_5H_4), 122.49 (NC_5H_4), 121.44 (NC_5H_4), 76.61, 71.24, 70.60, 70.28 (CH_{Fc}). ESI-MS: $m/z = 406.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 788.9 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$. Anal. Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FeN}_3\text{O}$ (383.22) C, 65.82; H, 4.47; N, 10.96. Trouvé: C, 65.56; H, 4.22; N, 11.17%.

À une solution de $[(\eta^6\text{-arène})\text{RuCl}_2]_2$ (100 mg) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL), sont ajoutés deux équivalents de L^8 . La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures, puis le solvant est évaporé et le résidu est repris dans un minimum d'éthanol p.a. et quelques mg de NH_4PF_6 (**35**) ou de NaBF_4 (**36**) sont ajoutés. Le milieu est agité pendant deux heures puis la solution est filtrée, le produit est isolé du filtrat par précipitation au diéthyloxy et séché sous vide pour donner une poudre cristalline orangé.

$[(\eta^6\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})\text{RuCl}((\text{NC}_5\text{H}_4)_2\text{NOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]\text{PF}_6$ (35**)**. Rdt: 84%, 155 mg. RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 8.87$ (d, 2H, NC_5H_4 , $J = 5.2$ Hz), 8.00 (t, 2H, NC_5H_4 , $J = 7.6$ Hz), 7.70 (d, 2H, NC_5H_4 , $J = 8$ Hz), 7.53 (t, 4H, NC_5H_4 , $J = 6.4$ Hz), 5.83 (d, 2H, C_6H_4 , $J = 5.6$ Hz), 5.56 (d, 2H, C_6H_4 , $J = 5.6$ Hz), 4.54 (s, 2H, CH_{Fc}), 4.37 (s, 5H, CH_{Fc}), 4.24 (s, 2H, CH_{Fc}), 2.86 (sept, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.8$ Hz), 1.93 (s, 3H, CH_3), 1.32 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.8$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 169.85$ (CON), 155.96 (NC_5H_4), 152.56 (NC_5H_4), 141.60 (NC_5H_4), 126.46 (NC_5H_4), 125.98 (NC_5H_4), 105.83 ($\text{C-CH}(\text{CH}_3)_2$), 101.66 (C-CH_3), 86.89 (C_6H_4), 83.68 (C_6H_4), 74.54, 72.53, 71.97, 71.11 (CH_{Fc}), 31.38 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.80 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.60 (CH_3). ESI-MS: $m/z = 654.00$ $[\text{M}]^+$. Anal. Calc. pour $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FeN}_3\text{ORuClPF}_6$ (798.93) C, 46.60; H, 3.91; N, 5.26. Trouvé: C, 46.23; H, 3.88; N, 5.08%.

$[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}((\text{NC}_5\text{H}_4)_2\text{NOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]\text{BF}_4$ (36). Rdt: 59%, 70 mg. RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 8.61 (d, 2H, NC_5H_4 , J = 4.8 Hz), 8.03 (td, 2H, NC_5H_4 , J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz), 7.83 (d, 2H, NC_5H_4 , J = 8 Hz), 7.52 (t, 4H, NC_5H_4 , J = 6 Hz), 4.53 (s, 2H, CH_{Fc}), 4.41 (s, 5H, CH_{Fc}), 4.19 (br, 2H, CH_{Fc}), 1.97 (s, 18H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 169.61 (CON), 155.65 (NC_5H_4), 152.66 (NC_5H_4), 141.17 (NC_5H_4), 126.37 (NC_5H_4), 125.84 (NC_5H_4), 95.44 (C- CH_3), 78.11, 74.72, 72.72, 70.98 (CH_{Fc}), 16.23 (CH_3). ESI-MS: m/z = 681.60 $[\text{M}]^+$. Anal. Calc. pour $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{FeN}_3\text{ORuClBF}_4 \cdot \text{NaBF}_4$ (878.62) C, 45.11; H, 4.02; N, 4.78. Trouvé: C, 45.48; H, 4.23; N, 4.61%.

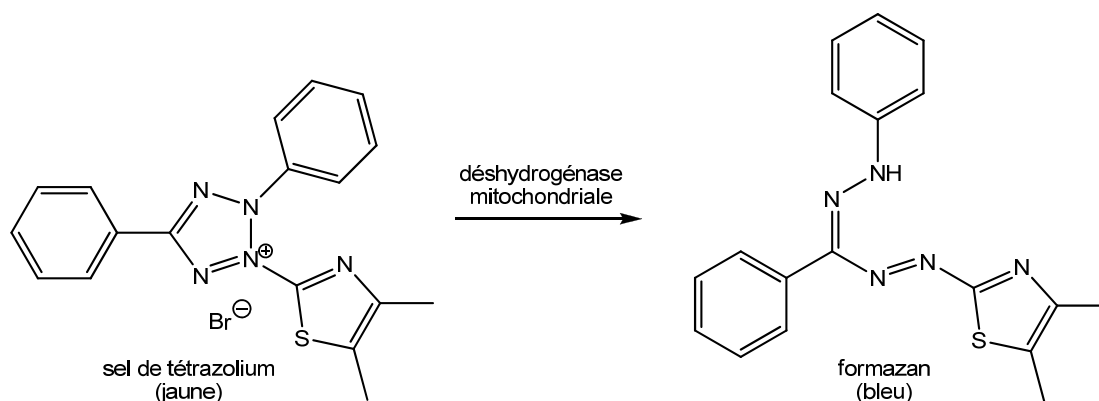
Dans un tube de Schlenk, une solution de potassium tétrachloroplatinate, K_2PtCl_4 , (109 mg, 0.26 mmol), est préparée dans l'eau (10 mL). Le mélange est agité sous atmosphère inerte à température ambiante pendant dix minutes, puis sont ajoutés le ligand chélatant **L⁸** (100 mg, 0.26 mmol) ainsi que quelques mL d'éthanol p.a. Le mélange est agité à 50°C pendant une nuit. Le précipité brun obtenu est filtré et le filtrat orange est extrait au dichlorométhane, séché sur MgSO_4 pour donner le complexe **37** sous forme de poudre orange après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: CH_2Cl_2 /diéthyl ether 5:1).

$[\text{PtCl}_2((\text{NC}_5\text{H}_4)_2\text{NOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)]$ (37). Rdt: 21%, 35 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.31 (dd, 2H, NC_5H_4 , J = 1.2 Hz, J = 6 Hz), 8.03 (td, 2H, NC_5H_4 , J = 1.2 Hz, J = 7.6 Hz), 7.64 (d, 2H, NC_5H_4 , J = 7.6 Hz), 7.43 (t, 4H, NC_5H_4 , J = 6 Hz), 4.47 (s, 5H, CH_{Fc}), 4.42 (t, 2H, CH_{Fc} , J = 2 Hz), 4.19 (t, 2H, CH_{Fc} , J = 2 Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.20 (CON), 152.97 (NC_5H_4), 149.74 (NC_5H_4), 140.30 (NC_5H_4), 125.31 (NC_5H_4), 125.01 (NC_5H_4), 72.68, 71.84, 71.67, 71.45 (CH_{Fc}). ESI-MS: m/z = 672.07 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Anal. Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ON}_3\text{FePtCl}_2 \cdot 3/2 \text{H}_2\text{O}$ (676.23) C, 37.30; H, 2.98; N, 6.21. Trouvé : C, 37.22; H, 2.77; N, 5.90%.

3 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 développées pendant 24 heures. Les complexes testés ainsi que les solutions de rHSA ont 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 trois fois 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 pour 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 **15** et **16** à des concentrations de 10 et 25 μM , et les cellules ont été exposées ainsi pendant 24 heures. Par la suite le milieu a été remplacé par RPMI sans rouge phénol et contenant 5% de sérum foetal de veau, puis les cellules ont été irradiées à 635 nm par une diode laser (Applied Optronics, South Plainfield, NJ) couplée à un diffuseur frontal (Medlight SA, Ecublens, Switzerland), avec une irradiation de 20 mW/cm^2 et des doses de lumières de 0 à 25 J/cm^2 . Les expériences ont été reproduites trois fois. L'analyse de la phototoxicité cellulaire par utilisation du test MTT est décrite ci-dessus, elle a été réalisée après une incubation de 24 heures après l'irradiation et comparée aux valeurs obtenues pour les cellules contrôles non irradiées.

Expériences de microscopie

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).

4 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). $E_{1/2}$ et ΔE_p du ferrocène dans la cellule utilisée sont respectivement de + 0.40 V/ECS et 0.08 V/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 VI

Annexes

1 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-97¹⁴⁴ et affinées à l'aide de SHELXL-97.¹⁴⁵ Les structures moléculaires ont été représentées à l'aide des programmes ORTEP et Mercury. Les Tableaux 1 à 15 résument les paramètres cristallographiques de chaque cristal mesuré.

Pour une partie des structures moléculaires décrites dans la présente thèse, les listes complètes des paramètres atomiques, 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 : 280633 : **1** · THF, 280634 : **2**, 280635 : **L¹**, 280636 : **3** · 2 CHCl₃, 280637 : **6**, 652979 : **11** · 3 CH₂Cl₂, 652978 : **13**, 657155 : **22** · 2 CHCl₃, 692820 : **27** · CHCl₃, 692821 : **31**.

Tableau 1 : Données radiocristallographiques pour **1** · THF

Formule Chimique	C ₄₀ H ₃₆ Fe ₂ N ₂ O ₉ Ru ₂
Masse molaire	1002.55
Couleur du cristal et forme	Orange, bloc
Taille du cristal	0.32 × 0.26 × 0.18
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	<i>P</i> 2 ₁
a (Å)	10.2754(8)
b (Å)	17.0987(13)
c (Å)	11.1261(8)
α (°)	90
β (°)	106.540(9)
γ (°)	90
V (Å ³)	1873.9(2)
Z	2
D _{calc} (g.cm ⁻³)	1.777
μ (Mo Kα) (mm ⁻¹)	1.609
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	3.82 < 2θ < 51.84
Réflexions uniques	7241
Réflexions observées [I > 2σ(I)]	6268
R _{int}	0.0483
Indices R finaux [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0298, wR ₂ 0.0626
Indices R (toutes données)	R ₁ = 0.0377, wR ₂ 0.0641
Coefficient de corrélation	0.948
Max, Min Δρ/e (Å ⁻³)	0.662, -0.957

Structure affinée sur F_o²: wR = [Σ[w(F_o² - F_c²)²] / Σw(F_o²)²]^{1/2}, où w⁻¹ = [Σ(F_o²) + (aP)² + bP] et P = [max(F_o², 0) + 2F_c²]/3

Tableau 2 : Données radiocristallographiques pour **2**

Formule Chimique	$C_{62}H_{48}Fe_2O_8P_2Ru_2$
Masse molaire	1296.78
Couleur du cristal et forme	Orange, bloc
Taille du cristal	$0.32 \times 0.26 \times 0.18$
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	$P2_1/m$
a (Å)	11.8573(8)
b (Å)	17.8627(9)
c (Å)	12.6909(8)
α (°)	90
β (°)	102.862(8)
γ (°)	90
V (Å ³)	2620.5(3)
Z	2
D _{calc} (g.cm ⁻³)	1.643
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	1.227
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	$4 < 2\theta < 51.88$
Réflexions uniques	5257
Réflexions observées [$I > 2\sigma(I)$]	3588
R _{int}	0.0583
Indices R finaux [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0268, wR_2 0.0520$
Indices R (toutes données)	$R_1 = 0.0517, wR_2 0.0549$
Coefficient de corrélation	0.839
Max, Min $\Delta\rho/e$ (Å ⁻³)	0.522, -1.086

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

Tableau 3 : Données radiocristallographiques pour L^1

Formule Chimique	$C_{16}H_{13}FeNO_2$
Masse molaire	307.12
Couleur du cristal et forme	Orange, plaque
Taille du cristal	$0.25 \times 0.25 \times 0.12$
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	$P\bar{1}$
a (Å)	5.8020(10)
b (Å)	10.242(2)
c (Å)	11.288(2)
α (°)	93.14(3)
β (°)	103.98(3)
γ (°)	97.93(3)
V (Å ³)	642.0(2)
Z	2
D_{calc} (g.cm ⁻³)	1.589
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	1.173
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	$4.04 < 2\theta < 52.24$
Réflexions uniques	2353
Réflexions observées [$I > 2\sigma(I)$]	1806
R_{int}	0.0438
Indices R finaux [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0329, wR_2 0.0722$
Indices R (toutes données)	$R_1 = 0.0496, wR_2 0.0781$
Coefficient de corrélation	0.937
Max, Min $\Delta\rho/e$ (Å ⁻³)	0.416, -0.816

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

Tableau 4 : Données radiocristallographiques pour $3 \cdot 2 \text{CHCl}_3$

Formule Chimique	$\text{C}_{60}\text{H}_{46}\text{Cl}_6\text{Fe}_4\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Ru}_2$
Masse molaire	1625.23
Couleur du cristal et forme	Orange, bloc
Taille du cristal	$0.32 \times 0.22 \times 0.10$
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	$P\bar{1}$
a (Å)	13.8596(12)
b (Å)	14.2649(12)
c (Å)	17.5106(15)
α (°)	113.829(10)
β (°)	91.681(10)
γ (°)	102.787(10)
V (Å ³)	3060.8(5)
Z	2
D _{calc} (g.cm ⁻³)	1.763
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	1.729
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	$4.04 < 2\theta < 52.0$
Réflexions uniques	11170
Réflexions observées [$I > 2\sigma(I)$]	6475
R _{int}	0.0394
Indices R finaux [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0515, wR_2 = 0.1253$
Indices R (toutes données)	$R_1 = 0.0922, wR_2 = 0.1382$
Coefficient de corrélation	0.889
Max, Min $\Delta\rho/e$ (Å ⁻³)	1.772, -1.497

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

Tableau 5 : Données radiocristallographiques pour **6**

Formule Chimique	$C_{62}H_{50}Fe_2N_2O_6P_2Ru_2$
Masse molaire	1294.82
Couleur du cristal et forme	Orange, bloc
Taille du cristal	$0.38 \times 0.34 \times 0.15$
Système cristallin	Trigonal
Groupe d'espace	$R\bar{3}c$
a (Å)	26.434(4)
b (Å)	26.434(4)
c (Å)	40.754(8)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	120
V (Å ³)	2466.2(7)
Z	18
D _{calc} (g.cm ⁻³)	1.569
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	1.172
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	$4.3 < 2\theta < 51.96$
Réflexions uniques	5031
Réflexions observées [$I > 2\sigma(I)$]	3805
R _{int}	0.0363
Indices R finaux [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0307, wR_2 0.0736$
Indices R (toutes données)	$R_1 = 0.0468, wR_2 0.0812$
Coefficient de corrélation	0.918
Max, Min $\Delta\rho/e$ (Å ⁻³)	0.727, -0.709

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

Tableau 6 : Données radiocristallographiques pour 7

Formule Chimique	$C_{66}H_{52}Cl_4O_{12}P_2Ru_2$
Masse molaire	1443.01
Couleur du cristal	Orange
Taille du cristal	
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	$P\bar{1}$
a (Å)	10.1138(9)
b (Å)	15.4929(13)
c (Å)	21.1252(17)
α (°)	91.972(10)
β (°)	96.308(10)
γ (°)	18.582(9)
V (Å ³)	3110.11
Z	
D _{calc} (g.cm ⁻³)	
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	
Réflexions uniques	
Réflexions observées [$I > 2\sigma(I)$]	
R _{int}	
Indices R finaux [$I > 2\sigma(I)$]	
Indices R (toutes données)	
Coefficient de corrélation	
Max, Min $\Delta\rho/e$ (Å ⁻³)	

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

Tableau 7 : Données radiocristallographiques pour **10**

Formule Chimique	$C_{42}H_{46}Cl_4N_4O_8Ru_2$
Masse molaire	1078.77
Couleur du cristal	Jaune
Taille du cristal	
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	$P\bar{1}$
a (Å)	10.2849(12)
b (Å)	11.1549(13)
c (Å)	20.220(3)
α (°)	95.111(10)
β (°)	94.363(10)
γ (°)	104.394(9)
V (Å ³)	2226.4
Z	2
D _{calc} (g.cm ⁻³)	1.609
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	0.974
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	$3.80 < 2\theta < 50.26$
Réflexions uniques	7868
Réflexions observées [$I > 2\sigma(I)$]	5227
R _{int}	0.0906
Indices R finaux [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0596, wR_2 0.1499$
Indices R (toutes données)	$R_1 = 0.0921, wR_2 0.1640$
Coefficient de corrélation	0.948
Max, Min $\Delta\rho/e$ (Å ⁻³)	0.809, -0.959

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

Tableau 8 : Données radiocristallographiques pour $\mathbf{11} \cdot 3 \text{CH}_2\text{Cl}_2$

Formule Chimique	$\text{C}_{57}\text{H}_{72}\text{Cl}_6\text{O}_{24}\text{P}_6\text{Ru}_6$
Masse molaire	2146.15
Couleur du cristal	Marron
Taille du cristal	
Système cristallin	Orthorhombique
Groupe d'espace	<i>Pbca</i>
a (Å)	15.232(1)
b (Å)	27.266(1)
c (Å)	40.753(2)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	16926.1(18)
Z	8
D _{calc} (g.cm ⁻³)	1.684
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	0.71073
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	4.14 < 2 θ < 52.12
Réflexions uniques	15315
Réflexions observées [$I > 2\sigma(I)$]	10655
R _{int}	0.0489
Indices R finaux [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0447, wR_2 = 0.1290$
Coefficient de corrélation	0.991
Max, Min $\Delta\rho/e$ (Å ⁻³)	2.120, -1.076

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

Tableau 9 : Données radiocristallographiques pour 13

Formule Chimique	$C_{86}H_{64}O_{16}P_4Ru_4$
Masse molaire	1881.59
Couleur du cristal	Jaune
Taille du cristal	
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	$P2_1/n$
a (Å)	11.763(1)
b (Å)	17.553(1)
c (Å)	19.640(2)
α (°)	90
β (°)	106.337(9)
γ (°)	90
V (Å ³)	3891.5(7)
Z	2
D _{calc} (g.cm ⁻³)	1.606
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	0.912
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	$3.18 < 2\theta < 50.28$
Réflexions uniques	6889
Réflexions observées [$I > 2\sigma(I)$]	3526
R _{int}	0.1141
Indices R finaux [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0412, wR_2 = 0.0636$
Coefficient de corrélation	0.659
Max, Min $\Delta\rho/e$ (Å ⁻³)	0.499, -0.521

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

Tableau 10 : Données radiocristallographiques pour **22** · 2 CHCl₃

Formule Chimique	C ₃₀ H ₃₃ Cl ₈ FeNO ₂ Ru
Masse molaire	880.09
Couleur du cristal	Orange
Taille du cristal	
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	$P\bar{1}$
a (Å)	10.4816(5)
b (Å)	12.8132(7)
c (Å)	13.7867(7)
α (°)	98.901(4)
β (°)	107.379(4)
γ (°)	97.329(4)
V (Å ³)	1715.88(15)
Z	2
D _{calc} (g·cm ⁻³)	1.703
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	1.516
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	3.16 < 2 θ < 58.62
Réflexions uniques	9258
Réflexions observées [I > 2 σ (I)]	8060
R _{int}	0.0414
Indices R finaux [I > 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0303, wR ₂ = 0.0770
Indices R (toutes données)	R ₁ = 0.0367, wR ₂ = 0.0789
Coefficient de corrélation	1.046
Max, Min $\Delta\rho/e$ (Å ⁻³)	2.036, -1.321

Structure affinée sur F₀²: $wR = [\sum[w(F_0^2 - F_c^2)^2] / \sum w(F_0^2)^2]^{1/2}$, où $w^{-1} = [\sum(F_0^2) + (aP)^2 + bP]$ et $P = [\max(F_0^2, 0) + 2F_c^2]/3$

Tableau 11 : Données radiocristallographiques pour $27 \cdot \text{CHCl}_3$

Formule Chimique	$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Cl}_5\text{FeN}_2\text{ORu}$
Masse molaire	745.72
Couleur du cristal et forme	Orange, bloc
Taille du cristal	0.37 x 0.30 x 0.29
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	$P 2_1 / c$
a (Å)	14.450(3)
b (Å)	27.116(5)
c (Å)	7.863(2)
α (°)	90.00
β (°)	103.68(3)
γ (°)	90.00
V (Å ³)	2993.5(11)
Z	4
D_{calc} (g.cm ⁻³)	1.655
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	1.461
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	$2.09 < \theta < 26.06$
Réflexions uniques	5410
Réflexions observées [$I > 2\sigma(I)$]	2509
R_{int}	0.0692
Indices R finaux [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0417, wR_2 0.0831$
Indices R (toutes données)	$R_1 = 0.1096, wR_2 0.0937$
Coefficient de corrélation	0.730
Max, Min $\Delta\rho/e$ (Å ⁻³)	0.681, -1.290

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

Tableau 12 : Données radiocristallographiques pour **31**

Formule Chimique	$C_{26}H_{30}Cl_2FeN_2O_2Ru$
Masse molaire	630.34
Couleur du cristal et forme	Orange, bloc
Taille du cristal	$P\bar{1}$
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	0.35 x 0.27 x 0.16
a (Å)	11.8573(8)
b (Å)	12.8274(9)
c (Å)	19.0365(14)
α (°)	105.798(6)
β (°)	103.102(6)
γ (°)	96.764(5)
V (Å ³)	2663.3(3)
Z	4
D_{calc} (g.cm ⁻³)	1.572
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	1.338
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	$1.68 < \theta < 25.68$
Réflexions uniques	10045
Réflexions observées [$I > 2\sigma(I)$]	6464
R_{int}	0.0446
Indices R finaux [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0304, wR_2 = 0.0535$
Indices R (toutes données)	$R_1 = 0.0587, wR_2 = 0.0568$
Coefficient de corrélation	0.800
Max, Min $\Delta\rho/e$ (Å ⁻³)	0.416, -0.569

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

Tableau 13 : Données radiocristallographiques pour **L**⁸

Formule Chimique	C ₂₁ H ₁₇ FeN ₃ O
Masse molaire	383.23
Couleur du cristal	Orange
Taille du cristal	
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	C2/c
a (Å)	41.620(8)
b (Å)	6.5130(10)
c (Å)	12.922(3)
α (°)	90
β (°)	104.69(3)
γ (°)	90
V (Å ³)	3388.28
Z	8
D _{calc} (g.cm ⁻³)	1.503
μ (Mo Kα) (mm ⁻¹)	0.905
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	4.04 < 2θ < 51.98
Réflexions uniques	3308
Réflexions observées [I > 2σ(I)]	2338
R _{int}	0.0489
Indices R finaux [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0323, wR ₂ = 0.0749
Indices R (toutes données)	R ₁ = 0.0509, wR ₂ = 0.0789
Coefficient de corrélation	0.877
Max, Min Δρ/e (Å ⁻³)	0.302, -0.575

Structure affinée sur F₀²: $wR = [\sum[w(F_0^2 - F_c^2)^2] / \sum w(F_0^2)^2]^{1/2}$, où $w^{-1} = [\sum(F_0^2) + (aP)^2 + bP]$ et $P = [\max(F_0^2, 0) + 2F_c^2]/3$

Tableau 14 : Données radiocristallographiques pour [36] [BF₄]

Formule Chimique	C ₃₃ H ₃₅ ClFeN ₃ ORuBF ₄
Masse molaire	768.82
Couleur du cristal	Orange
Taille du cristal	
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	P2 ₁ /c
a (Å)	14.670(3)
b (Å)	17.980(4)
c (Å)	13.090(3)
α (°)	90
β (°)	106.28(3)
γ (°)	90
V (Å ³)	3314.26
Z	4
D _{calc} (g.cm ⁻³)	1.541
μ (Mo Kα) (mm ⁻¹)	1.027
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	4.34 < 2θ < 52.22
Réflexions uniques	5641
Réflexions observées [I > 2σ(I)]	2030
R _{int}	0.0830
Indices R finaux [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0434, wR ₂ = 0.0700
Indices R (toutes données)	R ₁ = 0.1359, wR ₂ = 0.0825
Coefficient de corrélation	0.628
Max, Min Δρ/e (Å ⁻³)	0.645, -1.136

Structure affinée sur F₀²: $wR = [\sum[w(F_0^2 - F_c^2)^2] / \sum w(F_0^2)^2]^{1/2}$, où $w^{-1} = [\sum(F_0^2) + (aP)^2 + bP]$ et $P = [\max(F_0^2, 0) + 2F_c^2]/3$

Tableau 15 : Données radiocristallographiques pour **37**

Formule Chimique	C ₂₁ H ₁₇ Cl ₂ FeN ₃ OPt
Masse molaire	649.22
Couleur du cristal	Rouge
Taille du cristal	
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	P2 ₁ /n
a (Å)	9.710(2)
b (Å)	17.520(4)
c (Å)	14.340(3)
α (°)	90
β (°)	93.90(3)
γ (°)	90
V (Å ³)	2433.9(9)
Z	4
D _{calc} (g.cm ⁻³)	1.772
μ (Mo Kα) (mm ⁻¹)	6.572
Température (K)	203(2)
Amplitude des scans (°)	3.68 < 2θ < 50.34
Réflexions uniques	4334
Réflexions observées [I > 2σ(I)]	2706
R _{int}	0.1401
Indices R finaux [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0644, wR ₂ = 0.1563
Indices R (toutes données)	R ₁ = 0.0866, wR ₂ = 0.1623
Coefficient de corrélation	0.882
Max, Min Δρ/e (Å ⁻³)	1.517, -3.385

Structure affinée sur F₀²: $wR = [\sum[w(F_0^2 - F_c^2)^2] / \sum w(F_0^2)^2]^{1/2}$, où $w^{-1} = [\sum(F_0^2) + (aP)^2 + bP]$ et $P = [\max(F_0^2, 0) + 2F_c^2]/3$

2 Liste des publications

- 11- **M. Auzias**, J. Mattsson, B. Therrien, G. Süß-Fink. New Dinuclear $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ Sawhorse-Type Complexes Containing Bridging Carboxylato Ligands. *Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie*, in press.
- 10- **M. Auzias**, J. Gueniat, B. Therrien, G. Süß-Fink, A. K. Renfrew, P. J. Dyson. Arene-ruthenium complexes with ferrocene-derived ligands: synthesis and characterization of complexes of the type $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\text{NC}_5\text{H}_4\text{CH}_2\text{NHOC-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)\text{Cl}_2]$ and $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\text{NC}_3\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}_2\text{C-C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)\text{Cl}_2]$. *Journal of Organometallic Chemistry*, in press.
- 9- S. Frein, **M. Auzias**, A. Sondenecker, L. Vieille-Petit, B. Guintchin, N. Maringa, G. Süß-Fink, J. Barberá, R. Deschenaux. Mesomorphic Metallo-Dendrimers Based on the Metal–Metal Bonded $\text{Ru}_2(\text{CO})_4$ Sawhorse Unit. *Chemistry of Materials*, **2008**, 20, 1340-1343.
- 8- **M. Auzias**, B. Therrien, G. Süß-Fink, P. Štěpnička, W. H. Ang, P. J. Dyson. Ferrocenoyl Pyridine Arene Ruthenium Complexes with Anticancer Properties: Synthesis, Structure, Electrochemistry and Cytotoxicity. *Inorganic Chemistry*, **2008**, 47 (2), 578-583.
- 7- **M. Auzias**, B. Therrien and G. Süß-Fink. Tetra- and hexanuclear cage molecules based on diruthenium tetracarbonyl sawhorse units: Synthesis and molecular structure of $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{PPh}_3)_2\}_2(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2)_2]$ and $[\{\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{PMe}_3)_2\}_3(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{CO}_2)_3]$. *Inorganic Chemistry Communications*, **2007**, 10 (12), 1420-1424.
- 6- **M. Auzias**, B. Therrien and G. Süß-Fink. 1,1'-Ferrocene dicarboxylic acid pyridin-4-yl ester: A new bidentate ligand in arene ruthenium chemistry. *Inorganic Chemistry Communications*, **2007**, 10 (11), 1239-1243.
- 5- **M. Auzias**, G. Süß-Fink, P. Štěpnička and J. Ludvík. Dinuclear ruthenium sawhorse-type complexes containing carboxylato bridges and ferrocenyl substituents: Synthesis and electrochemistry. *Inorganica Chimica Acta*, **2007**, 360 (6), 2023-2028.
- 4- **M. Auzias**, B. Therrien, G. Süß-Fink, P. Štěpnička and J. Ludvík. Synthesis, structure and electrochemistry of cationic diruthenium complexes of the type $[(\text{N}\cap\text{N})_2\text{Ru}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-CO})_2(\mu\text{-OOCFc})]^+$ containing a ferrocenecarboxylato bridge and two chelating aromatic diimine ligands. *Journal of Organometallic Chemistry*, **2007**, 692 (4), 755-760.
-

3- **M. Auzias**, B. Therrien, G. Süss-Fink. Ru₂(CO)₄(O₂CR)₂(PPh₃)₂ sawhorse-type complexes containing μ_2 - η^2 -carboxylato ligands derived from biologically active acids. *Inorganica Chimica Acta*, **2006**, 359 (10), 3412-3416.

2- **M. Auzias**, B. Therrien, G. Labat, H. Stoeckli-Evans, G. Süss-Fink. Dinuclear ruthenium sawhorse-type complexes containing bridging ligands with ferrocenyl substituents in endo/endo, endo/exo and exo/exo orientations. *Inorganica Chimica Acta*, **2006**, 359 (3), 1012-1017.

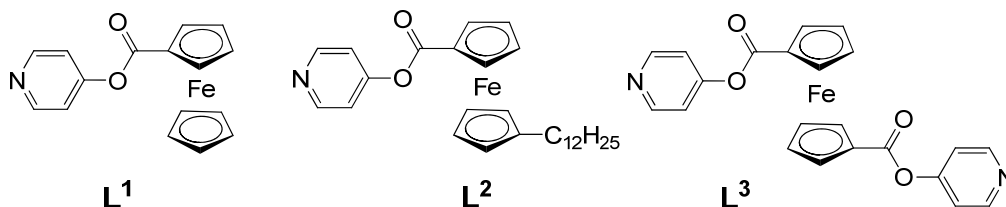
1- **M. Auzias**, B. Therrien, G. Süss-Fink. 1.Di-[μ]-pivalamidato-bis[dicarbonyl(triphenylphosphine)ruthenium(II)](Ru-Ru). *Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online*, **2005**, E61, m2426-m2427.

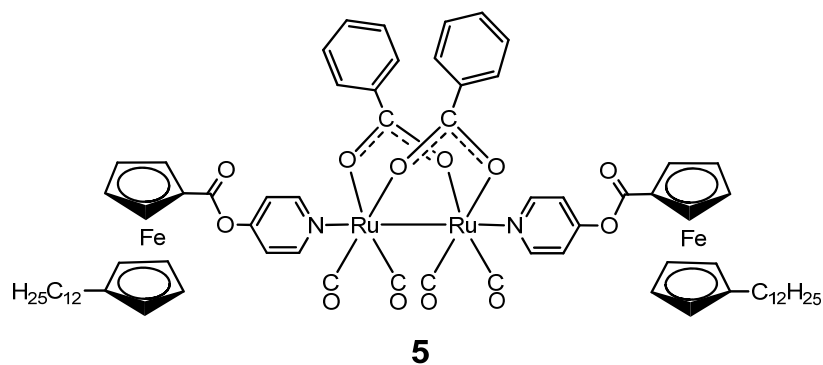
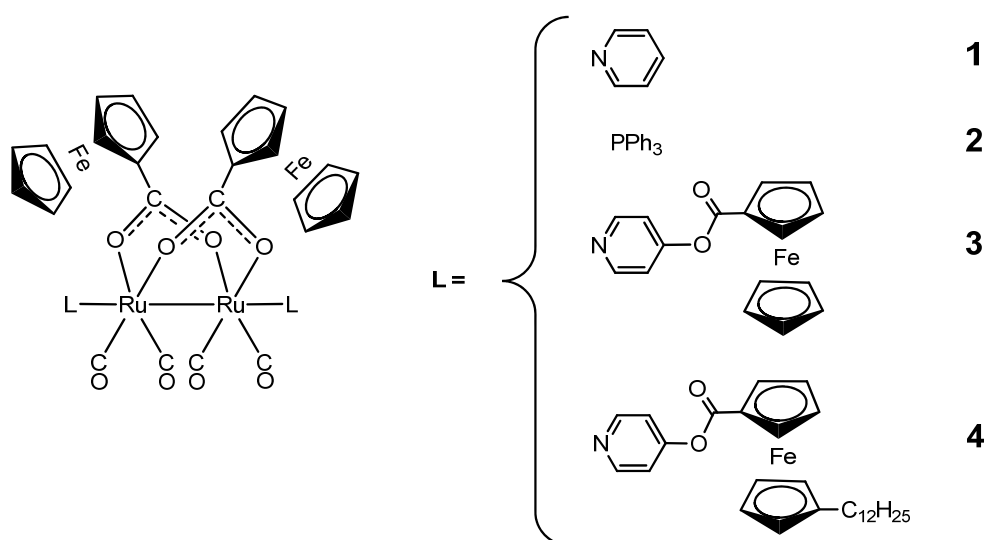
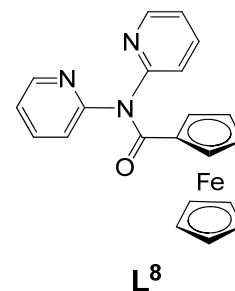
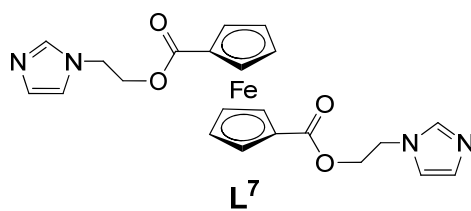
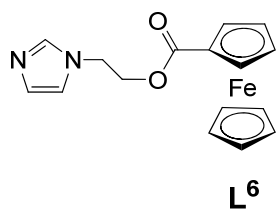
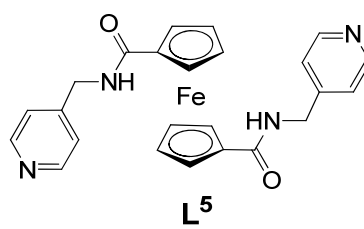
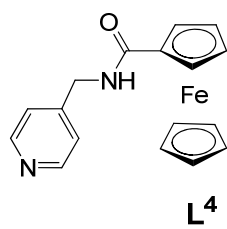
POSTERS:

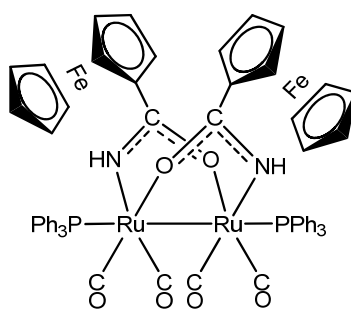
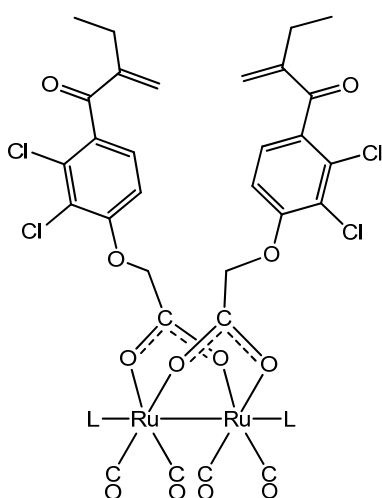
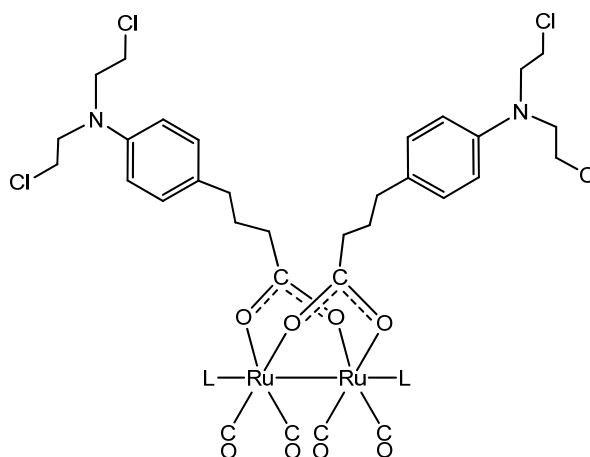
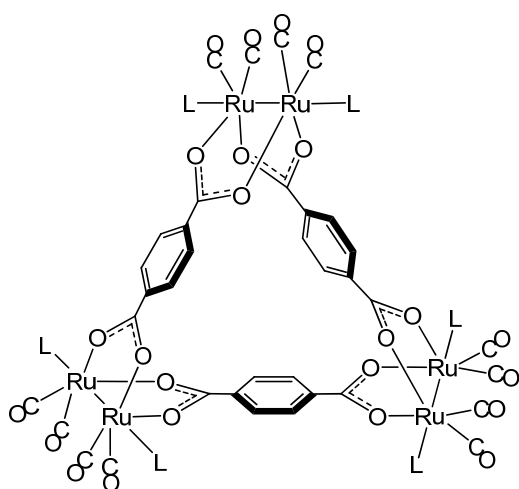
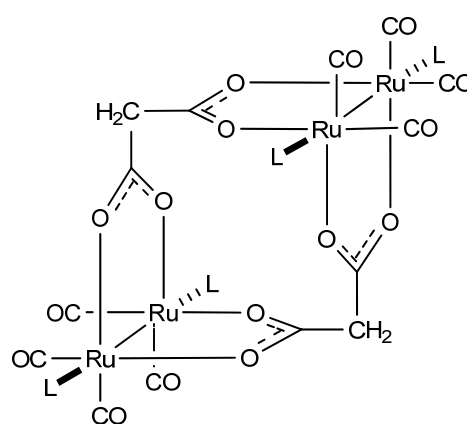
2- "Square and Triangle: Tetra- and Hexanuclear Cage Molecules Based on Sawhorse Units", November **2007**, BeNeFri Day, **Neuchâtel**.

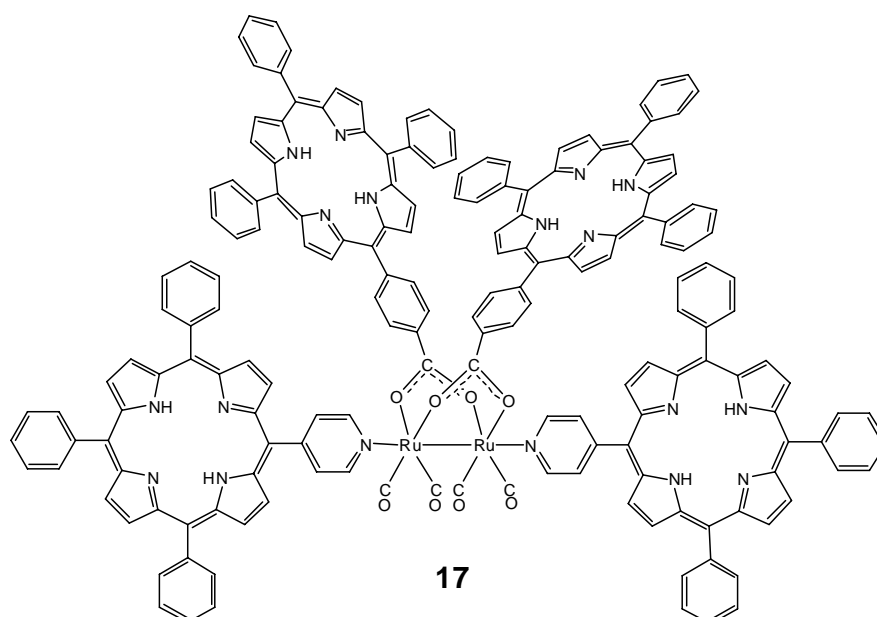
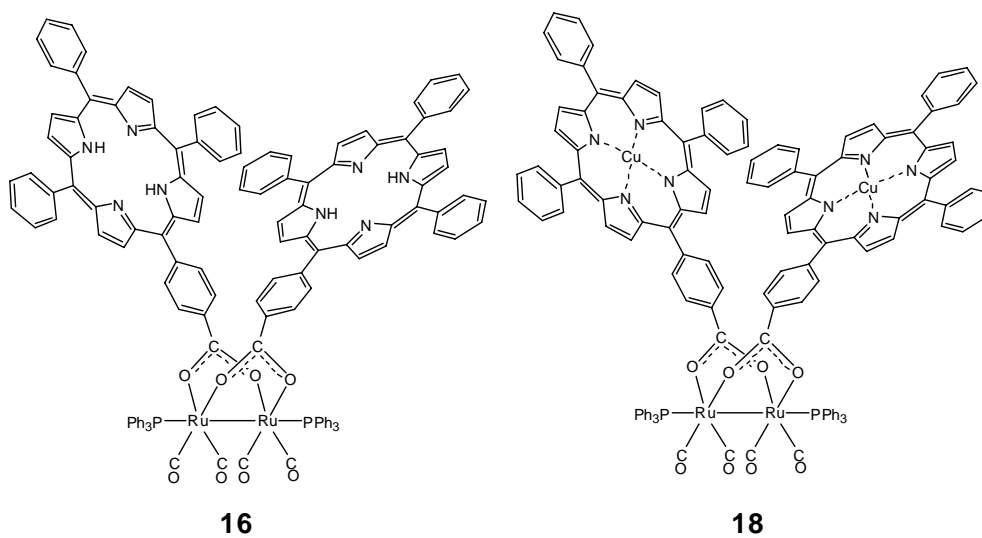
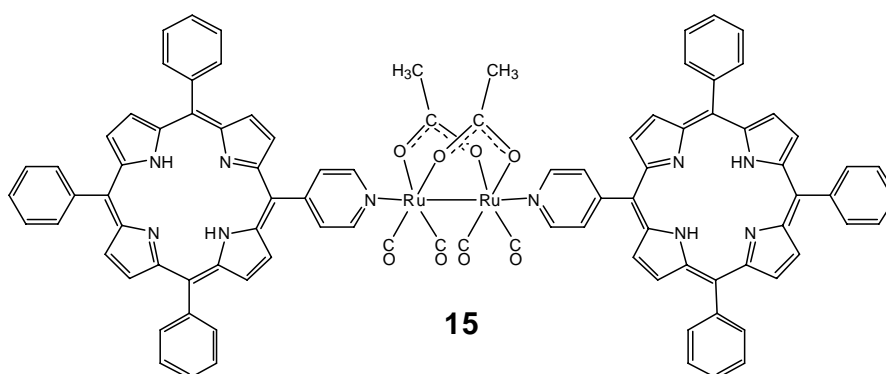
1- "Ferrocenoyl Pyridine Arene Ruthenium Complexes: Synthesis, Electrochemistry and Anti-Tumor Activity", September **2007**, Swiss Chemical Society Fall Meeting, **Lausanne**.

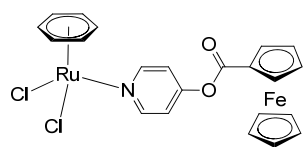
3 Liste schématique des composés nouveaux



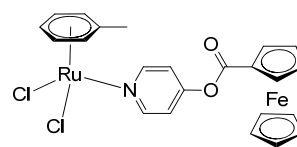


**6****7:** L = PPh₃; **8:** L = C₅H₅N**9:** L = PPh₃; **10:** L = C₅H₅N**11:** L = PMe₃; **12:** L = 3,5-Me₂C₅H₃N**13:** L = PPh₃; **14:** L = 3,5-Me₂C₅H₃N

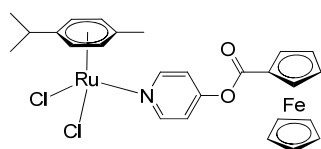




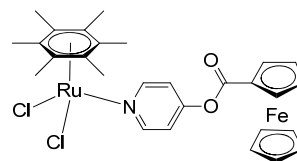
19



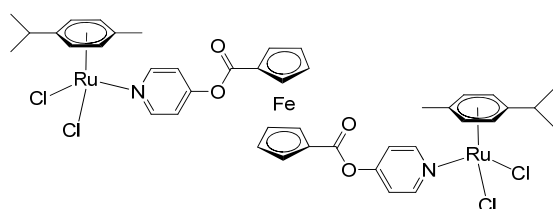
20



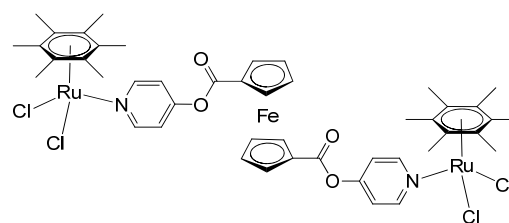
21



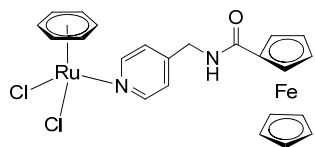
22



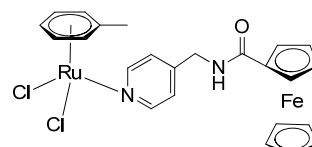
23



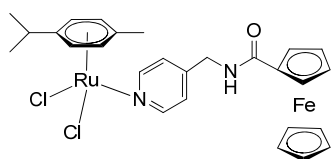
24



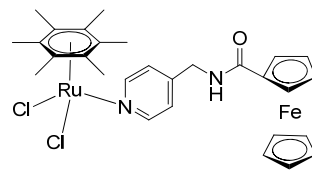
25



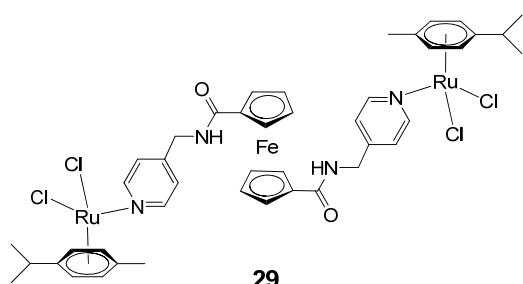
26



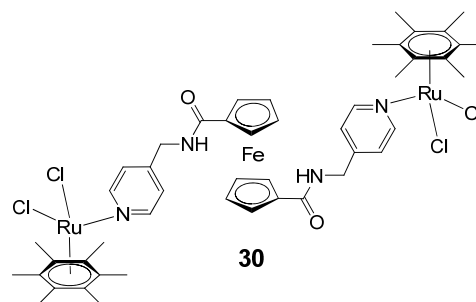
27



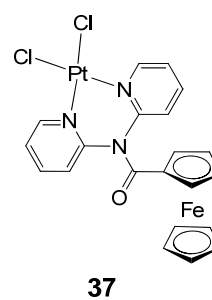
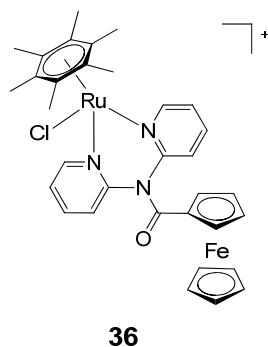
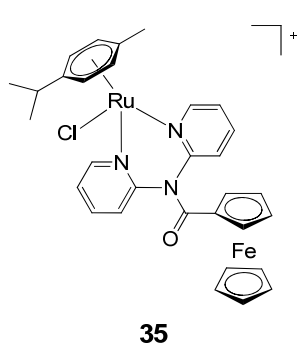
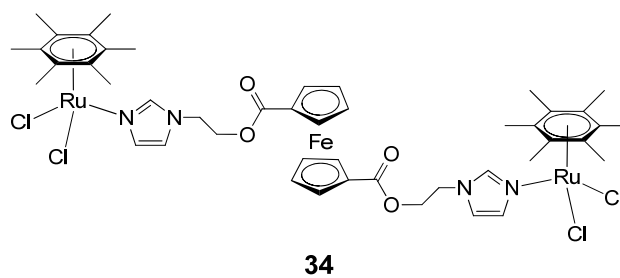
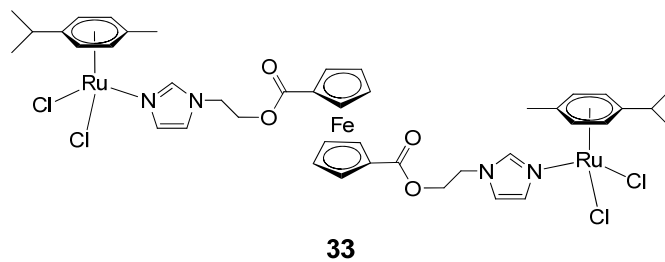
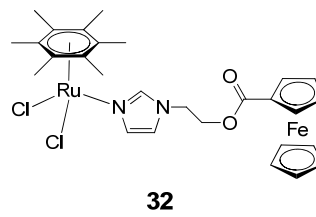
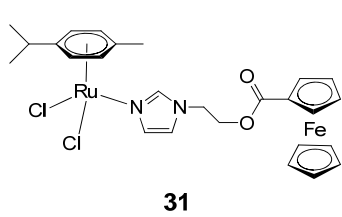
28



29



30



Chapitre VII

Références

-
- ¹ E. R. Corey, L. F. Dahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2203.
 - ² R. Manson, A. I. Rae, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 778.
 - ³ B. F. G. Johnson, S. Tay, *Inorg. Chim. Acta* **2002**, 332, 210.
 - ⁴ M. I. Bruce, C. M. Jensen, N. L. Jones, *Inorganic Syntheses* Ed. H. D. Kaesz, John Wiley & Sons, Inc., **1989**, 26, 259.
 - ⁵ B. F. G. Johnson, J. Lewis, *Inorganic Syntheses* Ed. H. D. Kaesz, John Wiley & Sons, Inc., **1972**, 13, 92.
 - ⁶ B. R. James, G. L. Rempel, W. K. Teo, *Inorganic Syntheses* Ed. H. D. Kaesz, John Wiley & Sons, Inc., **1975**, 16, 45.
 - ⁷ A. Mantovani, S. Cenini, *Inorganic Syntheses* Ed. H. D. Kaesz, John Wiley & Sons, Inc., **1975**, 16, 47.
 - ⁸ N. E. Leadbeater, K. M. Shoemaker, *Organometallics* **2008**, 27, 1254.
 - ⁹ G. R. Crooks, B. F. G. Johnson, J. Lewis, I. G. Williams and G. Gamlen, *J. Chem. Soc. A* **1969**, 2761.
 - ¹⁰ H. Schumann, J. Opitz and J. Pickardt, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 128, 253.
 - ¹¹ G. Süss-Fink, G. Herrmann, P. Morys, J. Ellermann, A. Veit, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 284, 263.
 - ¹² (a) F. Neumann, H. Stoeckli-Evans and G. Süss-Fink, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 379, 139. (b) M. Auzias, B. Therrien, G. Süss-Fink. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2005**, E61, m2426.
-

-
- ¹³ G. Rheinwald, H. Stoeckli-Evans and G. Süss-Fink, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *441*, 295.
- ¹⁴ F. Neumann and G. Süss-Fink, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *367*, 175.
- ¹⁵ F. Neumann, H. Stoeckli-Evans and G. Süss-Fink, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *379*, 151.
- ¹⁶ M. Langenbahn, H. Stoeckli-Evans and G. Süss-Fink, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *397*, 347.
- ¹⁷ G. Rheinwald, *Thèse*, Université de Neuchâtel, **1994**.
- ¹⁸ D. S. Bohle, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 1097.
- ¹⁹ S. E. Kabir, S. J. Ahmed, M. I. Hyder, M. A. Miah, D. W. Bennett, D. T. Haworth, T. A. Siddiquee, E. Rosenberg, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3412.
- ²⁰ S. Buck, G. Maas, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2774.
- ²¹ M. Grohmann, G. Maas, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12172.
- ²² L. Schäffler, U. R. Werz, G. Maas, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 3152.
- ²³ L. Schäffler, B. Müller, G. Maas, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 970.
- ²⁴ L. Schäffler, S. Buck, G. Maas, *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 109.
- ²⁵ M. Auzias, J. Mattsson, *résultats non publiés*.
- ²⁶ C. M. Kepert, G. B. Deacon, L. Spiccia, G. D. Fallon, B. W. Skelton, H. W. White, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2867.
- ²⁷ Y. Blum, Y. Shvo, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *263*, 93.
- ²⁸ Y. Shvo, Y. Blum, D. Reshef, M. Menzin, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *226*, C21.
-

-
- ²⁹ (a) M. Rotem, Y. Shvo, *Organometallics* **1983**, 2, 1689. (b) M. Rotem, Y. Shvo, I. Goldberg, U. Shmueli, *Organometallics* **1984**, 3, 1758.
- ³⁰ M. Rotem, Y. Shvo, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 448, 189.
- ³¹ U. Matteoli, G. Menchi, P. Frediani, M. Bianchi, F. Piacenti, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 281.
- ³² A. Salvini, P. Frediani, D. Rovai, M. Bianchi, F. Piacenti, *J. Mol. Catal.* **1994**, 89, 77.
- ³³ (a) P. Frediani, M. Bianchi, A. Salvini, R. Guarducci, L. C. Carluccio, F. Piacenti, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 498, 187. (b) A. Salvini, P. Frediani, E. Rivalta, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, 351, 225. (c) P. Frediani, C. Giannelli, A. Salvini, S. Ianelli, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 667, 197.
- ³⁴ A. Salvini, P. Frediani, C. Giannelli, L. Rosi, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 371.
- ³⁵ G. F. Schmidt, G. Süss-Fink, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 362, 179.
- ³⁶ J.-L. Wolfender, F. Neumann, G. Süss-Fink, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 389, 351.
- ³⁷ M. Picquet, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron* **1999**, 55, 3937.
- ³⁸ B. Sellier, D. Heins, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron* **1995**, 51, 10901.
- ³⁹ G. Maas, T. Werle, M. Alt, D. Mayer, *Tetrahedron* **1993**, 49, 881.
- ⁴⁰ G. Maas, J. Seitz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6137.
- ⁴¹ T. Werle, G. Maas, *Adv. Syn. Catal.* **2001**, 343, 37.
- ⁴² T. Werle, L. Schäffler, G. Maas, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5562.
- ⁴³ M. Grohmann, G. Maas, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 12172.
-

-
- ⁴⁴ S. Buck, G. Maas, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2774.
- ⁴⁵ M. Grohmann, S. Buck, L. Schäffler, G. Maas, *Adv. Syn. Catal.* **2006**, *348*, 2203.
- ⁴⁶ (a) A. M. Giroud-Godquin, J. C. Marchon, D. Guillon, A. Skoulios, *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 5502. (b) O. Poizat, D. P. Strommen, P. Maldivi, A.-M. Giroud-Godquin, J.-C. Marchon, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4851.
- ⁴⁷ (a) P. Maldivi, A.-M. Giroud-Godquin, J.-C. Marchon, D. Guillon, A. Skoulios, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 552. (b) J.-C. Marchon, P. Maldivi, A.-M. Giroud-Godquin, D. Guillon, A. Skoulios, D. P. Strommen, *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. A* **1990**, *330*, 109. (c) L. Bonnet, F. D. Cukiernik, P. Maldivi, A.-M. Giroud-Godquin, J.-C. Marchon, M. Ibn-Elhaj, D. Guillon, A. Skoulios, *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 31.
- ⁴⁸ J. Barberá, M. A. Esteruelas, A.-M. Levelut, L. A. Oro, J. L. Serrano, E. Sola, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 732.
- ⁴⁹ J. Barberá, C. Cativiela, J. L. Serrano, M. M. Zurbano, *Adv. Mater.* **1991**, *3*, 602.
- ⁵⁰ R. Atencio, J. Barberá, C. Cativiela, F. J. Lahoz, J. L. Serrano, M. M. Zurbano, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11558.
- ⁵¹ (a) R. H. Clayton, M. H. Chisholm, F. D. Darrington, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1481. (b) D. V. Baxter, R. H. Clayton, M. H. Chisholm, J. C. Huffman, E. F. Putilina, S. L. Tagg, J. L. Wesemann, J. W. Zwanziger, F. D. Darrington, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4551.
- ⁵² R. Deschenaux, B. Donnio, G. Rheinwald, F. Stauffer, G. Süss-Fink, J. Velker, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 4351.
- ⁵³ 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.
-

-
- ⁵⁴ G. Winkhaus, H. Singer, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *7*, 487.
- ⁵⁵ R. A. Zelonka, M. C. Baird, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3063.
- ⁵⁶ M. A. Bennett, A. K. Smith, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 233.
- ⁵⁷ J. Canivet, B. Therrien, G. Süss-Fink, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2005**, *61*, M1090.
- ⁵⁸ M. A. Bennett, T. N. Huang, T. W. Matheson, A. K. Smith, *Inorganic Syntheses* Ed. H. D. Kaesz, John Wiley & Sons, Inc., **1982**, *21*, 74.
- ⁵⁹ M. A. Bennett, L. Y. Goh, I. J. McMahon, T. R. B. Mitchell, G. B. Robertson, T. W. Turney, W. A. Wickramasinghe, *Organometallics* **1992**, *11*, 3069.
- ⁶⁰ P. Pinto, G. Marconi, F. W. Heinemann, U. Zenneck, *Organometallics* **2004**, *23*, 374.
- ⁶¹ B. Therrien, T. R. Ward, M. Pilkington, C. Hoffmann, F. Gilardoni, J. Weber, *Organometallics* **1998**, *17*, 330.
- ⁶² A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1951.
- ⁶³ H. H. Blazer, S. Berger, *Magn. Reson. Chem.* **1990**, *28*, 437.
- ⁶⁴ (a) M. A. Bennett, H. Neumann, M. Thomas, X.-Q. Wang, P. Pertici, P. Salvadori, G. Vitulli, *Organometallics* **1991**, *10*, 3237. (b) G. Bodes, F. W. Heinemann, G. Marconi, S. Neumann, U. Zenneck, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *641*, 90.
- ⁶⁵ (a) P. Pertici, G. Vitulli, R. Lazzaroni, P. Salvadori, P. L. Barili, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 1019. (b) G. Marconi, H. Baier, F. W. Heinemann, P. Pinto, H. Pritzkow, U. Zenneck, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *352*, 188.
- ⁶⁶ L. Vieille-Petit, G. Süss-Fink, B. Therrien, T. R. Ward, H. Stoeckli-Evans, G. Labat, L. Karmazin-Brelot, A. Neels, T. Bürgi, R. G. Finke, C. M. Hagen, *Organometallics* **2005**, *24*, 6104.
-

-
- ⁶⁷ M. Stebler-Rothlisberger, W. Hummel, P. A. Pittet, H. B. Burgi, A. Ludi, A. E. Merbach, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1358.
- ⁶⁸ (a) M. Faure, M. Jahncke, A. Neels, H. Stoeckli-Evans, G. Süss-Fink, *Polyhedron* **1999**, *18*, 2679. (b) L. Vieille-Petit, M. J.-L. Tschan, G. Süss-Fink, G. Laurency, C. M. Hagen, R. G. Finke, *Polyhedron* **2005**, *24*, 1961. (c) L. Vieille-Petit, B. Therrien, G. Süss-Fink, T. R. Ward, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, 117. (d) L. Vieille-Petit, L. Karmazin-Brelot, G. Labat, G. Süss-Fink, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3907. (e) C. M. Hagen, L. Vieille-Petit, G. Laurency, G. Süss-Fink, R. G. Finke, *Organometallics* **2005**, *24*, 1819.
- ⁶⁹ (a) G. Meister, G. Rheinwald, H. Stoeckli-Evans, G. Süss-Fink, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 3215. (b) L. Plasseraud, G. Süss-Fink, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *539*, 163. (c) F. Chérioux, B. Therrien, G. Süss-Fink, *Chem. Commun.* **2004**, 204.
- ⁷⁰ P. J. Sadler, *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, *36*, 1.
- ⁷¹ M. J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *236*, 209.
- ⁷² B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* **1969**, *222*, 385.
- ⁷³ (a) J. Reedijk, *Chem. Commun.* **1996**, *7*, 801. (b) E. Wong, C. M. Giandomenico, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2451 et références citées (c) T. Boulikas, M. Vougiouka, *Oncol. Rep.* **2003**, *10*, 1663.
- ⁷⁴ (a) G. Chu, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 787. (b) M. A. Fuertes, C. Alonso, J. M. Perez, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 645. (c) R. Agarwal, S. B. Kaye, *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 502.
- ⁷⁵ D. Wang, S. J. Lippard, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 307.
- ⁷⁶ (a) P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1137. (b) F. Carso, M. Rossi, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 49.
-

-
- ⁷⁷ (a) A. Erck, L. Rainen, J. Whileyma, I. M. Chang, A. P. Kimball, J. Bear, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1974**, *145*, 1278. (b) G. Mestroni, E. Alessio, A. S. Santi, S. Geremia, A. Bergamo, G. Sava, A. Boccarelli, A. Schettino, A. Coluccia, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *273*, 62.
- ⁷⁸ J. D. Higgins, L. Neely, S. Fricker, *J. Inorg. Biochem.* **1993**, *49*, 149.
- ⁷⁹ H. Elo, P. Lumme, *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *136*, 149.
- ⁸⁰ (a) P. Calamai, S. Carotti, A. Guerri, L. Messori, E. Mini, P. Orioli, G. P. Speroni, *J. Inorg. Biochem.* **1997**, *66*, 103. (b) P. Calamai, S. Carotti, A. Guerri, T. Mazzei, L. Messori, E. Mini, P. Orioli, G. P. Speroni, *Anti-Cancer Drug Des.* **1998**, *13*, 67.
- ⁸¹ C. S. Allardyce, P. J. Dyson, *Platinum Met. Rev.* **2001**, *45*, 62.
- ⁸² (a) M. J. Clarke, S. Bitler, D. Rennert, M. Buchbinder, A. D. Kelman, *J. Inorg. Biochem.* **1980**, *12*, 79. (b) P. Schluga, C. G. Hartinger, A. Egger, E. Reisner, M. Galanski, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *Dalton Trans.* **2006**, *14*, 1796.
- ⁸³ M. J. Clarke, *Met. Ions Biol. Syst.* **1980**, *11*, 231.
- ⁸⁴ (a) E. Alessio, G. Mestroni, G. Nardin, W. M. Attia, M. Calligaris, G. Sava, S. Zorzet, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 4099. (b) M. Coluccia, G. Sava, F. Roseto, A. Nassi, A. Boccarelli, D. Giordano, E. Alessio, G. Mestroni, *Eur. J. Cancer* **1993**, *29A*, 1873. (c) G. Sava, S. Pacor, S. Zorzet, E. Alessio, G. Mestroni, *Pharmacol. Res.* **1989**, *21*, 617. (d) D. T. T. Yapp, S. J. Rettig, B. R. James, K. A. Skov, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5635.
- ⁸⁵ A. H. Velders, H. Kooijman, A. L. Spek, J. G. Haasnoot, D. de Vos, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 2966.
- ⁸⁶ (a) M. Clarke, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *232*, 69. (b) L. J. K. Boerner J. M. Zaleski, *Current Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 135.
-

-
- ⁸⁷ (a) G. Sava, R. Gagliardi, A. Bergamo, E. Alessio, G. Mestroni, *Anticancer Res.* **1999**, *19*, 969. (b) G. Sava, A. Bergamo, *Int. J. Oncol.* **2000**, *17*, 353. (c) A. Bergamo, B. Gava, E. Alessio, G. Mestroni, B. Serli, M. Cocchiato, S. Zorzat, G. Sava, *Int. J. Oncol.* **2002**, *21*, 1331. (d) J. M. Rademaker-Lakhai, D. Van den Bongard, D. Pluim, J. H. Beijnen, J. H. Schellens, *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 3717. (e) M. Groessl, E. Reisner, C. G. Hartinger, R. Eichinger, O. Semenova, A. R. Timerbaev, M. A. Jakupec, V. B. Arion, B. K. Keppler, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2185.
- ⁸⁸ (a) B. K. Keppler, M. Henn, U. M. Juhl, M. R. Berger, R. Niebl, F. E. Wagner, *Prog. Clin. Biochem. Med.* **1989**, *10*, 41. (b) M. Pongratz, P. Schluga, M. A. Jakupec, V. B. Arion, C. G. Hartinger, G. Allmaier, B. K. Keppler *J. Anal. At. Spectrom.* **2004**, *19*, 46. (c) S. Kapitza, M. Pongratz, M. A. Jakupec, P. Heffeter, W. Berger, L. Lackinger, B. K. Keppler, B. Marian, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2005**, *131*, 101. (d) C. G. Hartinger, S. Zorbas-Seifried, M. A. Jakupec, B. Kynast, H. Zorbas, B. K. Keppler, *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 891.
- ⁸⁹ P. J. Dyson, G. Sava, *Dalton Trans.* **2006**, 1929.
- ⁹⁰ L. D. Dale, J. H. Tocher, T. M. Dyson, D. I. Edwards, D. A. Tocher *Anti-Cancer Drug Des.* **1992**, *7*, 3.
- ⁹¹ (a) C. S. Allardyce, P. J. Dyson, D. J. Ellis, S. L. Heath, *Chem. Commun.* **2001**, 1396. (b) C. S. Allardyce, P. J. Dyson, D. J. Ellis, P. A. Satler, R. Scopelliti, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *668*, 35. (c) C. Scolaro, A. Bergamo, L. Brescacin, R. Delfino, M. Cocchiato, G. Laurency, T. J. Geldbach, G. Sava, P. J. Dyson, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4161.
- ⁹² A. Dorcier, P. J. Dyson, C. Gossens, U. Rothlisberger, R. Scopelliti, I. Tavernelli, *Organometallics* **2005**, *24*, 2114.
- ⁹³ W. A. Ang, E. Daldini, C. Scolaro, R. Scopelliti, L. Juillerat-Jeannerat, P. J. Dyson, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9006.
-

-
- ⁹⁴ W. H. Ang, E. Daldini, L. Juillerat-Jeanneret, P. J. Dyson, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 9048.
- ⁹⁵ R. E. Morris, R. E. Aird, P. Del, S. Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hugues, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D. I. Jodrell, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3616.
- ⁹⁶ 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.
- ⁹⁷ (a) A. Habtemariam, M. Melchart, R. Fernandez, S. Parsons, I. D. H. Oswald, A. Parkin, F. P. A. Fabbiani, J. E. Davidson, A. Dawson, R. E. Aird, D. I. Jodrell, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6858. (b) S. J. Dougan, P. J. Sadler, *Chimia* **2007**, *61*, 704 et références citées.
- ⁹⁸ B. Therrien, W. H. Ang, F. Chérioux, L. Vieille-Petit, L. Juillerat-Jeanneret, G. Süß-Fink, P. J. Dyson, *J. Cluster Sci.* **2007**, *18*, 741.
- ⁹⁹ C. Allardyce, P. J. Dyson, *J. Cluster Sci.* **2001**, *12*, 563.
- ¹⁰⁰ F. Schmitt, P. Govindaswamy, G. Süß-Fink, W. H. Ang, P. J. Dyson, L. Juillerat-Jeanneret, B. Therrien, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1811.
- ¹⁰¹ (a) T. J. Kealy, P. L. Pauson, *Nature* **1951**, *168*, 1039. (b) S. A. Miller, J. A. Tebboth, J. F. Tremaine, *J. Chem. Soc.* **1952**, 632.
- ¹⁰² (a) G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting, R. B. Woddward, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2125. (b) E. O. Fischer, W. Pfab, *Z. Naturforsch.* **1952**, *7b*, 377.
- ¹⁰³ (a) E. I. Edwards, R. Epton, G. Marr, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *85*, C23. (b) E. I. Edwards, R. Epton, G. Marr, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *107*, 351. (c) E. I. Edwards, R. Epton, G. Marr, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *122*, C49. (d) E. I. Edwards, R. Epton, G. Marr, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 259.
-

-
- ¹⁰⁴ (a) D. Scutaru, L. Tataru, I. Mazilu, E. Diaconu, T. Lixandru, C. Simionescu, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *401*, 81. (b) D. Scutaru, I. Mazilu, M. Vata, L. Tataru, A. Vlase, T. Lixandru, C. Simionescu, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *401*, 87. (c) D. Scutaru, I. Mazilu, L. Tataru, M. Vata, T. Lixandru, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *406*, 183.
- ¹⁰⁵ A. N. Nesmeyanov, L. G. Bogomolova, V. Viltchevskaya, N. Palitsyne, I. Andrianova, O. Belozeroва, *US Patent* **1971**, 119 356.
- ¹⁰⁶ C. Biot, G. Glorian, L. A. Maciejewski, J. S. Brocard, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3715.
- ¹⁰⁷ http://www.sanofi-aventis.com/rd/portfolio/p_rd_portfolio_medecine_interne.asp
- ¹⁰⁸ (a) R. A. Yeary, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1969**, *15*, 666. (b) L. L. Gershbein, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1980**, *27*, 139. (c) R. W. Mason, K. McGrouther, P. R. R. Ranatunge-Bandarage, B. H. Robinson, J. Simpson, *Appl. Organomet. Chem.* **1999**, *13*, 163.
- ¹⁰⁹ V. J. Fiorina, R. J. Dubois, S. Byrnes, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 393.
- ¹¹⁰ (a) P. Köpf-Maier, H. Köpf, E. W. Neuse, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 456. (b) P. Köpf-Maier, H. Köpf, E. W. Neuse, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1984**, *108*, 336.
- ¹¹¹ E. W. Neuse, F. Kanzawa, *Appl. Organomet. Chem.* **1990**, *4*, 19.
- ¹¹² (a) H. Tamura, M. Miwa, *Chem. Lett.* **1997**, 1177. (b) D. Osella, M. Ferrali, P. Zanello, F. Laschi, M. Fontani, C. Nervi, G. Cavigiolio, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *306*, 42. (c) G. Tabbi, C. Cassino, G. Cavigiolio, D. Colangelo, A. Ghiglia, I. Viano, D. Osella, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5786.
- ¹¹³ J. P. Kehrer, *Toxicology* **2000**, *149*, 43.
-

-
- ¹¹⁴ (a) M. Wenzel, J. Wu, E. Liss, E. W. Neuse, *Z. Naturforsch.* **1988**, *43C*, 963. (b) A. Houtlon, R. M. G. Roberts, J. Silver, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *418*, 107.
- ¹¹⁵ (a) V. N. Babin, P. M. Raevskii, K. G. Shitkov, L. V. Snegur, Yu. S. Nekrasov, *Mendeleev Chem. J.* **1995**, *39*, 17. (b) L. V. Snegur, A. A. Simenel, Yu. S. Nekrasov, N. B. Morozova, Z. A. Starikova, S. M. Peregodova, Yu. S. Kuzmenko, V. N. Babin, L. A. Ostrovskaya, N. V. Bluchterova, M. M. Fomima, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2473. (c) L. V. Snegur, Yu. S. Nekrasov, N. S. Sergeeva, Z. V. Zhilina, V. V. Gumenyuk, Z. A. Starikova, A. A. Simenel, N. B. Morozova, I. K. Sviridova, V. N. Babin, *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *22*, 139. (d) Y.-S. Xie, X.-H. Pan, B.-X. Zhao, J.-T. Liu, D.-S. Shin, J.-H. Zhang, L.-W. Zheng, J. Zhao, J.-Y. Miao, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1367.
- ¹¹⁶ (a) G. Caldwell, M. G. Meirim, E. W. Neuse, C. E. J. van Rensburg, *Appl. Organomet. Chem.* **1998**, *12*, 793. (b) E. W. Neuse, *Polym. Adv. Technol.* **1998**, *9*, 786. (c) Z. Miklán, R. Szabó, V. Zsoldos-Mády, J. Reményi, Z. Bánóczi, *Peptide Sci.* **2007**, *88*, 108.
- ¹¹⁷ (a) S. Top, B. Dauer, J. Vaissermann, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *541*, 355. (b) S. Top, J. Tang, A. Vessières, D. Carrez, C. Provot, G. Jaouen, *Chem. Commun.* **1996**, 955.
- ¹¹⁸ (a) S. Top, A. Vessières, C. Cabestaing, I. Laños, G. Leclercq, C. Provot, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637*, 500. (b) S. Top, A. Vessières, G. Leclercq, J. Quivy, J. Tang, J. Vaissermann, M. Huché, G. Jaouen, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5223.
- ¹¹⁹ (a) A. Vessières, S. Top, W. Beck, E. A. Hillard, G. Jaouen, *Dalton Trans.* **2006**, 529. (b) D. Osella, H. Mahboobi, D. Colangelo, G. Cavigliolo, A. Vessières, G. Jaouen, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 1993.
- ¹²⁰ A. Vessières, S. Top, P. Pigeon, E. A. Hillard, L. Boubeker, D. Spera, G. Jaouen, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3937.
-

-
- ¹²¹ E. A. Hillard, A. Vessières, F. Le Bideau, D. Plazuk, D. Spera, M. Huché, G. Jaouen, *Chem. Med. Chem.* **2006**, *1*, 551.
- ¹²² (a) G. Jaouen, S. Top, A. Vessières, P. Pigeon, G. Leclercq, I. Laïos, *Chem. Commun.* **2001**, 383. (b) P. Pigeon, S. Top, A. Vessières, M. Huché, E. A. Hillard, E. Salomon, G. Jaouen, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2814. (c) G. Jaouen, S. Top, A. Vessières, G. Leclercq, M. J. McGlinchey, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 2505.
- ¹²³ F. Zhang, P. W. Fan, X. Liu, L. Shen, R. B. van Breeman, J. L. Bolton, *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, *13*, 53.
- ¹²⁴ (a) E. W. Neuse, M. G. Meirim, N. F. Bloom, *Organometallics* **1988**, *7*, 2562. (b) T. A. K. Al-Allaf, L. J. Rashan, *Appl. Organometal. Chem.* **1999**, *13*, 63. (c) W. Henderson, S. R. Alley, *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *322*, 106.
- ¹²⁵ A. Rosenfeld, J. Blum, D. Gibson, A. Ramu, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *201*, 219.
- ¹²⁶ M. Viotte, B. Gautheron, M. M. Kubicki, I. E. Nifant'ev, S. P. Fricker, *Metal-Based Drugs* **1995**, *2*, 311.
- ¹²⁷ R.-C. Liu, Y.-Q. Ma, L. Yu, J.-S. Li, J.-R. Cui, R.-Q. Wang, *Appl. Organometal. Chem.* **2003**, *17*, 662.
- ¹²⁸ W. H. Ang, A. De Luca, C. Chapuis-Bernasconi, L. Juillerat-Jeanneret, M. Lo Bello, P. J. Dyson, *Chem. Med. Chem.* **2007**, *2*, 1799.
- ¹²⁹ C. Olivier, Z. Grote, E. Solari, R. Scopelliti, K. Severin, *Chem. Commun.* **2007**, 4000.
- ¹³⁰ G. Süss-Fink, J.-L. Wolfender, F. Neuman, H. Stoeckli-Evans, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, *29*, 429.
- ¹³¹ K.-B. Shiu, H.-C. Lee, G.-H. Lee, Y. Wang, *Organometallics* **2002**, *21*, 4013.
-

-
- ¹³² A. J. Barrett, J. C. Kennedy, R. A. Jones, P. Nadeau, R. H. Pottier, *J. Photochem. Photobiol., B* **1990**, *6*, 309.
- ¹³³ (a) C. Lottner, K.-C. Bart, G. Bernhardt, H. Brunner, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2064. (b) C. Lottner, K.-C. Bart, G. Bernhardt, H. Brunner, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2079. (c) Y.-S. Kim, R. Song, D. H. Kim, M. J. Jun, Y. S. Sohn, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1753. (d) C. Lottner, R. Knuechel, G. Bernhardt, H. Brunner, *Cancer Lett.* **2004**, *203*, 171.
- ¹³⁴ M. Auzias, G. Süß-Fink, P. Štěpnička, J. Ludvík, *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 2023.
- ¹³⁵ a) K. M. Kadish, M. M. Morrison, *Bioinorg. Chem.* **1977**, *7*, 107. b) K. M. Kadish, E. Van Caemelbecke, *J. Solid State Electrochem.* **2003**, *7*, 254. (c) K. M. Kadish, *Progr. Inorg. Chem.* **2007**, *34*, 435.
- ¹³⁶ K. Funatsu, A. Kimura, T. Imamura, A. Ichimura, Y. Sasaki, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 1625.
- ¹³⁷ (a) A. J. Steedman, A. K. Burrell, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1997**, *C53*, 864. (b) C. A. Vock, C. Scolaro, A. D. Phillips, R. Scopelitti, G. Sava, P. J. Dyson, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5552.
- ¹³⁸ H. Chen, J. A. Parkinson, O. Nováková, J. Bella, F. Wang, A. Dawson, R. Gould, S. Parsons, V. Brabec, P. J. Sadler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 14623.
- ¹³⁹ J. Reedijk, P. H. M. Lohman, *Pharm. World Sci.* **1985**, *7*, 173.
- ¹⁴⁰ H. Masuda, R. F. Ozols, G.-M. Lai, A. Fojo, M. Rothenberg, T. C. Hamilton, *Cancer Res.* **1988**, *48*, 5713.
- ¹⁴¹ M. Auzias, B. Therrien, G. Süß-Fink, *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, *10*, 1239.
- ¹⁴² S. Fakhri, W. C. Tung, D. Eierhoff, C. Mock, B. Krebs, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2005**, *631*, 1397.
-

- ¹⁴³ B. Donnio, J. M. Seddon, R. Deschenaux, *Organometallics* **2000**, *19*, 3077.
- ¹⁴⁴ G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., A: Found. Crystallogr.* **1990**, *46*, 467.
- ¹⁴⁵ G. M. Sheldrick, *Program for crystal structure refinement*, University of Göttingen, Germany, **1997**.