



HAL
open science

Sondes redox multi-topiques pro-radicalaires pour des applications en imagerie medicale

Jennifer K. Molloy

► **To cite this version:**

Jennifer K. Molloy. Sondes redox multi-topiques pro-radicalaires pour des applications en imagerie medicale. Chimie. Université Grenoble Alpes, 2024. tel-04699496

HAL Id: tel-04699496

<https://hal.univ-grenoble-alpes.fr/tel-04699496v1>

Submitted on 24 Sep 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

DOSSIER DE PRESENTATION DES TRAVAUX DE RECHERCHE

pour obtenir

L'HABILITATION A DIRIGER LES RECHERCHES

Spécialité : Chimie

Présentée par

Jennifer K. MOLLOY

Sondes redox multi-topiques pro-radicalaires pour des applications en imagerie médicale

Soutenue publiquement le **10 Juillet 2024** devant le jury composé de :

Madame Eva JAKAB TOTH	Directrice de Recherches, Centre Biophysique Moléculaire, Orléans - <i>Rapportrice</i>
Monsieur Olivier MAURY	Directeur de Recherches, Laboratoire de Chimie, ENS Lyon - <i>Rapporteur</i>
Madame Jeanne CRASSOUS	Directrice de Recherches, CNRS Institut des Sciences Chimiques de Rennes, Université de Rennes - <i>Rapportrice</i>
Madame Anne MILET	Professeure, DCM, Université Grenoble Alpes - <i>Examinatrice</i>
Monsieur Fabrice THOMAS	Professeur, DCM, Université Grenoble Alpes - <i>Examineur</i>

Sommaire

Préambule	5
Liste des acronymes et abréviations	6
Chapitre 1 - Curriculum Vitae	7
Chapitre II - Résumé des travaux de thèse	14
II.1 Synthèses des Bases de Tröger pour la détection des anions	15
II.2 Systèmes dinucléaires basés sur des cavités macrocycliques	16
II.3 Complexes de Ln^{III} fonctionnalisés sur des AuNPs	18
Chapitre III - Activités de recherches post thèse	22
III.1 Nouvelles architectures supramoléculaires et nanomatériaux pour l'optoélectronique	22
III.2 L'étude photophysique d'une nouvelle classe de quantum dots de silicium (SiQDs)	25
III.3 Nouvelles sondes luminescentes basés sur des hybrides QDs-Ln^{III}	26
Chapitre IV Synthèse de nouveaux ligands redox actifs	29
IV.1 Contexte du projet	29
IV.2 Objectif du projet	32
IV.3 Ligands linéaires redox actifs	33
IV.3.i Composés contenant une fonction phénolate	33
IV.3 .ii Composés tripodaux contenant des phénolates	35
IV.3.iii Composés contenant un hydroxyquinoline	36
Chapitre V Composés macrocycliques pour l'imagerie par résonance magnétique	39
V.1 Design des premiers dérivés macrocycliques pour IRM	39
V.2 Design des sondes macrocycliques pour le pH	44
V.3 Design des sondes macrocycliques pour l'imagerie par saturation par échange chimique (CEST)	46
V.3.i Complexes asymétriques pour CEST	46
V.3.ii Synthèse des dérivés symétriques	48
Chapitre VI Sondes luminescentes pour l'imagerie optique	52
Chapitre VII Médiation Scientifique	56
Chapitre VIII Perspectives de recherche	58

<i>VIII.1 Contexte du projet</i>	58
<i>VIII.2 Investigation des nouvelles sondes redox</i>	59
<i>V.III.2.a Nitroxydes</i>	60
<i>V.III.2.b Nitronyle Nitroxydes</i>	60
<i>V.III.2.c Verdazyles</i>	61
<i>VIII.3 Sondes responsives luminescentes</i>	62
<i>VIII.4 Systèmes monométallique pour ParaCEST</i>	65
<i>VIII.5 Complexes multi métalliques pour luminescences et CEST</i>	67
<i>VIII.5.i Complexes dinucléaires simples</i>	68
<i>VIII.5.ii Complexes utilisant des pont redox actifs</i>	69
<i>VIII.6.a Systèmes hétérobimétalliques avec les métaux de transitions</i>	71
Chapitre IX Conclusion	72
Références bibliographique	73

Préambule

Tu n'as pas encore passé ton HDR ?

L'HDR est devenu pour moi une source de stress et d'angoisse, surtout que venant de l'étranger je ne voyais pas l'intérêt de ce diplôme, pour moi inconnu. Cependant au fur et mesure du temps, lors de préparation je comprenais l'importance dans le système français, et l'importance aussi pour le laboratoire. Il est vrai que l'HDR revêt une grande importance dans le système académique français, tant pour la reconnaissance individuelle des chercheurs que pour la vie des laboratoires de recherche. Ce diplôme atteste de la capacité à mener des recherches de haut niveau, à encadrer des étudiants et à contribuer de manière significative à l'avancement des connaissances dans notre domaine. Il ouvre également des opportunités professionnelles et académiques importantes.

J'attache une importance particulière à une tâche qui me semble primordial pour le futur des sciences, l'encadrement des jeunes. L'aspect de l'encadrement de jeunes chercheurs est en effet crucial pour l'avenir des sciences. En partageant notre expérience avec la prochaine génération des chercheurs, on contribue non seulement à leur développement académique mais aussi l'avancement de la recherche dans son ensemble.

Dans la suite de ce manuscrit mes activités de recherche seront présentées selon l'ordre chronologique, suivit de perspectives découlant directement de ces travaux.

Liste des acronymes et abréviations

AFM	Atomic Force Microscopy
Boc	tert-butoxycarbonyle
CIRe	Chimie Inorganique Redox
CEST	Chemical Exchange Saturation Transfer
CuAAC	Copper catalysed Azide-Alkyne Cycloaddition
DCM	dichlorométhane
DPV	Differential Pulse Voltammetry
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthyl sulfoxyde
DCM	Département de Chimie Moléculaire
FFC RMN	Fast Field Cycling RMN
IDEX IRS	IDEX Initiative Recherche Stratégies
IRM	Imagerie par résonance magnétique
RMN	Résonance magnétique nucléaire
LCBM	Laboratoire de Chimie et Biologie des métaux
TBAP	Tetrabutyl ammonium perchlorate
TEMPO	2, 2, 6, 6-Tetraméthyl-1-piperidyloxy
ROS	Reactive oxygen species (espèces réactives de l'oxygène)
PARACEST	Paramagnetic chemical Exchange Saturation transfert (ou Transfert par échange chimique en français)
RPE	Résonance paramagnétique électronique
TFA	acide trifluoroacétique
TEM	Transmission Electron Microscopy
QDs	bôîtes quantiques
UGA	Université Grenoble Alpes
UV-vis	ultraviolet et visible (spectroscopie d'absorption)

Chapitre I - Curriculum Vitae

Jennifer K. Molloy

Née le 16 septembre 1984

Nationalité : Irlandaise

1 Allée du Pont Fanjoux,

38430 Moirans

+ 33 (0) 6 35796779 (portable)

jennifer.molloy@univ-grenoble-alpes.fr

Chargée de Recherche CNRS

Titres Universitaires

- 2006-2010** **Doctorat en chimie** Trinity College Dublin (Irlande) (soutenue en janvier 2011) sous la direction du Prof. T. Gunnlaugsson
Dublin, Irlande « Synthesis and Evaluation of Cyclen-Based Lanthanide Complexes for Luminescent Sensing and as MRI Contrast Agents »
- 2002-2006** **Degree (Equivalent Master)** Sciences de la nature : Spécialisation chimie, Trinity College Dublin
Dublin, Irlande « Double Reduction of Cyclic Sulfonamides »

Recherche –Expériences Professionnelles

- 2017-Actuel** **Chargée de Recherche CRCN CNRS**
Université Grenoble Alpes Synthèse des sondes redox multi-topiques pro-radicalaires pour des applications en imagerie médicale
- 2016-2017** **ATER : avec Prof. Fabrice Thomas, Université Grenoble Alpes**
Université Grenoble Alpes « Complexes de cuivre catalysant la réduction de l'oxygène »
- 2015-2016** **Stage Post doctoral : avec Dr. D. Imbert et Prof. Fabrice Thomas, Université Grenoble Alpes**
Université Grenoble Alpes « Redox Responsive Radical Lanthanide Complexes » et « Architectures émettant dans le proche infrarouge, basées sur des lanthanides sensibilisés par des nanocristaux »
- 2014-2015** **Stage Post doctoral : avec Dr. D. Imbert et Dr. M. Mazzanti, CEA Grenoble**
CEA Grenoble « Architectures émettant dans le proche infrarouge, basées sur des lanthanides sensibilisés par des nanocristaux »
- 2012-2014** **Stage Post-doctoral : avec Prof. P. Ceroni, Université de Bologne**
Bologne, Italie « Silicon nanocrystals coated by photoactive molecules: a new class of organic-inorganic hybrid materials for solar energy conversion (PhotoSi) »
- 2011-2012** **Stage Post-doctoral : avec Prof. P. Ceroni, Université de Bologne**
Bologne, Italie « Supramolecular systems for the manipulation of photochemical signals »
- 2006-2010** **Thèse (directeur: Prof. T. Gunnlaugsson) Trinity College Dublin**
Dublin, Irlande « Synthesis and Evaluation of Cyclen-Based Lanthanide Complexes for Luminescent Sensing and as MRI Contrast Agents »

Compétences et savoir faire

Synthèse organique et inorganique, chromatographie, potentiométrie, spectroscopie (NMR, mass-spectrométrie), chimie de coordination, chimie supramoléculaire, Synthèse de nanoparticules et microscopie (AFM, TEM). Electrochimie (Voltamétrie Cyclique, électrode tournante, DPV, Electrolyse), UV –vis- NIR spectroscopie, émission spectroscopie, EPR.

Langues :

Anglais (langue maternelle), Irlandais (langue maternelle), Français (bon niveau), Italien (B1)

Enseignement

2023 – actuel	Chargé de Travaux Pratiques L2 en thermodynamique , Université Grenoble Alpes
2018- actuel	Cours Magistraux L3 ‘Chimie des Métaux’ , Université Grenoble Alpes
2014-2020	Chargé de Travaux Dirigés et Travaux Pratiques de Chimie organique et ‘Structure de la Matière’ L1 , Université Grenoble Alpes

Encadrements

Doctorants

- 2022-2025** **Adam Nhari** – Encadrement 50 % (Directeur : Olivier Sénéque)
Thèse Arcane 2022-2025 entre LCBM et DCM
« Carbazole based Luminescent lanthanide bioprobes for ROS sensing in live cells »
- 2018-2021** **Damien Mouchel Dit Le Guerrier**- Encadrement 50 % (Directeur : Fabrice Thomas)
Thèse IDEX IRS / Arcane 2018-2021 (soutenue janvier 2022)
« Synthèse de complexes redox actifs pour l'imagerie médicale » **6 articles**
- 2018-2022** **Richard Barré** – Encadrement 50 % (Directeur : Fabrice Thomas)
Thèse ANR (contrat Fabrice Thomas Co-Lhanta) 2018-2021 (soutenue juillet 2022)
« Complexes de lanthanides comme sondes redox radicalaires » **6 articles + déclaration d'intention et brevet en cours**
- 2018-2023** **Lorna Ramirez Mella** – Encadrement 50 % (Directeur : Fabrice Thomas)
Thèse financée par le gouvernement Chilien (changement d'encadrants en cours de deuxième année) (Soutenue Dec 2023) « Complexes of d- and f-elements with redox active ligands for medical imaging »

Stagiaires

- 2024 Karina Frolova L3, Perrine Beria M1, Adrien Bertharion M1
- 2023 Ina Lohja M2, Sarah Tondeur M1, Quentin Parmentier L3
- 2022 Zineb Morsaly M1
- 2021 Anissa Benkhedim M1
- 2019 Lucas Grimaldi Stage IUT
- 2018 Megan Bryden M2, Calypso Royer M1

Responsabilités administratives et scientifiques

- 2021- actuel** Responsable Fête de la science pour le Département Chimie Moléculaire (DCM)
- 2020-actuel** Membre du Scientifique Advisory Board (SAB) Arcane
- 2020-actuel** Coordinatrice scientifique du plateau RMN, ICMG
- 2019-actuel** Secrétaire de la société « Chimie et Société AuRA »
- 2023-2025** Membre du comité d'organisation du GECO prévu en 2025
- 2024** Organisatrice de l'événement local de médiation scientifique 'Chimie pour les moirannais'
- 2023** Organisatrice de l'événement national de médiation scientifique 'Chimie et Terroir' à Seyssinet Pariset
- 2022- 2023** Membre du Comité d'organisation (consultatif) du ICFE11 à Strasbourg

- 2021 -2022** Membre du Comité d'organisation du GECOM 2022
- 2019** Pint of Science : interview radio et journée Pint of science à Grenoble
- 2018** Organisatrice et Chair pour l'organisation IMBG International
- 2013** Représentant de l'université de Bologne pour la promotion de la recherche scientifique en chimie afin de récolter des fonds de recherche auprès du grand public dans le cadre du plan "5 per mille", Travail incluant interviews vidéo et écrites, campagne de sensibilisation auprès du grand public.

Financements

- 2022-2025** Financement Labex Arcane (UGA)- Jennifer K. Molloy (Porteur), Olivier Sénèque (LCBM, CEA Grenoble), « Carbazole based Luminescent lanthanide bioprobes for ROS sensing in live cells »
- 2018-2021** Financement IDEX IRS Thèse 2018-2021 (UGA)- Jennifer K. Molloy (Porteuse), Daniel Imbert (CEA Grenoble), Pascal H Fries (CEA Grenoble) Sujet Complexes redox actifs pour l'imagerie médicale'
- 2018** Financement complément Arcane - fonctionnement pour thèse IDEX **IRS** -Jennifer K Molloy (Porteuse)

Expertises de Projets/Articles

-
- 2018-actuel** Reviewer pour Centre Franco Indien pour la promotion de la recherche avancée (CIFIPRA), Reviewer pour l'ANR, Reviewer Labex Arcane
- Reviewer pour journaux: PCCP, FEBS journal, Molecular Systems Design & Engineering, RSC Advances, Inorg. Chem.

Présentations Orales

-
1. Plénière pour la journée SCF Bretagne et Pays de la Loire **Logonna-Daoulas, 2024**
 2. Plénière pour la journée séminaire de l'équipe ALAMBIC au **LCC Toulouse, 2023**
 3. Communication Orale « Complexes de Ln^{III} redox actifs pour la détection d'un stress oxydant » **GDR AIM Orléans 2022**
 4. Communication Orale 'Redox active lanthanide complexes for the detection of oxidative stress' **EUROBIC Grenoble 2022**
 5. Invited talk 'Redox active lanthanide complexes for the detection of oxidative stress' **MSMLG22 Dublin Irlande 2022**
 6. Communication orale par *Damien Mouchel Dit le Guerrier* 'Synthesis of contrast agents for medical imaging' **GECOM mini 2021**
 7. Communication orale 'Complexes de Ln^{III} redox actifs pour la détection d'un stress oxydant' **GDR AIM, Dijon 2019**

8. Communication orale, « Synthesis of redox active complexes for medical imaging » **Journée IDEX, 2019**
9. Communication orale, ‘Seven Coordinate lanthanide complexes with ligand centred redox activity: A redox active luminescent switch’ **10th International Conference on the f Elements (ICFE10) 2018**
10. Communication orale, ‘Seven Coordinate lanthanide complexes with ligand centred redox activity: A redox active luminescent switch’ **SP2P journée photochimie et photophysique, 2018**
11. Communication orale ‘Lanthanide complexes as redox active probes for imaging applications’ **Journée de l’IMBG 2018**
12. Communication orale ‘Ligand centred redox activity : A redox active switch for lanthanide luminescence in phenolate complexes’ **FrenchBIC 2017**
13. Communication orale ‘New families of Seven Coordinate Lanthanide Complexes with redox active ligands: Structural Electrochemical and Spectroscopic Investigations’ **14th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry ISABC14 2017.**

Liste des publications

1. Déclaration d’invention déposé à UGA ‘ Complexes de gadolinium dont la relaxivité est sensible au pH pour le diagnostic en imagerie magnétique médicale’ **2023** – brevet à déposer en Mai 2024.
2. Symmetric CEST-active lanthanide complexes for redox monitoring, D. Mouchel Dit Le Guerrier, R. Barré, D. Imbert, V. Frachet, F. Thomas, Dalton Trans., **2022**, 51, 18400.
3. Lanthanide complexes (Gd^{III} and Eu^{III}) based on a DOTA-TEMPO platform for redox monitoring via relaxivity, R. Barré, D. Mouchel Dit Le Guerrier, Q. Ruet, L. Fedele, D. Imbert, V. Marchel Frachet, P. H. Fries, J. K. Molloy, F. Thomas, Chem. Asian J., **2022**, 17, e202200544.
4. Lanthanide complexes of DOTA-nitroxide conjugates for redox imaging: Spectro-electrochemistry, CEST, relaxivity, and cytotoxicity. D. Mouchel Dit Le Guerrier, R. Barré, Q. Ruet, D. Imbert, C. Philouze, P.H. Fries, V. Marchel-Frachet, J.K. Molloy, F. Thomas, Dalton Trans., **2021**, 50, 10826.
5. Lanthanide Complexes as Redox and ROS/RNS probes : A new paradigm that makes use of redox – reactive and redox non-innocent ligands, D. Mouchel Dit Le Guerrier, R. Barré, J. K. Molloy, F. Thomas, Coord. Chem. Rev, **2021**, 446, 214133.
6. Structural and spectroscopic investigations of nine-coordinate redox active lanthanide complexes with a pincer O,N,O ligand, D. Mouchel Dit Le Guerrier, R. Barré, M. Bryden, D. Imbert, C. Philouze, O. Jarjays, D. Luneau, F. Thomas, Dalton Trans, **2020**, 49, 8238.
7. Substituent Effects in Carbon-Nanotube-Supported Copper Phenolato Complexes for Oxygen Reduction Reaction, Solène Gentil, Jennifer K. Molloy, Marie Carrière, Gisèle Gellon, Christian Philouze, Doti Serre, Fabrice Thomas, Alan Le Goff, Inorg. Chem. **2021**, 60, 6922.
8. Self - Assembled Ln(III) cyclen-based micelles and AuNPs conjugates as candidates for luminescent and magnetic resonance imaging (MRI) agents. J. K. Molloy, A. M. Nonat, J. E. O’ Brien, D. F. Brougham, T. Gunlaugsson, Supramolecular Chemistry, **2020**, 32, 373.
9. Luminescent pro-Nitroxide Lanthanide Complexes for the Detection of Reactive Oxygen Species, R. Barré, D. Mouchel Dit Le Guerrier, D. Imbert, J. K. Molloy, F. Thomas, Chem. Commun., **2020**, 56, 435.

10. A Nanotube-Supported Dicopper Complex Enhances Pt-free Molecular H₂/Air Fuel Cells, S. Gentil, J.K. Molloy, M. Carriere, A. Hobballah, A. Dutta, S. Cosnier, W. J. Shaw, G. Gellon, C. Belle, V. Artero, F. Thomas, A. LeGoff, *Joule*, **2019**, 3, 2020.
11. Structural and spectroscopic investigations of redox active seven coordinate luminescent lanthanide complexes, J. K. Molloy, L. Fedele, O. Jarjayes, C. Philouze, D. Imbert, F. Thomas, *Inorganica Chimica Acta*, **2018**, 483, 609.
12. Dendronised diazapyrenium derivatives: host–guest complexes in aqueous solution, J. K. Molloy, G. Bergamini, M. Baroncini, U. Hahn, P. Ceroni, *New J. Chem.*, **2018**, 42, 16193.
13. Seven-coordinate lanthanide complexes with a tripodal redox active ligand: Structural, electrochemical and spectroscopic investigations, J. K. Molloy, C. Philouze, L. Fedele, D. Imbert, O. Jarjayes, F. Thomas, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 10742.
14. A Structurally Characterized Cu^{III} Complex Supported by a Bis(anilido) Ligand and Its Oxidative Catalytic Activity, A. Kochem, J. K. Molloy, G. Gellon, N. Leconte, C. Philouze, F. Berthiol, O. Jarjayes, F. Thomas, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 13929.
15. A redox active switch for lanthanide luminescence in phenolate complexes, J. K. Molloy, O. Jarjayes, C. Philouze, L. Fedele, D. Imbert, F. Thomas, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 605.
16. Sensitisation of visible and NIR lanthanide emission by InPZnS quantum dots in bi-luminescent hybrids, J. K. Molloy, C. Lincheneau, M. Moula Karimdjy, F. Agnese, L. Mattera, C. Gateau, P. Reiss, D. Imbert, M. Mazzanti, *Chem Commun* **2016**, 52, 4577.
17. Photoinduced Processes between Pyrene-Functionalized Silicon Nanocrystals and Carbon Allotropes, R. Mazzaro, M. Locritani, J. K. Molloy, M. Montalti, Y. Yixuan, B. A. Korgel, G. Bergamini, V. Morandi, P. Ceroni, *Chem. Materials*, **2015**, 27, 4390.
18. Lanthanide Terpyridine-Based Assemblies: Towards Dual Luminescent Probes, J.K. Molloy, Z. Pillai, J. Sakamoto, P. Ceroni, G. Bergamini, *Asian J Org Chem*. **2015**, 4, 251.
19. Bispidines for Dual Imaging, H. Stephan, M. Walther, S. Faehnamann, P. Ceroni, J. K. Molloy, G. Bergamini, F. Hesig, C. E. Muller, W. Kraus, P. Comba, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 17011.
20. Silicon Nanocrystals Functionalized with Pyrene Units: Efficient Light-Harvesting Antennae with Bright Near-Infrared Emission, M. Locritani, Y. Yixuan, G. Bergamini, M. Baroncini, J. K. Molloy, B. A. Korgel, P. Ceroni, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2014**, 5, 3325.
21. Lanthanide-Functionalized Nanoparticles as MRI and Luminescent Probes for Sensing and/or Imaging Applications, S. Comby, E. M. Surrender, O. Kotova, L. K. Truman, J. K. Molloy, T. Gunnlaugsson, *Inorg Chem.*, **2014**, 53, 1867.
22. A tailored RAFT copolymer for the dispersion of single walled carbon nanotubes in aqueous media, E. Pavoni, E. Bandini, M. Benaglia, J. K. Molloy, G. Bergamini, P. Ceroni, N. Armaroli, *Polymer Chem*. **2014**, 5, 6148.
23. A Strongly Emitting Liquid-Crystalline Derivative of Y₃N@C₈₀: Bright and Long-Lived Near-IR Luminescence from a Charge Transfer State, K. Toth, J. K. Molloy, M. Matta, B. Heinrich, D. Guillon, G. Bergamini, F. Zerbetto, D. Bertrand, P. Ceroni, D. Felder-Flesch, *Angewandte Chemie Int. Ed.*, **2013**, 52, 12303.

24. Thiourea Derived Tröger's Bases as Molecular Cleft Receptors and Colorimetric Sensors for Anions, E. M. Boyle, S. Comby, J. K. Molloy, T. Gunnlaugsson, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 8312.
25. Self-assembly of nanocrystalline tetra-terpyridine complexes: from molecules to mesoscopic objects, J. K. Molloy, P. Ceroni, M. Ventura, T. Bauer, J. Sakamoto, G. Bergamini, *Soft Matter*, **2013**, 9, 10754.
26. Diazapyrenium cored dendrimers: electron poor guests for a molecular clip host, G. Bergamini, J. K. Molloy, A. Fermi, P. Ceroni, F.-G. Gerrit, U. Hahn, *New J. Chem.*, **2012**, 36, 354.
27. Synthesis of luminescent homo-dinuclear cationic lanthanide cyclen complexes bearing amide pendant arms through the use of copper catalysed (1,3-Huisgen, CuAAC) click chemistry, J. K. Molloy, O. Kotova, R. D. Peacock, T. Gunnlaugsson, *Org biomol chem.*, **2012**, 10, 314.

Chapitre II Résumé des travaux de thèse

J'ai commencé ma carrière en chimie inspirée par les travaux du Professeur Gunnlaugsson à Trinity College Dublin, où j'ai poursuivi mes études. Au départ, les lanthanides étaient pour moi, des métaux

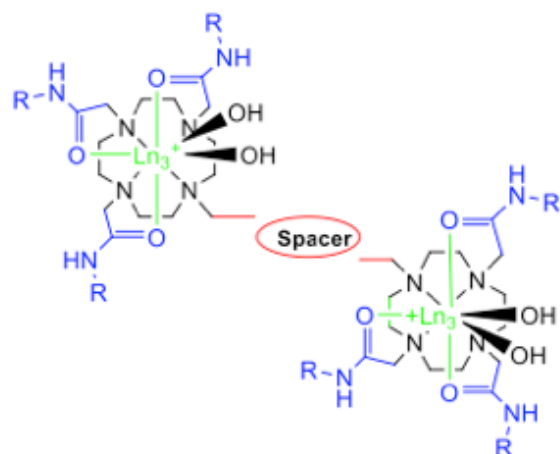


Figure 1. Représentation générale des complexes di-nucléaires de lanthanides

mystérieux et fascinants : ils possèdent de nombreuses propriétés intéressantes les rendant idéaux pour la conception de sondes, pour l'imagerie ou la détection. Les complexes de lanthanides construits sur des plateformes macrocycliques sont particulièrement intéressants pour le développement de sondes. Ces architectures offrent la possibilité d'incorporer différentes fonctions, permettant ainsi la création de sondes spécifiques et adaptées. Ma carrière a donc commencé avec l'exploration de nouvelles architectures moléculaires. Pour les développer, j'ai fait appel à des méthodes liant les domaines de la chimie organique et de la chimie de coordination. Les propriétés de ces nouvelles sondes ont été étudiées pour l'imagerie et la détection (thèse de doctorat, Université de Trinity College Dublin, Irlande, encadrement du Professeur Thorfinnur Gunnlaugsson).

Ma carrière a donc commencé avec mon doctorat qui s'est focalisé sur la synthèse et l'évaluation de complexes de lanthanides pour la formation de sondes luminescentes et d'agents de contrastes pour l'IRM. Durant, ma thèse, j'ai commencé par l'exploration de nouvelles architectures moléculaires basées sur des complexes de lanthanides. La synthèse de ces systèmes a fait appel aux domaines de la chimie organique, pour la synthèse des ligands, et de la chimie organométallique pour la formation des complexes. Les propriétés de ces nouvelles sondes ont été étudiées pour l'imagerie et la détection d'analytes tels que des anions (thèse de doctorat, Université de Trinity College Dublin, Irlande, encadrement du Professeur Thorfinnur Gunnlaugsson).

Dans le cadre de ce sujet, j'ai traité différents projets axés sur la synthèse de complexes de lanthanides luminescents fonctionnels pour des applications pouvant s'étendre de la détection des espèces chimiques à l'imagerie médicale. Dans chacun de ces projets j'ai pris en charge chaque étape du développement des systèmes depuis leur synthèse jusqu'à l'évaluation de leurs propriétés physico-chimiques. Mon travail de thèse s'est principalement focalisé sur la construction de complexes de

lanthanides dinucléaires (Fig.1) pour la détection d'analytes telle que des ions, des acides aminés ou pour la formation d'agents de contraste pour l'IRM. Cette ouverture sur la synthèse et la chimie des complexes m'a donné le goût pour le développement de sondes actives. Ce travail de doctorat a donc été la genèse de ma construction en tant que chimiste : il m'a permis d'acquérir des compétences pluridisciplinaires et il a affirmé et confirmés mes intérêts pour la chimie de coordination et l'imagerie médicale qui est resté un axe directeur pendant toute la suite de ma carrière.

II.1 Synthèse de Bases de Tröger pour la détection d'anions

Le fils conducteur de ma thèse, est donc la construction de systèmes avec plusieurs sites fonctionnels (complexes de lanthanides, cavité pouvant capter des ions etc.) et les organiser entre eux afin de d'obtenir des sondes efficaces. Dans un premier temps, le design de nos systèmes s'est basé sur l'utilisation d'une unité chirale de type base de Tröger (TB) comme espaceur, afin de synthétiser des complexes de lanthanides hetero-binucléaires. En effet, la TB est un groupe rigide qui a une configuration spatiale particulière qui permettra de contrôler parfaitement la distance intermétallique.

Dans un premier temps j'ai tous les espaceurs de type base de Tröger envisagés dont les exemples principaux sont montrés dans la figure 2. Cependant, lors de leur incorporation dans les systèmes di-nucléaires, leurs dérivés se sont malheureusement révélés instables et la production de complexes de lanthanide di-nucléaires s'est avérée impossible.

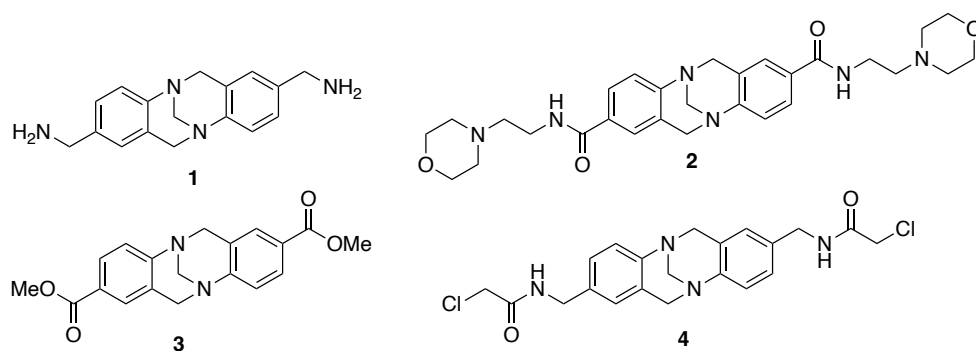


Figure 2. Exemples de base de Tröger synthétisés pendant la thèse

Afin de profiter de la structure spatiale unique des TB, nous avons décidé d'utiliser la bibliothèque de TB de la figure 2 en tant que plateforme pour faciliter la détection d'anions. Cette approche a permis l'élaboration de petits composés fonctionnels, tels que des TB fonctionnalisées avec des fonctions acides carboxyliques, amides ou urées. Un de ces exemples est montré dans la Schéma 1 : la TB, **1**, a été fonctionnalisée avec des groupes thio-urées, terminés par des groupes NO₂, CF₃ ou OMe, afin d'élaborer des détecteurs pour anions. Le comportement de chacun de ces ligands a été étudié en présence de différents anions par spectroscopie d'absorption et par RMN ¹H. Dans chaque cas, les spectres d'absorption et RMN ont subi de forts changements en présence d'AcO⁻, de H₂PO₄²⁻ ou de F⁻. Ces changements se sont avérés plus prononcés dans le cas des dérivés contenant des groupes

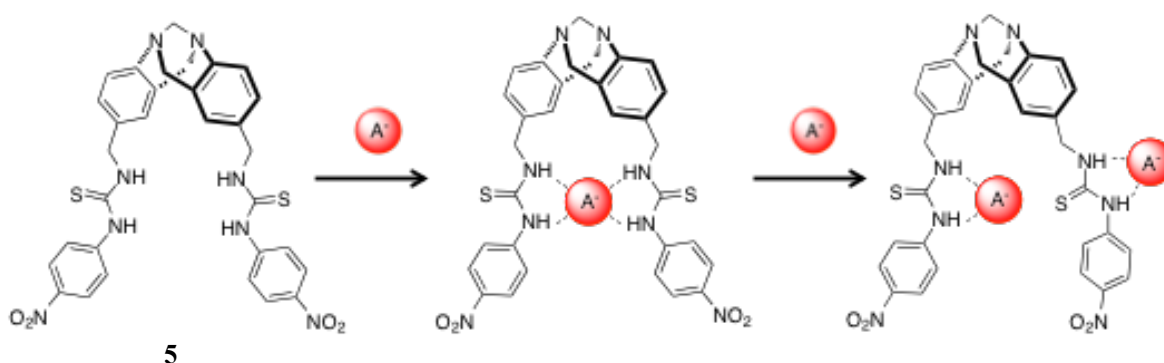


Schéma 1. Exemple de détection d'une ou plusieurs analytes par un dérivé de base de Tröger contenant un thiourée.

NO₂, comme la molécule **5** dans le schéma 1, dû au caractère attracteur du groupe NO₂. Dans chaque cas, les mécanismes de détection ont été étudiés et ces mesures ont montré que chaque molécule peut capter jusqu'à 2 anions avant d'être déprotonée. Cette étude a aussi montré que l'interaction des ligands avec les anions provoque la formation d'un ICT (transfert de charge interne), responsable du changement de couleur de la solution. Par conséquent cette approche a permis la synthèse de senseurs colorimétriques pour la détection d'anions tels que l'AcO⁻, H₂PO₄²⁻ et F⁻.¹

Malgré les difficultés à générer des complexes hétéro-bimétalliques contenant des bases de Tröger, les composés di-nucléaires semblaient toujours aussi intéressants pour rapprocher deux cavités avec des propriétés similaires pour la détection ou comme sondes. Nous avons alors poursuivi le design des ligands avec deux cavités en utilisant des espaceurs alternatifs à la TB.

II.2 Systèmes di-nucléaires basés sur des cavités macrocycliques

Le développement de complexes multi-nucléaires de lanthanides possède un intérêt réel pour le développement de sondes pour l'imagerie médicale. Dans le cadre de cet objectif nous avons décidé d'utiliser la chimie click pour relier deux complexes de lanthanides ensemble, ce qui permettra d'obtenir nos sondes bimétalliques.

La conception et la synthèse de complexes dinucléaires de lanthanides se sont basées sur l'utilisation de la cycloaddition *click*. En effet, une réaction de 1,3-cycloaddition entre un azoture et un alcyne, catalysée par le cuivre, a permis de lier deux complexes de lanthanides avec un pont 1,4-bis((triazol-3-yl)méthyl)benzène).²

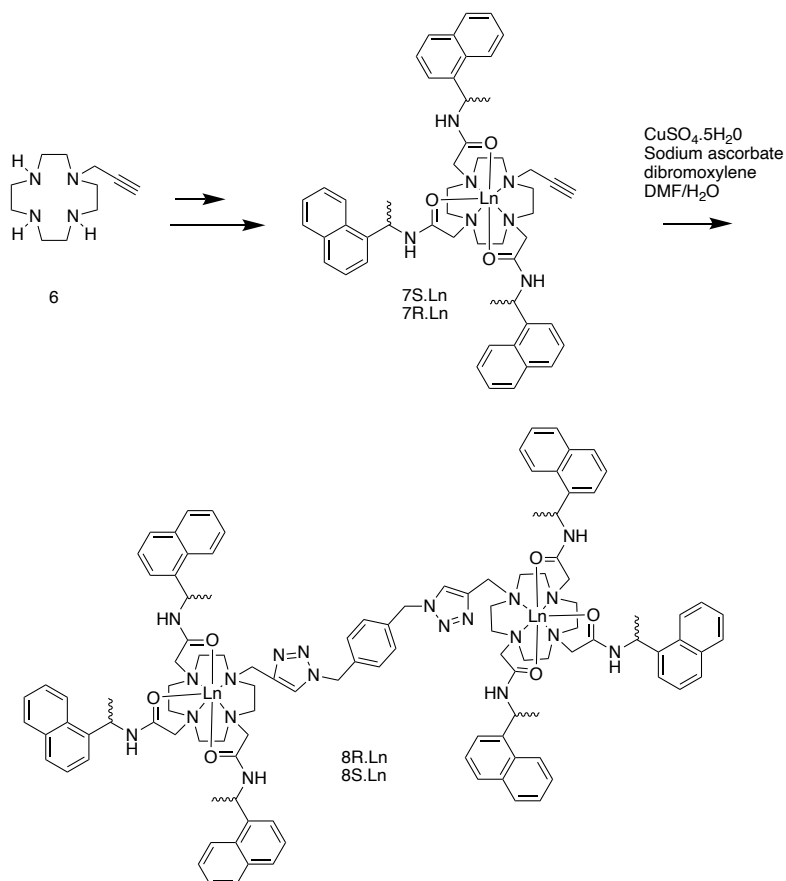


Schéma 2. Synthèse des ligands et complexes pour former des complexes dinucléaires avec la chimie click

Cette stratégie a permis tout d'abord la préparation des complexes monométalliques de lanthanides **7S.Ln**, **7R.Ln** (Eu^{III} , Tb^{III}) basés sur le cyclène. Chaque macrocyle contient trois bras complexant chiraux et une fonction alcyne. Puis, la réaction 'click' de deux de ces complexes avec le 1,4-bis((azidométhyl)benzène) a permis la formation des complexes désirés, **8R.Ln** and **8S.Ln** (Schéma 2). Tout d'abord, les complexes ont été caractérisés et les mesures de RMN paramagnétiques corrélées avec les études spectrophotométriques ce qui a permis de caractériser la sphère de coordination des centres lanthanides. Dans chaque cas, le taux d'hydratation de chaque lanthanide est d'un. Les complexes **8S.Ln** et **8R.Ln** contiennent des antennes polyaromatiques et des centres chiraux. Par conséquent, l'étape suivante était d'affecter des études par dichroïsme circulaire (CD) et luminescence circulaire polarisée (CPL). Ces études ont démontré que la chiralité des ligands pouvait être transférée aux états excités des complexe de lanthanide. Cet effet, provoque donc la luminescence

chirale des complexes, faisant potentiellement de ces systèmes des sondes luminescentes chirales intéressantes, figure 3.²

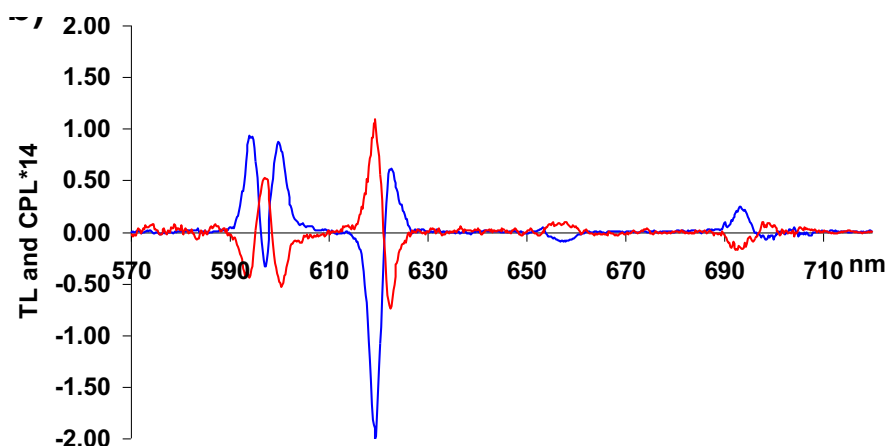


Figure 3. Spectre de luminescence circulaire polarisée (CPL) des complexes **8S.Eu** et **8R.Eu** montrant que la chiralité des ligands est transférée aux états excités du complexe.

Ce projet m'a permis entre autres de me familiariser avec des systèmes chiraux responsifs et surtout d'élargir le spectre de mes compétences vers les techniques spectroscopiques spécifiques telle que le CD et CPL. Ce projet m'a aussi permis de développer mes intérêts vers de nouveaux types de synthèse telle que la chimie click qui permet de générer rapidement et de manière spécifique des molécules fonctionnelles complexes.

II.3 Complexes de Ln³⁺ fonctionnalisés sur des AuNPs

Durant cette période, basés sur le même design, j'ai également développé des complexes monométalliques d'Eu^{III} et de Gd^{III}, capables de se greffer sur des nanoparticules d'or. Ces complexes, greffés sur des AuNP ont permis d'obtenir des sondes luminescentes ou magnétiques innovantes.

En effet, les nanoparticules d'or (AuNPs) sont des plateformes intéressantes pour le développement des sondes fonctionnelles du fait de la dépendance de leurs propriétés optiques en fonction de leur taille et de leur forme. Dans le but de bénéficier de leurs propriétés uniques, nous avons conçu plusieurs complexes de lanthanides, comportant une terminaison thiol, capable de se greffer sur les AuNPs, figure 4.³ Les hybrides obtenus pourront donc être utilisés comme sonde efficace pour des applications variées telles que la détection ou comme agent de contraste.

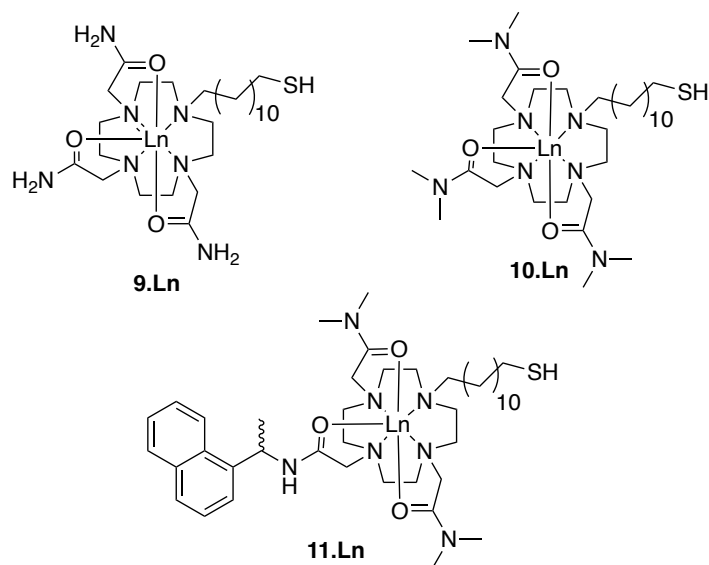


Figure 4. Complexes **9.Ln**, **10.Ln** et **11.Ln** pour la fonctionnalisation des AuNPs

Durant ce projet, j'ai synthétisé des complexes de lanthanides luminescents, basés sur l' Eu^{III} , le Tb^{III} et le Gd^{III} , facilement greffables sur des AuNPs (Figure 4).

La synthèse des AuNPs est délicate car leur homogénéité en taille et en forme est importante. Nous avons donc utilisé la synthèse Brust Schiffrin qui utilise le NaBH_4 pour réduire le

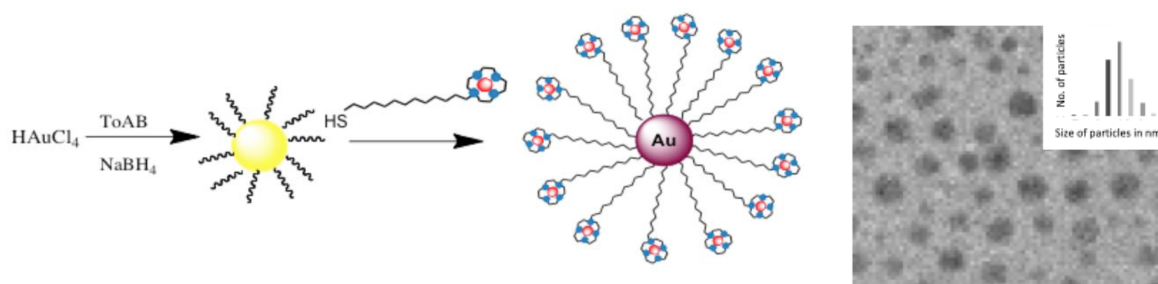


Schéma 3. Synthèse des AuNPs utilisant la synthèse de Brust Schiffrin pour obtenir des particules de 5nm de taille

tétrachloroaurate et les particules résultantes sont stabilisées avec des ligands tetra-n-octylammonium bromide.⁴ Ensuite la surface des AuNPs peut être fonctionnalisée avec les complexes voulus, comme par exemple le complexe **9.Gd**. Les complexes de Gd^{III} sont très intéressants pour l'imagerie médicale dû à leur paramagnétisme ($S=7/2$). L'efficacité d'un complexe de $\text{Gd}(\text{III})$ dans l'amélioration du contraste de l'imagerie par résonance magnétique pondérée en T1 est quantifiée par sa relaxivité ($r_1 = [(1/T_1) - (1/T_1)_{\text{Gd}=0}] / [\text{Gd}]$). Il y a plusieurs moyens pour les chimistes d'augmenter l'effet des complexes de Gd^{III} sur la relaxation des protons de l'eau comme par exemple, l'ajout des molécules d'eau, la réduction du τ_R ou l'augmentation du τ_{ex}). Les résultats des mesures de relaxivité observés pour **9.Gd** sont présentés dans la Figure 4, et démontrent qu'un r_1 de $11,14 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$ est étonnamment

élevée par rapport aux complexes de Gd(III) mono-aquo de poids moléculaire similaire rapportés dans la littérature.⁵ Cela suggère une réorganisation potentielle de ce complexe dans des micelles. La dynamique de rotation du complexe **9.Gd** ($C_{Gd} = 2,67$ mM), était estimée à partir de son rayon hydrodynamique (rH), utilisant une mesure du coefficient de diffusion (au modèle de Stokes-Einstein). Les coefficients de diffusion de **9.Eu** et **9.Lu** ($D = 2,89$) ont ainsi été déterminés par RMN du proton dans D_2O , à partir desquels le rH de 60 Å a été déterminé pour les deux complexes. Cette valeur est beaucoup plus grande que prévu pour des complexes de cette taille ; les résultats suggérant la formation d'agrégats/micelles d'ordre supérieur en solution, ce qui a été confirmé par des mesures de DLS montrant la formation d'agrégats avec rH entre 50 et 100 Å. Une valeur approximative de la concentration critique en micelles a également été déterminée par RMN et DLS, et chiffré à $0,15 \times 10^{-3}$ M. Ainsi, les résultats indiquent que l'organisation du **9.Gd** en structure micellaire avec des taux de rotation lents, associée à un taux d'échange rapide de l'eau lié au métal, serait responsable des relaxivités exceptionnellement élevées mesurées à $C_{Gd} = 2,67$ mM.

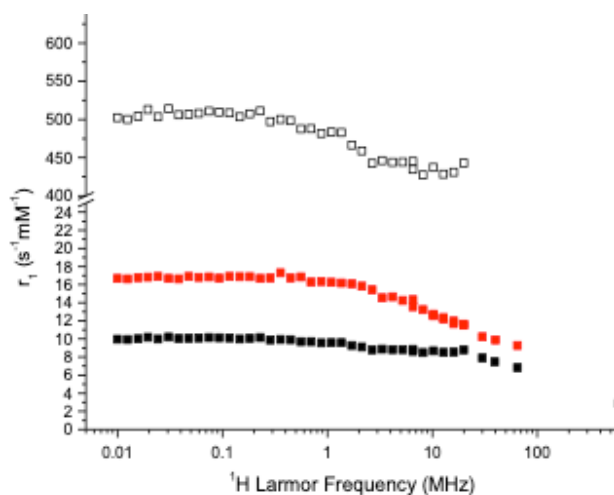


Figure 5. Relaxivité longitudinale r_1 des protons de l'eau avec **9.Gd** (red) (2.67 mM) and **9.Gd-AuNPs**(black), (2.7 mM), blank squares represent the r_1 per AuNP.

La conjugaison des complexes sur les nanoparticules d'or (AuNPs) dans **9.Gd-AuNPs** devrait théoriquement augmenter la relaxivité en raison des taux de rotation lents et de la forte teneur en Gd(III) par particule (par exemple, 50 ions de Gd(III) par AuNP).⁶ Les valeurs par AuNPs sont significativement plus élevées que les valeurs observées pour les systèmes micellaires de **9.Gd** en raison de la très forte teneur en Gd^{III} sur les AuNPs et éventuellement d'un taux d'échange d'eau rapide, figure 5. Le temps de relaxation longitudinale 1H , R_1 , d'une solution de **9.Gd-AuNP** à 2,67 mM dans H_2O a donné un $T_1 = 82$ ms, donc la relaxivité par ion de Gd^{III} peut être déterminée comme étant de $4,42$ s⁻¹mM⁻¹ dans l'eau, à 400 MHz. L'analyse de la relaxivité r_1 de **9.Gd-AuNP** en fonction de la température a montré une diminution du taux de relaxation à haute température. Cela suggère que le taux d'échange d'eau à température ambiante n'est pas un facteur limitant pour la relaxivité. Néanmoins,

le profil NMRD mesuré n'est pas significatif d'un objet de rotation lente avec un taux d'échange d'eau rapide. De plus, une relaxivité plus faible de $4,42 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ par ion de Gd(III) par rapport à un complexe modèle dans chaîne SH de $5,8 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ à 400 MHz, suggère que le temps de corrélation de rotation subit peu d'effet de la conjugaison des complexes. Cela est potentiellement dû à la rotation interne due à la chaîne alkyle flexible. En résumé, ces systèmes, basé sur les AuNP, s'avèrent complexes à étudier mais ont permis de démontrer une stratégie innovante pour l'élaboration d'agent de contraste et de sonde luminescentes efficaces.

Ce sujet m'a offert l'opportunité de travailler pour la première fois sur des complexes visant l'imagerie médicale, ce qui a éveillé mon intérêt pour ce domaine.

Ce travail de thèse m'a permis d'acquérir une expertise dans le domaine de la synthèse organique (synthèse multi-étapes) et de la chimie de coordination, ainsi que dans la chimie des lanthanides et la photophysique. Cette expérience m'a également permis de développer de solides connaissances dans les différents aspects de la photochimie et spectroscopie (CD, CPL, NIR, CPS ...) ainsi qu'un intérêt certain pour la chimie de coordination. Mon intérêt pour les lanthanides et les diverses applications offertes par leurs complexes s'en est donc trouvé accru. Afin d'affiner mes connaissances et mes compétences dans les domaines de la photophysique, de la photochimie et de l'électrochimie, j'ai rejoint le groupe de Prof. P. Ceroni dans le laboratoire "Fotochimica" de l'université de Bologne (Italie), pour une durée de trois ans.

Chapitre III

Activités de recherche post thèse

III.1- Nouvelles architectures supramoléculaires et nanomatériaux pour l'optoélectronique (36 mois)

La deuxième étape dans l'évolution de ma carrière a consisté en un stage post-doctoral en Italie (3 ans de bourse ERC, Université de Bologne, Italie, encadrement Prof. Paola Ceroni). Mon choix pour le groupe de Prof. Ceroni au laboratoire Fotochimica de l'Université de Bologne a été motivé par le désir d'approfondir mes compétences dans les domaines des systèmes supramoléculaires et nanomatériaux. Ce choix est dans la lignée de mon travail de thèse qui avait déjà développé mon intérêt pour de tels systèmes. De plus, intégrer ce laboratoire qui a une grande expertise en spectroscopie et photochimie m'a permis d'affiner mes compétences en photophysique et plus particulièrement en spectroscopie. En effet, l'exploitation des réponses photophysiques et électrochimiques de molécules/assemblages permettant de fournir diverses informations sur leur interaction et leur caractère, constitue un sujet clé du laboratoire dirigé par le Professeur Vincenzo Balzani et la Professeure Paola Ceroni. Leurs travaux englobent également l'étude de systèmes dendrimériques,⁷ assemblages supramoléculaires⁸ et les nanomatériaux,⁹ en visant à optimiser les propriétés optiques et électrochimique de chaque système. Durant cette période, je me suis donc concentrée sur la compréhension de divers systèmes supramoléculaires et nanomatériaux en utilisant les techniques de la photochimie et électrochimie.

Dans chaque projet, une caractérisation approfondie a été effectuée sur des systèmes hôtes/invités, des complexes métalliques, des assemblages supramoléculaires et des assemblages complexes/nanoparticules, principalement par absorption UV-vis et spectroscopie de luminescence.

Dans ce cadre, mes recherches ont été divisées en plusieurs parties :

(1) L'étude de systèmes supramoléculaires photoactifs comme des adduits clé-serrure utilisant dendrimères¹⁰ et clip anthracène, et des assemblages supramoléculaires de ligands terpyridine avec le Fe^{II} ou les Ln^{III}.¹¹

(2) La synthèse et l'étude de nano-cristaux de silicium fonctionnalisés par des molécules photosensibles pour la conversion de l'énergie solaire.

Ces projets de recherche ont été idéaux pour l'évolution de mes compétences car dans chacun de ces projets, j'ai principalement pris en charge les études photophysiques et électrochimiques de ces systèmes supramoléculaires, complexes clés-serrures ou nanomatériaux. Ceci m'a permis d'affirmer mes expertises préalablement acquises pendant ma thèse tout en acquérant de nouvelles compétences au contact du groupe de Prof. Balzani.

Dans le cadre de la première thématique développée pendant mon postdoc, un exemple de ces travaux est la formation de systèmes clé-serrure basé sur l'utilisation de dendrimères tel que des dendrimères contenant un cœur de diazapyrénium fonctionnalisé par des dendrons type Fréchet de diméthoxybenzène fluorescent qui ont des propriétés photo et électroactifs.

Dans ce projet, les propriétés photophysiques et électrochimiques des dendrimères ainsi que leur interaction avec une 'pinçe' d'anthracène ont été étudiées. Cette pinçe, **12**, est formée de deux murs

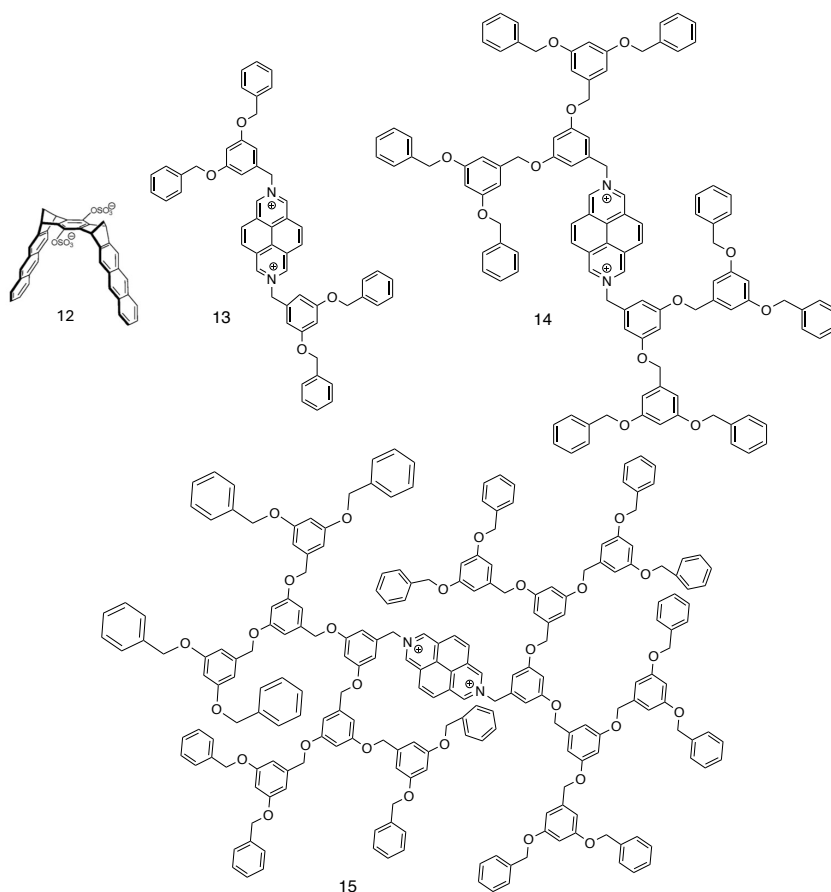


Figure 6. Ligands pour le complexe hôte/ invité des dendrimères diazapyrénium **13**, **14**, **15** avec la pinçe d'anthracène, **12**

anthracènes liés à un benzène contenant des OSO₃⁻ pour la solubilité comme montré dans la Figure 6.¹² La fluorescence des dendrons et du cœur diazapyrénium est quençhée par un état de transfert de charge. La pinçe d'anthracène est très luminescente et est capable de s'insérer autour du cœur de dendrons. La formation d'un adduit entre cette pinçe et le cœur de diazapyrénium provoque la décroissance totale de la luminescence du système.

La formation quasi sélective de l'adduit de stœchiométrie 1 : 1 entre le dendrimère et la pinçe d'anthracène a été démontré par titrage spectrophotométrique. En solution, la pinçe est luminescente mais son émission est totalement inhibée en présence de dendrimère (Fig. 7). De plus les études

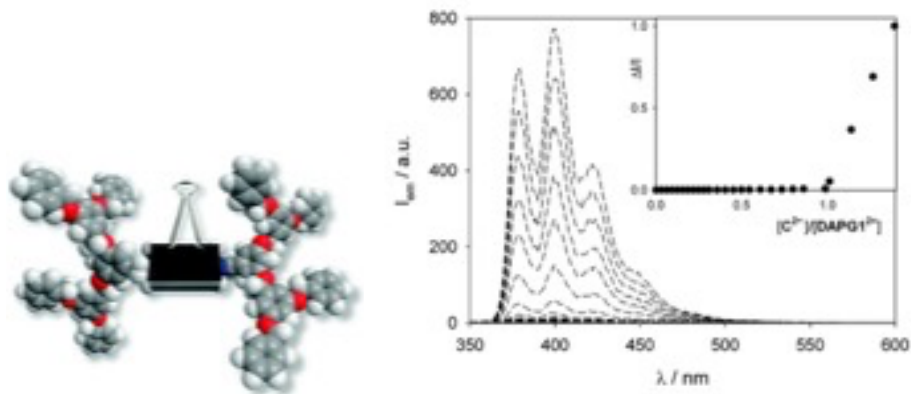


Figure 7. Gauche : Formation of adduit entre le dendrimère et la pince droite titrage en luminescence de la formation de cette adduit

photophysiques nous ont permis de démontrer que la désactivation de l'émission de l'anthracène était due à un transfert d'électrons photo-induit rapide entre la pince et le noyau de diazapyrénium.⁴ En revanche, ce système fonctionne seulement en milieux organiques, et son adaptation pour des utilisations en milieu aqueux est en cours d'étude.

Dans le cadre d'une collaboration, qui a été initiée avec le groupe du Dr. Felder de l'Université de Strasbourg, j'ai étudié des nouveaux ligands de type oligophényléthylène contenant des fullerènes C₆₀ ou Y₃N@C₈₀, pour la formation de cristaux liquides luminescents. Les oligophényléthylènes ont la capacité de s'organiser en fonction de la température, en assemblages qui conduisent à la formation de cristaux liquides. Dans un premier temps, les composés basés sur le C₆₀ ont montré des propriétés d'émission intéressantes avec des rendements quantiques de l'ordre de 2%. Cependant, lorsque le Y₃N@C₈₀ est utilisé, les propriétés photophysiques des composés sont accrues. En effet, ces composés ont montré une luminescence plus intense dans le domaine du proche infra-rouge ($\phi = 8\%$) avec des temps de vie longs (de l'ordre de la μs), due à la présence d'un état de transfert de charge. La variation de l'émission du système en présence de dioxygène a aussi été étudiée. L'émission du complexe décroît en présence d'O₂ avec une vitesse $k_q = 8 \times 10^8 \text{ m}^1 \text{ s}^{-1}$. Cette décroissance suggère que le ¹O₂ peut être facilement sensibilisé à l'aide de ce type de composé. Ce qui a été confirmé par une étude de la luminescence de l'O₂ à 1270 nm qui a montré des rendements de sensibilisation de 100 % pour le composé **16**.

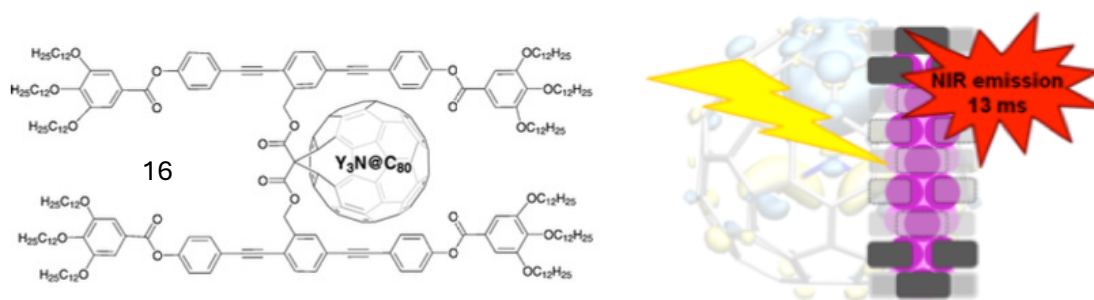


Figure 8. Composé **16** basés sur des dérivés du fullène endohedral et son organisation en cristaux liquides luminescent dans le NIR

Par conséquent, ce type de composés peuvent potentiellement être impliqués dans des processus énergétiques ou des transferts d'électrons. Ceci les rend donc des candidats intéressants pour la thérapie photodynamique.¹³

III.2 L'étude photophysique d'une nouvelle classe de quantum dots de silicium (SiQDs)

L'utilisation des informations données par les études électrochimiques et photochimiques peut se mettre au service du développement des nouvelles technologies pour l'optoélectronique. C'est dans

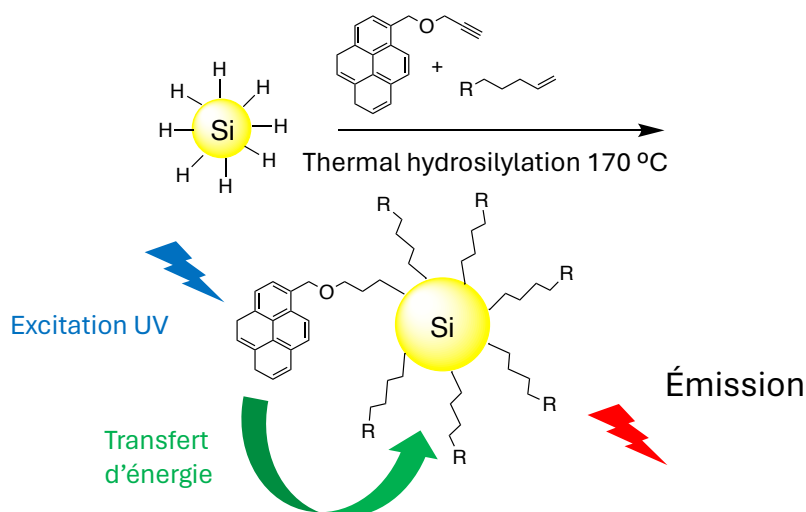


Schéma 3. Nouvelles SiQDs avec des molécules photoactives pour des applications optoélectroniques

ce but que Prof. Ceroni a monté le projet ERC PhotoSi dont elle était porteuse. Ma participation à ce projet a été une opportunité intéressante afin de me familiariser avec des applications optoélectroniques.

Donc, dans le cadre de ce projet ERC PhotoSi, j'ai participé à la synthèse et à l'étude photophysique d'une nouvelle classe de quantum dots de silicium (SiQDs). Le but de ce projet consistait à fonctionnaliser de nouvelles SiQDs avec des molécules photoactives variées comme dans l'exemple décrit dans le schéma 3. Dans ce système, les particules de SiQDs sont fonctionnalisées avec des chromophores pyrènes dans le but d'étudier les transferts d'énergie pouvant prendre place entre la

particule et les chromophores.¹⁴ En étudiant des systèmes avec des ligands différents (variation de la longueur d'espaceur) et des particules de diamètre différents, nous avons montré que la distance séparant le chromophore des SiQDs (la longueur de la chaîne) avait une influence plus importante sur l'efficacité du transfert d'énergie, que la taille des particules. Cet effet peut être utilisé pour moduler la communication entre les chromophores et les SiQDs. Cette stratégie a permis d'obtenir des hybrides possédant une double luminescence : une contribution propre au ligand et une propre à la particule.¹⁵ D'autres hybrides basés sur l'utilisation des chromophores différents sont en cours d'études et ont déjà donné lieu à des résultats prometteurs.

Ces travaux de post-doctorat m'ont permis de conforter mon expertise dans le domaine de la photochimie et de l'électrochimie et d'élargir mes connaissances vers les applications optoélectroniques. De plus, durant cette période, j'ai eu l'occasion de prendre en charge des étudiants en stage de master, ce qui consistait non seulement à les former et les assister au laboratoire mais aussi à gérer l'avancement de leurs projets. J'ai notamment pris en charge une étudiante M2 pour son stage de chimie supramoléculaire et photochimie pour lequel elle a eu une mention exemplaire pour son travail.

III.3 –Nouvelles sondes luminescentes basés sur des hybrides QDs-Ln^{III}

Mon second stage postdoctoral s'est déroulé au sein de l'équipe du Prof. Marinella Mazzanti et Dr. Daniel Imbert au CEA Grenoble. Avec un intérêt toujours marqué pour l'utilisation des complexes luminescents en tant que sondes moléculaires, mes recherches se sont orientées vers la conception et à la fonctionnalisation des QDs avec des complexes de lanthanides luminescents. Ce stage s'est inscrit dans la lignée du dernier projet développé au sein du groupe de Prof. Ceroni et m'a permis d'approfondir mon exploration sur l'utilisation de la luminescence dans les domaines de l'optoélectronique.

Le développement des nouveaux matériaux pour l'optoélectronique est un sujet qui nécessite encore des investissements et de la recherche. En effet le marché de l'optoélectronique est en pleine expansion et requiert des systèmes plus performants et moins énergivores. De plus, l'incorporation des complexes luminescents dans les systèmes optoélectronique est le sujet d'intense recherche car ces complexes présentent la possibilité d'une sensibilisation accrue et une stabilité photophysique importante.

Avec ce contexte actuel en tête, nous nous sommes donc focalisés sur la formation de nouveaux

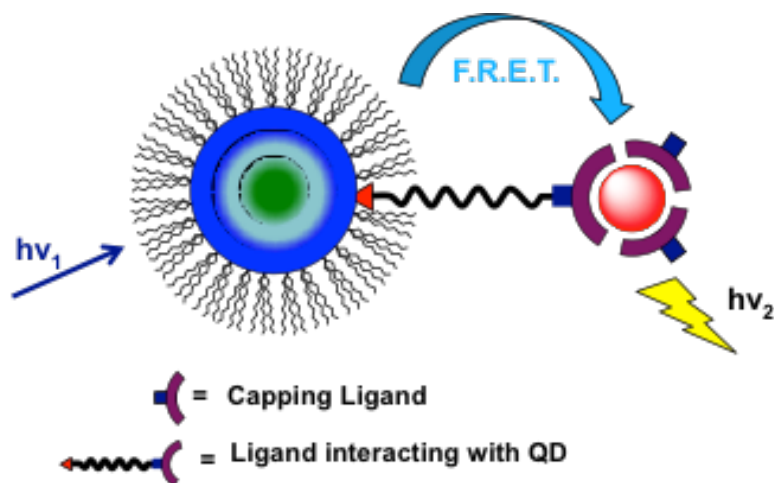


Figure 9. Sensibilisation de la luminescence des complexes de lanthanide émettant dans le NIR via des QDs semi-conducteurs

hybrides **QDs-Ln^{III}** luminescents dans le visible et le NIR. Mon projet consistait à synthétiser de ligands pour la complexation de lanthanides et à incorporer des complexes issus de ces ligands sur la surface de particules de type InP/ZnS. Ce travail a été effectué en collaboration avec l'équipe de Peter Reiss au CEA pour développer des nouveaux nanomatériaux luminescents.

La conception des nouveaux ligands s'est architecturée autour des chromophores connus comme les picolines, les quinoléines ou les tétrazoles. Ces briques élémentaires ont été fonctionnalisées avec des chaînes capables d'interagir avec la surface des QDs, comme des chaînes aliphatiques terminées par des thiols. L'étude de la complexation des lanthanides par ces ligands a démontré la formation d'architectures stables et luminescentes avec une stœchiométrie 3 :1. Les boîtes quantiques (QDs) ont été synthétisées par Christophe Lincheneau, collaborateur dans l'équipe de Peter Reiss. Il s'est concentré sur des QDs cœur/coquille de type InPZnS/ZnSe/ZnS ce qui a permis d'accéder à la fois à des propriétés de luminescence intéressantes mais aussi à une stabilité accrue. Les hybrides luminescents ont été obtenus par réactions des thiols des ligands sur la surface des boîtes quantiques. Au sein de ces hybrides la communication entre les QDs et les complexes de lanthanide s'est révélée efficace. L'étude photophysique de ces nanomatériaux a montré que l'excitation du QD a permis la sensibilisation du Yb^{III} par transfert d'énergie envers le Ln^{III}.¹⁶

Ce travail sur des systèmes hybrides m'ont permis d'être confrontée à de nouveaux systèmes pour lesquels des problématiques nouvelles se sont posées vis à vis du design et de l'analyse des systèmes. En effet, les designs de ligand multi-topiques (capable de complexer un lanthanide et d'interagir avec les particules) peuvent être délicats et les analyses des systèmes hybrides difficiles. Ce projet m'a donc permis d'obtenir des compétences nouvelles dans la conception la synthèse et l'étude d'hybrides

luminescents ce qui me sera utile pour élargir mes projets futurs vers l'étude de systèmes innovant et plus efficaces.

Chapitre IV :

Synthèses de nouveaux ligands redox actifs

J'ai été nommée, en 2017, Chargée de recherche du CNRS au Département de Chimie Moléculaire, dans l'équipe CIRE pour développer le projet de recherche 'Synthèses des sondes redox multi-topiques pro radicalaires pour des applications en imagerie médicale'. Un des buts de ce projet est d'améliorer le diagnostic et traitement en imagerie. Dans ce but il est essentiel de développer des agents de contrastes innovants. C'est pourquoi la recherche dans ce domaine se concentre sur la conception de molécules intelligentes afin de concevoir des sondes responsives. Avec ceci en perspective le groupe CIRE représente un environnement idéal pour ce projet. En effet, les travaux du CIRE se focalisent sur la chimie inorganique des espèces redox-actifs. J'y ai donc intégré la thématique 'synthèse et applications des ligands pro radicalaires'. L'équipe a une vaste expertise dans la chimie et l'analyse des produits radicalaires. Mon arrivée dans l'équipe a coïncidé avec le développement d'un nouvel axe de recherche au sein du CIRE, ayant pour but le développement des complexes redox actifs pour l'imagerie d'un stress oxydatif. Ce nouvel axe de recherche me donne un environnement idéal pour mener à bien mes projets en combinant mes expertises en synthèse (de ligands macrocycliques, de complexes organométalliques) avec l'expérience en électrochimie et en RPE des systèmes radicalaires du DCM (équipe CIRE).

IV.1 Contexte du projet :

L'imagerie médicale est un domaine qui a suscité un grand intérêt durant les dernières décennies.^{17,18} En effet, la détection rapide et en direct de pathogènes représente un atout majeur dans la lutte contre certaines maladies. De ce fait, de nombreuses recherches se sont focalisées sur l'imagerie médicale et plus particulièrement sur L'IRM. Par conséquent, les capacités de diagnostic de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont subi une évolution continue et substantielle grâce aux innovations techniques et au développement et à la mise en œuvre de moyens de contraste exogènes.¹⁹ Après plus de trente ans, depuis l'approbation du premier agent de contraste en clinique, la recherche sur les agents de contrastes s'est intensifiée.¹⁸ Un des objectifs principaux du développement des sondes pour l'imagerie médicale est l'amélioration de la qualité d'image en augmentant la résolution du contraste tout en offrant une caractérisation fonctionnelle plus précise de tissus normaux et anormaux. Par conséquent, la conception de sondes fonctionnelles bimodales d'imagerie médicale est d'une importance cruciale.²⁰ Ces sondes sont conçues pour servir à la fois à diagnostiquer la maladie et à suivre les traitements. Mais surtout, de telles sondes pourront permettre une meilleure compréhension des mécanismes mis en jeu dans les pathologies qui est d'un intérêt crucial.²¹

Actuellement, on observe un important engouement en faveur du développement de sondes intelligentes, réactives à un stimulus. Elles fournissent ainsi un signal spécifique en présence d'une cible telle qu'un processus ou un biomarqueur particulier.²² Les cibles actuellement étudiées dans la littérature sont nombreuses et variées. De nombreux exemples basés sur la détection des métaux comme cuivre/zinc,²³ sur la mesure du pH,²⁴ de l'activité enzymatique²⁵ ou encore la mise en évidence des espèces réactives de l'oxygène (ROS) ont été largement étudiés.^{26,27} Même si ce domaine de recherche est très actif, un des enjeux principaux reste néanmoins de fournir une visualisation plus précise et résolue des processus étudiés. Par conséquent, le design et la conception de ces agents de contraste sont primordiaux pour un meilleur diagnostic²⁶ des cancers, la dégénération maculaire, des maladies cardiovasculaires et des maladies neuro-dégénératives. Pour diagnostiquer ce type de maladies, deux approches sont en plein essor : la détection des variations du pH extra et intra-cellulaire²⁸ et la détection des ROS ou de l'hypoxie particulièrement dans les cellules.

Les agents de contrastes capables de détecter les variations de pH sont particulièrement utiles pour étudier des conditions associées à des niveaux de pH anormaux, comme les tumeurs, l'inflammation et les tissus ischémiques. En effet, les tumeurs par exemple, présentent souvent des niveaux de pH plus bas par rapport aux tissus sains en raison d'une activité métabolique accrue et d'une vascularisation déficiente, appelé acidose.²⁹ Par conséquent, la mise en évidence de petite variation de pH permettraient de suspecter des développements de tumeurs ou de maladie plus précocement et cette approche sera un sujet important de mon projet de recherche.

Ma recherche est et sera également focalisée sur le suivi en temps réel du stress oxydatif ou de l'hypoxie. En effet, ce suivi est particulièrement intéressant d'un point de vue médical car certaines des principales pathologies du 21^{ème} siècle comme le cancer, les maladies cardiovasculaires et les maladies neurologiques donnent lieu ou résultent d'un stress oxydatif.²⁶ De plus, contrairement aux tissus normaux, qui contiennent des concentrations d'oxygène relativement homogènes, le niveau d'oxygène des tissus tumoraux est hétérogène, avec en particulier des zones extrêmement pauvres en O₂ (hypoxie). Par conséquent, le développement de sondes capables de faire une cartographie d'un environnement redox représente une approche émergente.³⁰ L'objectif des sondes redox actives est de répondre à la présence de certaines espèces biologiques redox actives dans les tissus, comme le couple cystéine /cystine CySH/CySSCy qui est prédominant dans la matrice extracellulaire,³¹ ou le couple glutathionne qui lui est prédominant dans les cellules. Pour détecter ces cibles il y a deux façons de travailler. La première est de cibler directement certaines espèces réactives à l'oxygène, telles que le radical $\cdot\text{OH}$. La deuxième est de cibler l'état global de potentiel redox dans le tissu étudié.

Pour cibler les radicaux $\cdot\text{OH}$ et/ou le potentiel redox nous utilisons des agents de contrastes ou des composés permettant de détecter et donner une réponse optique ou une réponse magnétique accrue.

Cependant, l'efficacité des sondes optiques actuelles est limitée car leur fluorescence peut être modifiée de manière non spécifique dans le milieu intracellulaire. De plus, l'utilisation de la plupart des colorants organiques peut poser des problèmes de spécificité et de pénétration des signaux lumineux à travers les tissus (irradiation à basse longueur d'onde). Avec ceci en tête, je me concentre sur l'utilisation de métaux émetteurs de type lanthanide. En effet, ils sont une alternative de choix aux luminophores organiques car les mesures peuvent être effectuées en appliquant un délai entre l'excitation et l'émission. Il est ainsi possible de s'affranchir de toute la fluorescence intrinsèque au matériel cellulaire. De plus les complexes de lanthanides bénéficient de propriétés luminescentes intéressantes telles que des bandes d'émission très fines, et les temps de vies de luminescence longs ce qui est très utile pour la conception des sondes responsives.

Cependant l'utilisation des lanthanides présentent un problème majeur : ils ont une tendance marquée à n'exister que sous un degré d'oxydation unique en conditions physiologiques. Ils ne peuvent donc pas être intrinsèquement des rapporteurs d'un processus rédox. A l'heure actuelle, des exemples de complexes de lanthanide pour lesquels une réponse luminescente à un stress oxydatif ou à des ROS ont été décrite est en plein croissance.^{26,32,33} Cependant, les lanthanides ont des propriétés magnétiques uniques : Ils peuvent donc être utilisés pour deux techniques d'imagerie l'IRM et la luminescence.

Dans l'équipe CIRE nous nous sommes intéressés aux sondes pour la détection du stress oxydatif. L'équipe a une expertise dans le développement des ligands pro radicalaires. Cette expertise, combiné avec mes compétences en synthèse de complexes de lanthanides m'a permis de concevoir un projet avec le Prof. Fabrice Thomas et Dr. Olivier Jarjayes pour la détection de stress oxydatif. Ce projet consiste à synthétiser des ligands pro-radicalaires et de les complexer avec des lanthanides. L'activité redox du ligand communique avec le centre métallique ce qui rend la sonde capable de relayer l'information par des signaux lumineux ou magnétiques. Les sondes lanthanides peuvent être également efficace pour une technique d'imagerie, dérivée de IRM, le Chemical Exchange Saturation Transfer ou CEST qui utilise les mêmes principes de relaxation des protons.

Dans cette technique une saturation des protons labile dans la molécule permet un échange du spin saturé résultant en une diminution du signal de l'eau, figure 10. Cette technique CEST est intéressante car elle peut être très sensible aux stimuli redox. L'ajout d'un métal paramagnétique aura l'effet d'augmenter le ω (différence en fréquence entre le proton échangeable et le signal de l'eau) et donc l'irradiation sera plus précise. Le PARACEST par exemple sera très sensible aux stimuli redox car une entité paramagnétique exercera une influence sur la relaxation des protons de la molécule dans son entourage. L'avantage de cette technique est qu'elle peut utiliser n'importe quel proton échangeable. Il

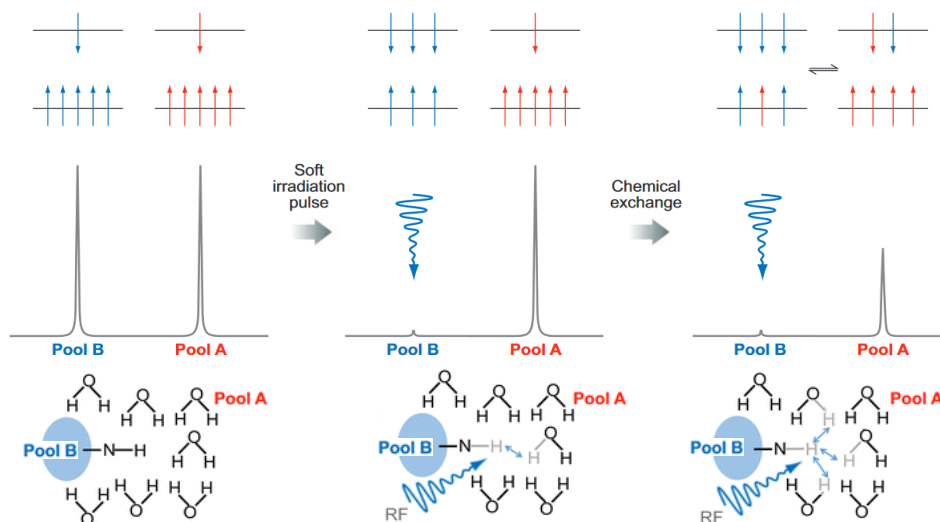


Figure 10. La technique de Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) par saturation à la fréquence des protons échangeables

est par nature très sensible à son environnement permettant des sondes très sensibles malgré des doses importantes.

Dans mes projets de recherches, un des buts principaux est donc de se concentrer sur la synthèse des nouvelles sondes contenant des fonction radicalaires ou pro radicalaires et de les coordonner aux lanthanides. La modularité du ligand organique pourra nous permettre d'obtenir des sondes avec des sensibilités redox accrues, des gammes de potentiel modulables, une hydrophilie suffisante. Ces signatures magnétiques sont couplées à la luminescence des lanthanides qui ont des temps de vie longs et donc un excellent contraste. Cette approche permettra la synthèse et l'étude d'une nouvelle génération de sondes bimodales pour la détection de pathologies variées telles que le cancer ou les maladies neuro-dégénératives

IV.2 Objectif du projet

L'utilisation des radicaux organiques pour moduler la réponse luminescente et magnétique des complexes représente une approche intrigant. Nous envisageons qu'un changement d'état redox du ligand va influencer de manière significative à la fois la relaxivité et la luminescence de lanthanide.

Nous sommes intéressés par deux types d'approches :

- i) L'élaboration des sondes luminescentes capable de répondre à un stimulus
- ii) La formation d'agents de contrastes contenant du Gd^{III} pour l'imagerie par résonance magnétique ou des protons échangeables pour la technique de CEST.

Notre hypothèse ici était centrée sur l'effet d'un changement redox sur un ligand radicalaire ou pro radicalaire qui pourrait moduler les propriétés des complexes métalliques. Pour cet objectif le ligand radicalaire a besoin d'être incorporé au plus près du métal. La molécule ciblée consiste en un ligand comportant des unités coordonnantes pro-radicalaires et doté de luminescence. La première partie du travail que j'ai effectué au DCM, était donc focalisée sur l'optimisation de ces sondes utilisant une sous-unité redox-active couplée à des cations lanthanides luminescents.³⁴ Nous avons démontré que l'incorporation d'une fonction redox influence dramatiquement les propriétés d'un lanthanide, rendant un cation lanthanide apte à répondre à un stimulus rédox. Cette étude constitué notre première preuve de concept.

IV.3 Ligand linéaires redox actifs

IV.3.i Composés contenant un fonction phénolate

Au CIRe, la fonction phénolate a été intensivement étudiée au cours des dernières années. De plus, elle a été utilisée dans des modèles de galactose oxydase.³⁵⁻³⁸ Par conséquent, développer mes premières sondes en m'appuyant sur des phénolates comme fonction redox et sur des complexes de Ln^{III} était un choix logique. Ce premier design représente une preuve de concept efficace (ces travaux ont été démarrés pendant mon demi-ATER avant la prise de mon poste CNRS). Mes premiers designs ont alors été basés sur des structures linéaires contenant des phénolates capables de former des radicaux phénoxyles. Comme pour le ligand 18 où les phénolates sont greffés sur des plateformes de types éthylène-diamines contenant des pyridines (ligand 18 Figure 11). Ces ligands, de type podand, possèdent 6 sites coordonnants à travers les 2 pyridines, les 2 amines et les deux phénolates. Lors de la complexation, les phénolates sont directement liés au métal ce qui est idéal pour que le changement de l'état redox ait l'effet escompté sur le complexe.

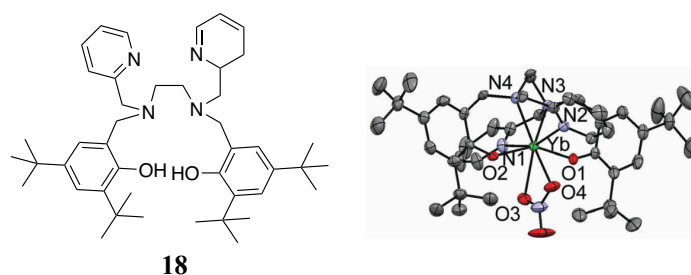


Figure 11. Ligand **18** et son complexe de **18.Yb**

Plusieurs complexes ont été synthétisés à partir du ligand **18** qui permet d'approcher les deux phénolates en proximité du métal sans avoir des interactions entre les bras fonctionnels. La synthèse des complexes de Tb^{III} et d' Yb^{III} a donné lieu à des complexes de coordination octogonaux iso structuraux. Comme prévu par l'ingénierie moléculaire, 6 sites de coordination sont rempli par le ligand et deux sites par un sel de nitrate, et on a donc la forme **18.Ln-NO₃**.

Ensuite, pour évaluer si le radical peut se former et s'il a une interaction avec le métal des études en électrochimie et en RPE ont été effectuées.

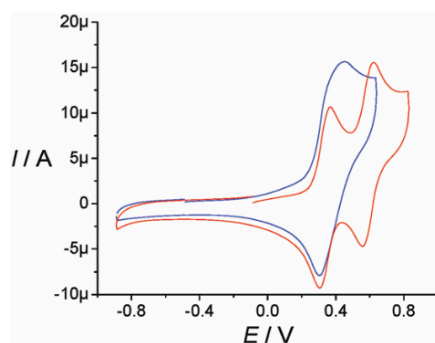


Figure 12. Voltammogram des complexes de **18.Tb** (bleu) et **18.Yb** (rouge) dans 0.1M TBAP in CH_2Cl_2/CH_3CN 7/3

Le voltamétrie cyclique montre deux vagues quasi réversible à $E_{1/2} = 0,42$ V and $E_{1/2} = 0,67$ V vs Fc^+/Fc pour le complexe de **18.Yb-NO₃**, ces deux vagues correspondent aux deux oxydations des phénolates en phénoxyles. Le complexe **18.Tb-NO₃**, cependant, montrait une seule vague quasi réversible à $E_{1/2} = 0,42$ V. Les expériences supplémentaires de RDE et DPV ont pu démontrer que cette vague correspondait à un processus bi-électronique. La différence entre les deux complexes suggère une communication plus faible dans le cas du **18.Yb-NO₃**, probablement dû à une petite différence en taille des deux métaux. L'oxydation de ces complexes peut être entretenue par l'addition d'un oxydant chimique tel que le cérium ammonium nitrate (CAN) ou par l'utilisation de l'électrolyse pour générer le composé radicalaire. La formation du radical phénoxye est confirmée par spectroscopie d'absorption UV-vis (présence d'une bande distinctive à 420 nm spécifique radical phénoxye) et par RPE qui montre un signal isotrope pour le radical organique.

À ce stade, il était important de s'assurer que l'unité radicalaire phénoxyne reste à proximité de l'ion lanthanide. Le spectre RPE de **18.Yb-NO₃** est dominé par des résonances à $g = 6,37, 4,98$ et $3,92$, qui rappellent l'ion Yb^{III} ($S = 1/2, L = 3, J = 7/2$). En revanche, **18.Yb⁺** s'est avéré être silencieux en RPE ou difficile à détecter à la fréquence X-Band, révélant une interaction magnétique, et donc une proximité entre le métal et les spins radicaux. Une fois que nous avons démontré que le radical se forme, l'objectif est de montrer que ce radical va exercer une influence magnétique sur le métal et donc changer son comportement. L'effet de cette activité redox sur la luminescence des complexes de Tb^{III} et d' Yb^{III} a été évalué. L'oxydation des complexes a provoqué une décroissance de plus de 90 % de la luminescence. Ces complexes phénolates subissent donc des processus d'oxydation réversible et produisent des espèces phénoxyne ce qui se traduit en un quenching intramoléculaire de la luminescence.³⁹ Cette activité optique, lors des processus d'oxydo-réduction, représente une première preuve de concept montrant que la luminescence peut être sensible à la présence d'un radical, ce qui est primordial pour l'élaboration de sonde responsive.

IV.3.ii Composés tripode contenant un phénolate

Dans la lignée de cette étude, et pour pousser plus loin la sensibilité des sondes redox luminescentes, je me suis intéressée aux ligands de type tripodes. En effet, ces ligands de type tripodes offrent trois bras coordonnants flexibles ce qui les rends beaucoup plus adaptés pour complexer les lanthanides. Nous avons démontré, avec les complexes **18.Ln-NO₃**, que les lanthanides peuvent avoirs des caractères redox très différents ce qui est dû à leur petite différence de taille. Pour cette raison, nous avons décidé d'étudier une série de complexes de lanthanides avec deux ligands tripodes différents. Les deux ligands ont été synthétisés à partir d'un TREN contenant trois bras phénolates. Ces phénolates sont fonctionnalisés en position para soit avec un groupe tBu ou soit avec un OMe, figure 12.^{34,40} Ce design est choisi car les fonction tBu et OMe permettent de moduler le potentiel redox des sondes. Par exemple, le groupement OMe aide à diminuer le potentiel redox et peut donc rendre les sondes intéressantes pour des applications en imagerie.

La complexation de tous les lanthanides de la série (de La^{III} jusqu'à Lu^{III}) avec ces deux ligands a permis d'obtenir des complexes iso structuraux octogonaux. La sphère de coordination du métal est identique pour chaque complexe : Les métaux ont tous démontré une sphère de coordination octaédrique. La présence des groupements tBu ne permet pas la coordination des molécules de solvants directement sur le métal à cause de l'encombrement stérique qu'ils imposent.

Comme dans l'exemple précédant (section IV.3.i) l'étude électrochimique de ces complexes montre trois vagues d'oxydation mono électronique attribuées aux oxydations consécutives des phénolates en phénoxyles. Dans le cas de ces complexes, les métaux jouent un rôle dans l'activité redox des sondes : les complexes de Nd^{III} sont les plus facile à oxyder $E_{1/2} = -0.11$, $E_{1/2} = 0.21$ V and $E_{1/2} = 0.34$ V. Cet aspect peut être expliqué par plus grande taille du métal Nd^{III}. L'espèce mono-radicalaire a été

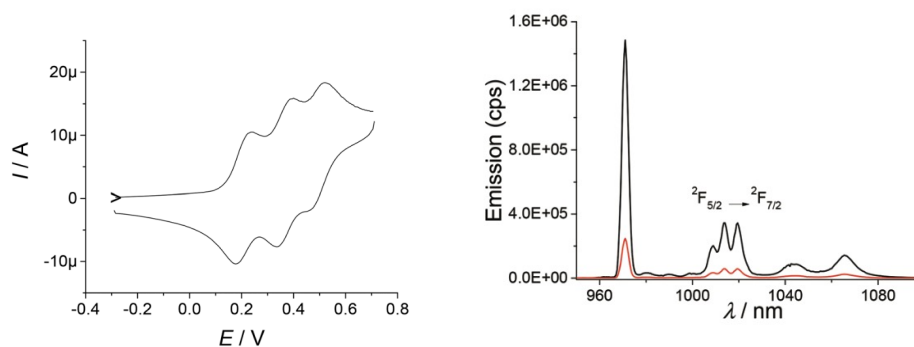


Figure 14. Voltamétrie cyclique d'un complexe **19.Yb** dans le CH₂Cl₂/ CH₃CN avec 0,1 M TBAP et droite) Spectres de luminescence du complexe **19.Yb** in CH₂Cl₂/CH₃CN

caractérisée en solution, dû à sa stabilité.

Les complexes Nd^{III}, Er^{III} et Yb^{III} démontrent la luminescence caractéristique des métaux lors d'excitation du ligand. Cette luminescence s'est montrée sensible à l'état redox avec 92 %, 83 % et 79 % décroissance de signal après oxydation, pour l'Yb^{III} (figure 14), le Nd^{III} et l'Er^{III} respectivement. Ces résultats ont permis de démontrer que les complexes de lanthanides mettant en jeu des coordinations par des groupes phénolates étaient intéressants comme sondes redox. Les deux dernières études suggèrent également que la sensibilité de ces sondes pouvait être modulée par la nature du métal et le nombre de groupes phénolates liés au métal. Cependant, malgré ces résultats prometteurs les applications pour ces complexes sont très limitées. En effet, leurs potentiels redox sont en dehors de la gamme biologique et leur solubilité très limitée. Par conséquent, le design et l'étude de systèmes mieux adaptés aux systèmes biologiques est nécessaire et représente un objectif central de mes activités de recherche présentes et futures. Ces ligands linéaires sont néanmoins souvent utilisés par notre équipe pour évaluer l'activité de nouvelles fonctions redox et permettre leur étude sans avoir recours à des longues étapes de synthèse.

IV.3.iii Composés tripodes contenant une hydroxyquinoline

Comme mentionné précédemment, les structures tripodes peuvent être utiles pour évaluer rapidement l'activité de nouveaux groupes fonctionnels. C'est pourquoi, j'ai décidé d'utiliser cette plateforme pour étudier le potentiel de groupes fonctionnels. Du coup, pendant le doctorat de Lorna Ramirez Mella, des nouvelles fonctions redox ont été étudiées par cette stratégie. Une de ces fonctions consiste en une hydroxyquinoline modifiée. La synthèse de ces nouveaux groupes consistait à la fonctionnaliser un 2-

tert-butyl-4-methoxyphenol avec un groupement NO₃ en utilisant un mécanisme radicalaire à partir du *tert*-butyl nitrite. Ensuite une réduction avec H₂ catalysée par le Pd/C a donné l'amine correspondante. Enfin, le dérivé de l'hydroxyquinoline **21** a été obtenu par cyclisation du crotonaldéhyde. A partir de cette brique élémentaire, nous avons synthétisés les ligands **22** et **23** qui sont également capables de complexer des lanthanides. Cette voie de synthèse a permis d'obtenir la famille de ligands **21-23**. Au sein de ces ligands, la présence du groupe méthoxy qui a un fort effet donneur d'électrons sur le substituant para-phénolate, permet la stabilisation des espèces radicalaires de type phénolate. Il est important de noter que de tels radicaux sont rares dans la littérature en comparaison aux "vrais" radicaux phénolates. Le groupe *tert*-butyl en position ortho lui, protège la forme radicalaire du groupe hydroxyle grâce à son encombrement stérique, fournissant ainsi un effet stabilisant supplémentaire.

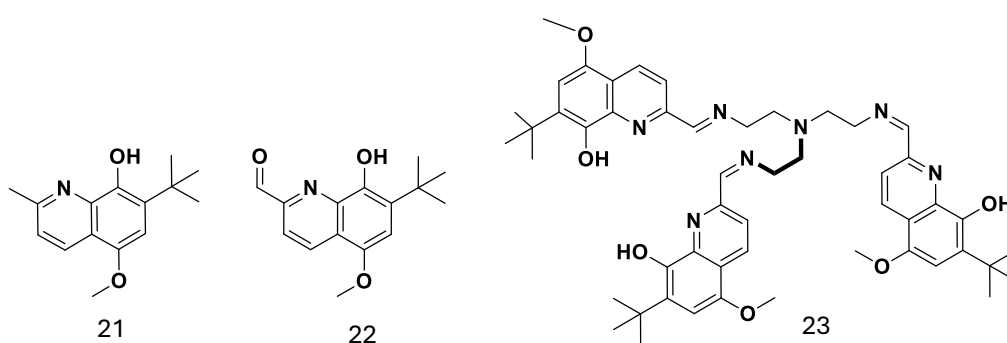


Figure 15. Nouveaux ligands contenant des hydroxyquinolines **21**, **22**, **23**

Les premiers complexes organométalliques ont été formés par autoassemblage à partir des ligands **21** et des sels métalliques correspondant dissouts dans le MeOH avec 1 eq. Et₃N. Les complexes de Mn, Co, Zn, Eu et Yb ont été préparés et isolés avec succès. Ces complexes ont démontré une structure avec une stœchiométrie 3 : 1 ou 2 : 1 en fonction du métal. Le comportement des radicaux est similaire à celui des phénoxyles comme montré figure 16. Tous ces complexes montrent un comportement électrochimique

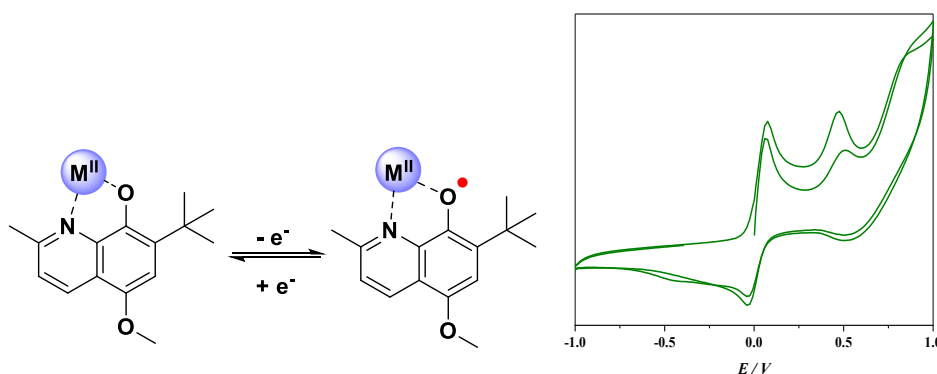


Figure 16. Structure cristalline de complexes 21₃.Mn et son voltamétrie cyclique dans CH₃CN avec 0,1 M TBAP

irréversible, comme montré dans la figure 16 pour le complexe de Zn^{II} et les radicaux résultants se sont avérés instables. De plus, la luminescence de ces hydroxyquinolines est très faible par rapport à d'autres hydroxyquinolines connues pour former des complexes de Ln^{III}.^{41,42} En bref, ces systèmes ne sont pas

optimums pour la formation de sonde pour l'imagerie en raison de leur faible efficacité. Pour ces raisons, ces études ne seront pas discutées en plus de détails et ne seront pas poursuivies dans mes projets de recherche futurs.

Chapitre V :

Composés macrocycliques pour l'imagerie par résonance magnétique

L'objectif de cette étude est de développer des sondes magnétiques sensible aux stimuli redox. Pour atteindre cet objectif, il est essentiel d'assurer une stabilité accrue de la sonde et une solubilité dans l'eau. C'est pourquoi nous avons choisi de nous concentrer sur les complexes macrocycliques. Ces ligands offrent un potentiel de fonctionnalisation et une stabilité du complexe métallique bien plus élevés que les systèmes linéaires mentionnés précédemment. Sur ces complexes macrocycliques, les groupes fonctionnels redox actifs seront incorporés. La modularité de ces ligands permet également l'intégration de séquences peptidiques, de groupes solubilisant, d'antennes, etc. Nous avons démontré que la luminescence des complexes de lanthanides peut être sensible à la proximité d'un radical. Le prochain objectif était d'illustrer que l'incorporation d'une fonction redox active dans le ligand macrocyclique peut entraîner des changements significatifs dans les propriétés magnétiques des complexes. C'est un aspect qui n'a été que peu étudié pour l'imagerie médicale.^{27,43} En 2018, un financement Labex Arcane a été obtenu pour le projet Co-Lhanta, dirigé par Fabrice Thomas, et un doctorant, Richard Barré (sous la supervision de Fabrice Thomas et co-encadrée par moi-même), a travaillé sur les complexes de lanthanides contenant des ligands redox actifs capables de répondre sélectivement à un stimulus redox.

V.1 Design des premiers dérivés macrocycliques pour IRM

Une première famille de complexe a été conçue basée sur un complexe simple de DOTA. Une des fonctions carboxylates a été remplacée par un groupement nitroxyde comme illustré dans la figure 17. Le nitroxyde est un radical largement reconnu pour sa stabilité et sa capacité à subir un processus d'oxydoréduction réversible.

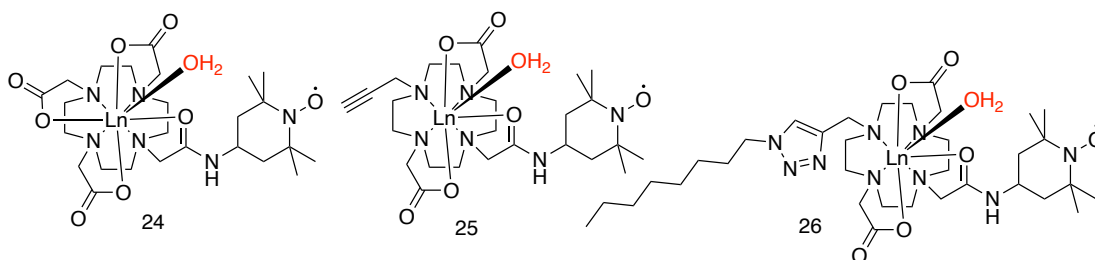


Figure 17. Complexes macrocycliques contenant un nitroxyde, développés lors de la thèse de Richard Barré

Trois premiers ligands contenant des nitroxydes ont été synthétisés à partir du 4-amino TEMPO, figure 17. Le premier complexe a pour objectif de regarder la réponse magnétique du Gd^{III} variable en fonction de l'état redox. Les deux autres complexes **25**, et **26** ont été synthétisés pour permettre la vectorisation via chimie click. La vectorisation des complexes aura pour résultat de réguler la localisation des complexes tout en augmentant le temps de rotation corrélational, ce qui peut avoir un

impact significatif sur le temps de relaxation des protons et donc sur la relaxivité. Cette approche a été démarrée en collaboration avec Didier Boturyn dans l'équipe I2BM dans le cadre du projet ANR Co-Lhanta pour greffer des séquences peptidiques RGD sur des complexes de Ln^{III}. Dans le cadre de la thèse, les dérivés contenant un motif alcyne, figure 15, ont été synthétisés ce qui permettra d'utiliser la chimie click pour la post fonctionnalisation du complexe. Cette partie ne sera pas plus détaillée dans ce rapport.

Pour le complexe **24.Ln**, le ligand a été synthétisé à partir du DO3AtBu (**27**), la fonction redox a été introduite pour former le composé **28**, ensuite la déprotection des groupes acide en utilisant le TFA a

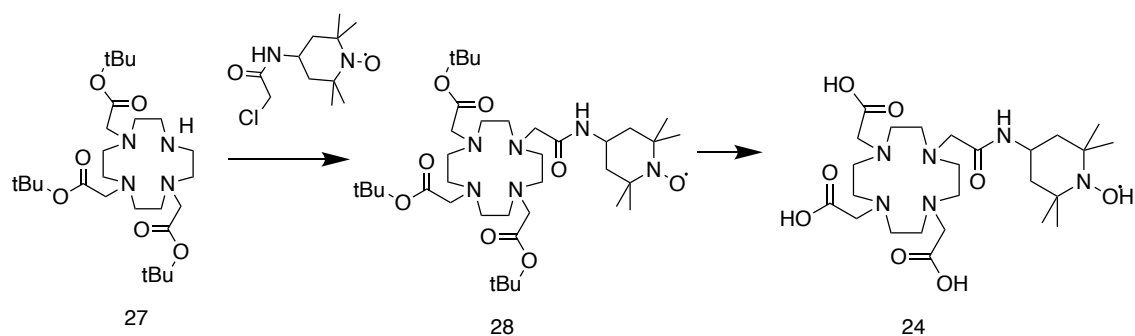


Schéma 4. Synthèse du ligand **24** à partir de DO3AtBu

permis d'isoler le ligand final, **24** (schéma 4).

Les complexes d'Eu^{III} et de Gd^{III} obtenus par traitement du **24** dans l'eau à pH 7,4 à partir des sels métalliques correspondants, ont une sphère de coordination saturée avec 9 sites occupés : 8 sont remplis par le ligand et un dernier par la molécule d'eau (confirmé par des mesures de temps de vies de luminescence dans l'eau et l'eau deutérée).

Le RPE et l'électrochimie sont encore des techniques de choix pour confirmer l'activité redox et la communication entre le radical et le métal. L'activité redox a été confirmée par des expériences d'électrochimie (voltamétrie cyclique et électrode tournante) qui montrent deux vagues électrochimiques,

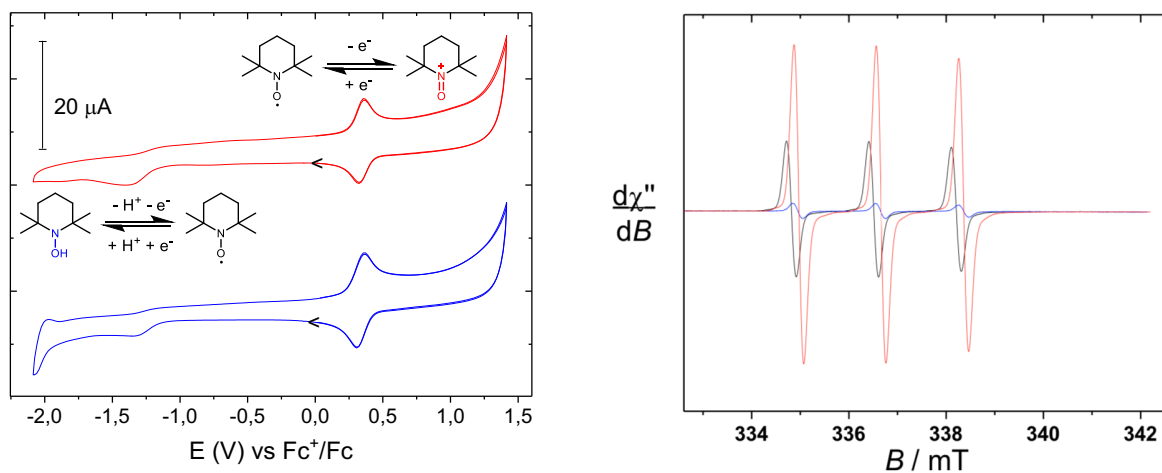


Figure 18. Gauche : CV de **24.Gd** et **24.Eu** (0,5 mM) dans CH₃CN avec 0,1 M TBAP comme électrolyte. Droite : Spectres RPE bande-X en solution aqueuse du complexe **24.Gd** (bleu), **25.Gd** (rouge) et **26.Gd** (noir), C = 0,5 mM, T = 293K.

la première à $E_{1/2} = 0,34$ V versus Fc^+/Fc . Cette vague mono-électronique pourra être attribuée au couple oxoammonium/nitroxyde. Une vague irréversible est observée à un potentiel de -1,4 V pour le couple nitroxyde /hydroxylamine. Ces mesures confirment que les complexes sont redox actifs dans une gamme de potentiels utiles pour des application en milieu biologique. La RPE peut caractériser à la fois le radical organique à température ambiante et à basse température pour regarder la communication métal/radical. Le spectre à température ambiante montre le motif caractéristique du nitroxyde (3 raies dû au couplage entre le radical et l'azote).

La molécule d'eau présente sur le métal, confirmée par les mesures de luminescence, est extrêmement importante pour les applications en IRM car l'activité IRM est basée sur l'échange rapide de la molécule d'eau pour avoir un effet magnétique du Gd^{III} sur le bulk d'eau. L'objectif de cette partie du projet était de voir si les changements d'état redox du ligand exerçaient une influence sur les propriétés magnétiques, et donc l'effet que le Gd^{III} a sur la relaxation des protons de l'eau (le principe d'imagerie IRM). Les vitesses de relaxation des protons de l'eau en présence du complexe **24.Gd** ont été mesurées

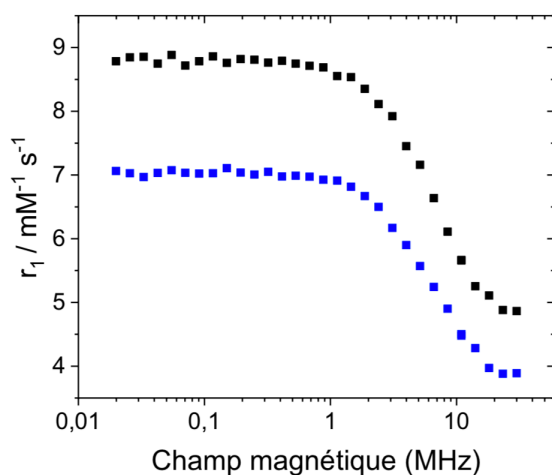


Fig. 19. Profil FFC-RMN d'une solution de **24.Gd**, 2 mM, dans l'eau à pH 7,4 (0,1 M HEPES) à 298 K sous sa forme nitroxyde (noir) et l'hydroxylamine (bleu) (réduction en présence de 2 équivalents d'ascorbate de sodium).

par Fast Field Cycling RMN (FFC RMN), ceci nous a permis de mesurer la valeur de r_1 (relaxivité à champs variable).

Les mesures de FFC RMN ont été effectuées (en collaboration avec le Dr. Pascal Fries au CEA Grenoble) dans l'eau à pH 7,4 à 298 K et ont montrées une valeur de $4,8$ $mM^{-1} s^{-1}$ à 30 MHz qui est cohérente avec un complexe de Gd^{III} mononucléaire possédant une molécule d'eau dans sa sphère de coordination (r_1 pour le [GdDOTA] à 30 MHz est de $4,0$ $mM^{-1} s^{-1}$). La réduction du nitroxyde en hydroxylamine présente une diminution de la relaxivité de 25 % à 30 MHz avec un r_1 de $3,8$ $mM^{-1} s^{-1}$. La présence du nitroxyde paramagnétique, combiné au paramagnétisme du Gd^{III} , a eu pour effet d'accélérer le temps de relaxation des protons et a ainsi augmenté la réponse en IRM.

Ce premier exemple était intéressant mais il peut être amélioré en suivant deux approches

différentes. La première approche consiste à rapprocher la fonction redox au centre métallique. Ceci permettra d'exercer une plus grande influence du changement redox sur le métal. La deuxième approche, consiste à vectoriser le produit en ajoutant des fonctions peptidiques ou des molécules fonctionnelles qui peuvent améliorer la relaxivité en réduisant le mouvement τ_R .

Le design d'un ligand avec une fonction redox coordonnante est une approche qui semble idéale parce que le radical aura une interaction forte avec l'espèce métallique. Par conséquent les complexes contenant une fonction redox directement liée avec une liaison de coordination au métal **33.Ln** ont été conçus (schéma 5).

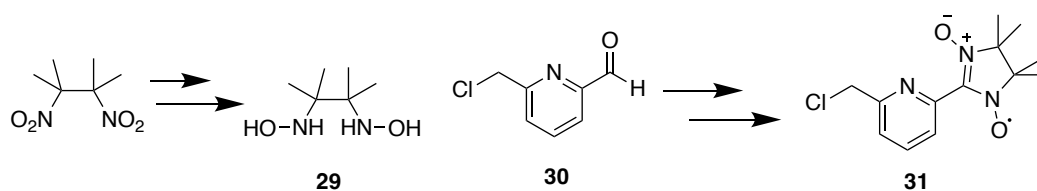


Schéma 5. Synthèse d'une fonction nitronyl nitroxyde

La synthèse du ligand **33**, schéma 6, est basée sur le couplage du pyridine-nitronyl nitroxyde, **31**, avec le dérivé de DOTA tris-protégé DO3AtBu, suivi par la déprotection avec l'acide trifluoroacétique (TFA). Le précurseur **31** est préparé en deux étapes à partir du 6-(chlorométhyl)-pyridine-2-carboxaldéhyde (**30**) par condensation avec le tétraméthyleéthylènebis(hydroxylamine) pour obtenir **31** après l'oxydation avec NaIO_4 , (schéma 4). La substitution nucléophile sur le DO3AtBu et la déprotection subséquente avec le TFA donne **33** dans un rendement total de 84%. Le ligand **33** a été isolé dans sa forme imino nitroxyde ce qui a été confirmée par RMN $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMBC dans D_2O . Il montre deux résonances ^{15}N à 132 ppm et 185 ppm, qui sont attribuées à l'imine et à l'hydroxylamine. La complexation avec le nitrate d'euprium dans l'eau à pH 7 a donné le complexe désiré **33.Ln**.

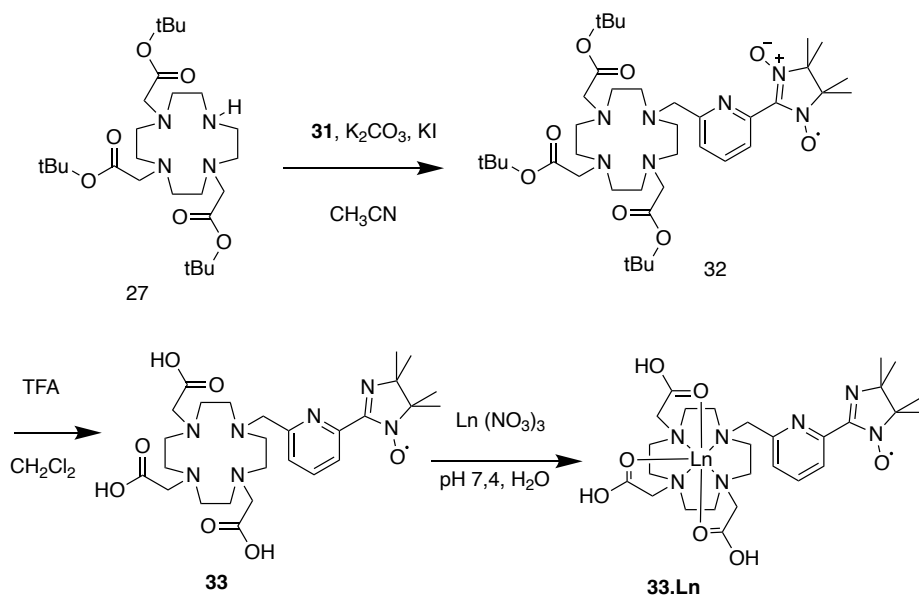


Schéma 6. Synthèse du complexe **33.Ln** à partir du DO3AtBu et le nitronyle nitroxyde **31**

Les spectres de luminescence du complexe d'Eu^{III} après excitation du ligand à 280 nm, démontrent le spectre caractéristique de l'Eu^{III} et une intensité plus importante par rapport aux premiers complexes (rendements autour du 1 %). Une étude du nombre de molécules d'eau dans la sphère de coordination de **33.Eu** a démontré la présence d'aucune molécule d'eau. Cela rend leur utilisation comme une sonde IRM difficile. Malgré la difficulté apparente de leur utilisation pour les applications en imagerie, l'activité redox peut permettre l'utilisation de cette sonde pour la détection des espèces réactives de l'oxygène.

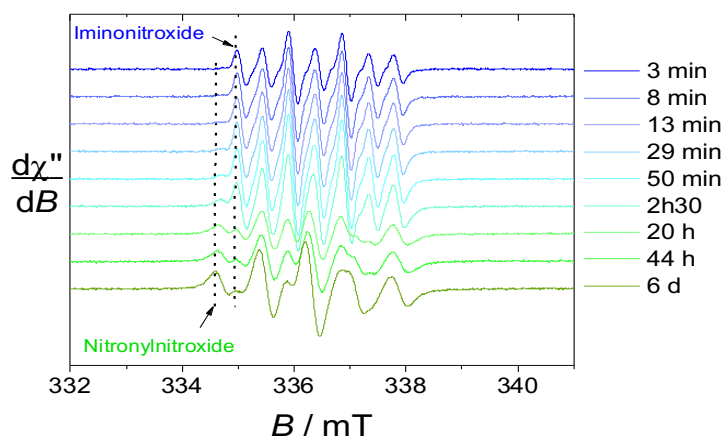


Figure 20. Évolution du spectre RPE du **33.Yb** dans des conditions Fenton, montrant la formation du nitronyle nitroxyde avec le temps.

Ce complexe a donc été examiné comme un 'spin trap' dans des conditions Fenton en raison de la similarité de structure entre l'imino nitroxyde et les pièges à spin classiques tels que le DMPO.⁴⁴ La réponse de complexe dans les conditions Fenton est donc suivie via RPE et luminescence.⁴⁵ Dans les conditions Fenton le complexe hydroxylamine (silencieux en RPE) subit des modifications successives lors de la réaction pour former d'abord l'imino nitroxyde (spectre en bleu, figure 20) en solution, confirmée par RPE. Ce radical a encore subi une évolution dans le tube RPE résultant à la formation de la nitronyl nitroxyde après 6 jours dans les conditions Fenton. Cette étude a donc démontré que **33** pouvait donner lieu à une sonde efficace et intéressante pour la détection du radical hydroxyle même si le rendement de 1% peut rendre la réponse luminescente difficile à exploiter.

Malgré les rendements faibles, ce complexe est intéressant comme 'spin trap' et peut permettre un suivi de la détection des espèces réactives de l'oxygène. Cependant, l'objectif a été d'étudier la réponse magnétique de ce complexe lors d'une interaction avec les ROS. Nous avons noté lors de l'étude de FFC RMN qu'une expérience à un pH inférieur a montré une hausse significative de r_1 . Pour comprendre si cette expérience avait de l'importance, nous avons décidé de regarder plus en détails l'activité de ce

complexe.

V.2 Design des sondes responsive macrocycliques pour le pH

Il est établi que certaines pathologies entraînent des modifications du pH extracellulaire. Le pH extracellulaire désigne le pH du milieu environnant les cellules constituant les tissus. En effet, Warburg a démontré que les tumeurs, en raison de leur métabolisme intensif et d'un apport inadéquat en glucose et en oxygène, éjectent des quantités plus importantes de lactate et de protons que les cellules saines.⁴⁶ Cela conduit à une augmentation de l'acidité des tissus tumoraux, avec un pH extracellulaire pouvant descendre jusqu'à 6,4 dans le cas de certains cancers humains tels que le carcinome. En comparaison, le pH extracellulaire est d'environ 7,4 dans les tissus sains. Ce milieu acide entoure les cellules tumorales et est appelé acidose. L'acidose tissulaire est un phénomène résultant de l'activité métabolique intense des cellules tumorales, et il entraîne également une augmentation de l'agressivité du cancer, notamment une stimulation des métastases. Le développement de sondes capables de détecter des changements spécifiques de pH est particulièrement intéressant pour le dépistage précoce des acidoses tumorales.

Le dernier complexe **33.Gd** analysé a montré une activité très réduite en IRM. Cependant nous avons analysé le complexe de Gd^{III} par RMN FFC pour déterminer si la valeur est modifiée dans des conditions différentes de pH. Par conséquent plusieurs échantillons de complexe de Gd^{III} ont été préparés dans le HEPES à pH contrôlé. Les résultats montrés dans la figure 21 démontrent une activité étonnante inattendue dépendante du pH. Cette expérience a permis de confirmer que la valeur de la relaxivité (r_1) ne change pas en fonction du stimuli redox mais en fonction du pH.

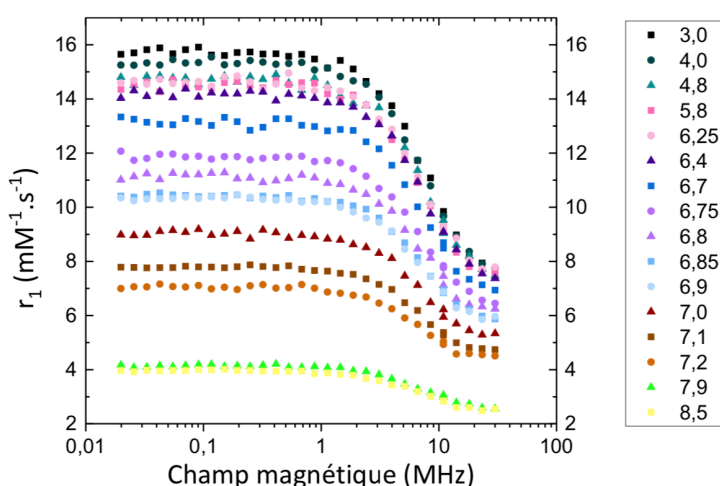


Figure 21. Profil FFC-RMN d'une solution de **33.Gd**, 2 mM, dans l'eau à pH variable à 298 K

Les valeurs de r_1 obtenues à champ variable étaient très dépendantes du pH. Nous pouvons observer qu'à pH 8,5, la relaxivité mesurée pour le complexe **33.Gd** est de $2,50 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ à 30 MHz et $3,97 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ à 0,03 MHz. Cette valeur relativement faible est en accord avec un complexe sans molécules d'eau.

Lorsque nous acidifions le milieu jusqu'à pH 7.2 une augmentation significative de la relaxivité est observée. L'acidification jusqu'au pH 6.2 résulte en une augmentation de la relaxivité, r_1 , jusqu'à 7.78 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ at 30 MHz. La différence entre pH 6 et 8 est de 310 %, ce qui veut dire que cette sonde a une gamme de réponse idéale pour cibler des zones d'acidose. Des mesures de relaxivité à différent pH nous permettent de calculer une valeur approximative pour le pKa. Les spectres d'absorption dans l'UV-visible ont été enregistrés à différentes valeurs de pH et ont montré une faible modification d'allure de la courbe. Ce faible changement préconise une protonation/ déprotonation de la pyridine en fonction du pH. Le comportement en fonction du pH est donc focalisé sur l'hydroxylamine. Ces molécules ont montré une activité sensible au pH intéressante qui pourra faire l'objet d'une étude plus poussée avec un réel potentiel comme sonde pH.

Une déclaration d'invention a été déposée en 2021 sur ce sujet avec deux molécules synthétisées dans la thèse de Richard Barré. J'ai obtenu un financement France Life Imaging (FLI) sur ce sujet avec la Dr. Célia Bonnet au CBM Orléans qui a pour but de démarrer des études sur petit animal. Le brevet est en cours de dépôt à l'Université Grenoble Alpes.

V.3 Design des sondes responsives macrocycliques pour l'imagerie par saturation par échange chimique (CEST)

Les agents CEST représentent une classe émergente de molécules qui offrent plusieurs avantages par rapport aux agents de relaxation conventionnels à base de Gd^{III} : Commutation de contraste On-Off facilitée, réponse inhérente au pH et à la température.⁴⁷ L'effet CEST est basé sur l'irradiation du système étudié à la fréquence de résonance d'un proton échangeable avec le solvant. Il permet de supprimer une partie du signal (non désiré) et conduit à l'assombrissement de l'image dans cette zone. Un métal paramagnétique induit un déplacement très important des résonances des protons voisins, dû à la présence d'électrons célibataires, permettant de produire des effets CEST importants.⁴⁸ Les agents CEST basés sur les lanthanides paramagnétiques (agents PARACEST) posséderont des protons labiles tels que des OH ou NH situés sur des fonctions amides ou alcools.⁴⁹ Les fréquences de résonance sont idéalement situées à plus de 20 ppm par rapport à celle de l'eau d'environnante.⁵⁰ Peu de systèmes commutables impliquant une unité redox-active donnent lieu à des signaux CEST, présentant ainsi de nombreux avantages par rapport à d'autres systèmes, notamment un déplacement important des résonances et leur inertie vis-à-vis de leur environnement.²⁷ Quelques complexes d'euprium contenant des bras nitroxides ont été décrits dans la littérature et les auteurs ont souligné son potentiel considérable en imagerie PARACEST.⁴³

V.3.i Complexes asymétriques pour CEST

En parallèle à nos études sur les systèmes pour l'imagerie par résonance magnétique, un sujet nouveau a été développé sur le développement d'agents de contraste pour PARACEST qui requiert l'incorporation des protons échangeables au sein des systèmes. Ce sujet a été financé sur un projet IDEX IRS (PI) co-financé par Arcane (PI) pour le thésard Damien Mouchel Dit le Guerrier. Cette thèse a été défendue en janvier 2022.

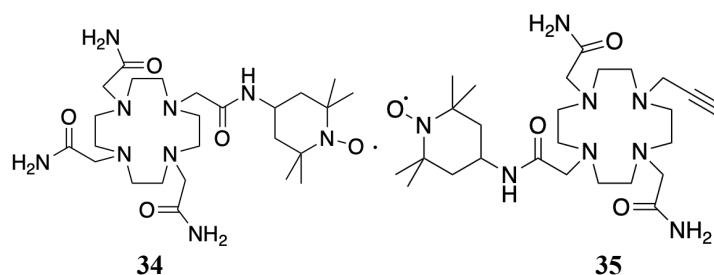


Figure 22. Ligands 34 et 35 développés par Damien Mouchel Dit le Guerrier avec acetamides pour le CEST et un nitroxyde

Le premier complexe synthétisé est le système la plus simple, il contient seulement un seul nitroxyde et trois amides pour complexer le Ln^{III}. Le deuxième complexe contient un alcyne pour faciliter éventuellement une post fonctionnalisation par chimie click. Les complexes de Gd^{III}, d'Yb^{III}, d'Eu^{III} et de Dy^{III} à partir des ligands **34** et **35** ont été isolés et confirmés par HRMS. L'activité redox est la première propriété à vérifier en utilisant la RPE et l'électrochimie.⁵¹

Pour chacun de ces complexes, la RPE démontre la présence des trois raies caractéristiques des nitroxydes à 100 K. Le spectre de [34.Yb]³⁺ qui a été mesuré à 4 K montre un doublet intense à g = 2,00 (correspondant à la signature d'un radical) mais qui diffère du schéma classique. A cette température, on peut donc penser qu'une interaction magnétique entre l'ytterbium et le nitroxyde est présente.

Les analyses par voltamétrie cyclique (CV), électrode tournante, et DPV dans CH₃CN avec

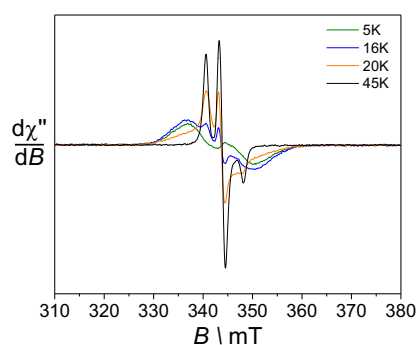


Figure 23. Spectres RPE en bande X du complexe [34.Yb]³⁺ en solution aqueuse à 0,45 mM contenant 10% de glycérol. Evolution de la température de 5K à 45K. Fréquence micro-onde : 9,63 GHz, puissance : 0,2 mW, modulation d'amplitude : 0,4 mT.

TBAP comme électrolyte ont été effectuées et montrent deux évènements électrochimiques avec des valeurs de potentiels similaires. Cette étude a montré que seulement peu de différence était due aux métaux. Les complexes [Ln.34]³⁺ et [Ln.35]³⁺ présentent des profils en électrochimiques très proches [Ln.34]³⁺ possède une vague d'oxydation réversible située entre 0,26 et 0,28 V alors que [Ln.35]³⁺ en a une et entre 0,33 et 0,35 V ces vagues correspondent à l'oxydation du nitroxyde en oxoammonium. Les deux complexes ont une vague irréversible en réduction, correspondant à la réduction du nitroxyde (TEMPO) en hydroxylamine (TEMPOH) à un potentiel de l'ordre de -1,1 V. Pour les deux complexes la présence d'une molécule d'eau a été confirmée en utilisant les temps de vies de luminescence dans l'eau et l'eau lourde avec la formule de Horrocks et al.⁵²

Le démarrage de ce projet IDEX était le premier sujet sur l'utilisation de la technique CEST dans notre laboratoire. L'étudiant avec l'aide des personnels techniques du plateau ICMG (Marie Carmen Molina et Isabelle Jeacomine), a travaillé sur la mise en place des séquences des expériences CEST et leur vérification. **34.Ln** et **35.Ln** ont été les premiers complexes pour lesquels la cible a été l'imagerie par CEST. L'activité CEST a été déterminée par des mesures effectuées en RMN. Lors de

l'irradiation du signal RMN du proton échangeable (présent sur le ligand) l'évolution du signal de l'eau environnant est contrôlé. Le spectre Z est obtenu par cette méthode.

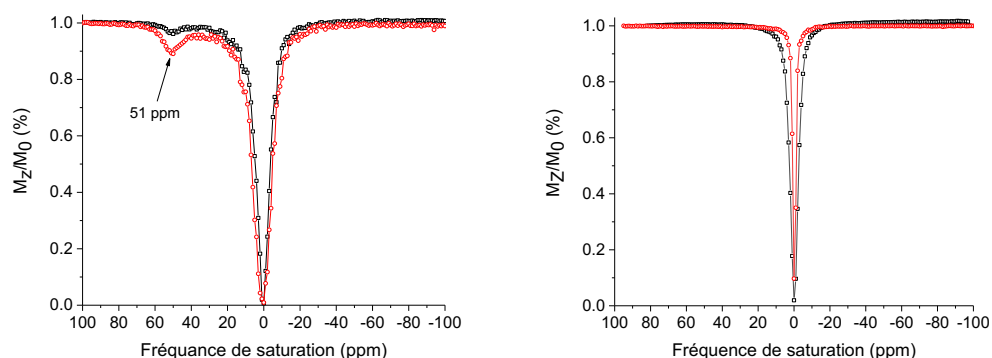


Figure 24. Spectres CEST d'une solution de $[\text{Eu.34}]^{3+}$ à 14 mM (gauche) et de $[\text{Eu.35}]^{3+}$ à 20 mM (droite) sous leur forme oxydée (noir) et réduite (rouge) avec 2 équivalents d'ascorbate de sodium. Spectres enregistrés à 11,7 T, 298 K, dans un mélange $\text{H}_2\text{O}:\text{CD}_3\text{CN}$ (2:1), $[\text{HEPES}] = 0,07\text{M}$ à pH 7,4, $B_1 = 25 \mu\text{T}$ et un temps d'irradiation de 3 s.

Les spectres CEST des complexes $[\text{Eu.34}]^{3+}$ et $[\text{Eu.35}]^{3+}$ sont présentés dans la figure 24. Un signal est observé pour le complexe $[\text{Eu.34}]^{3+}$ à 51 ppm avec une intensité de 6 % pour la forme oxydée. Après réduction avec l'ascorbate l'intensité de ce signal atteint une valeur de 12 %. Le signal à 51 ppm est caractéristique d'une molécule d'eau coordonnée au lanthanide.⁴⁸ Les protons acétamides n'ont pas pu être détectés dans ces conditions. Le complexe $[\text{Eu.35}]^{3+}$ ne montre aucun signal en PARACEST, probablement dû à un changement de vitesse d'échange qui est trop rapide pour permettre au signal CEST d'être détecté dans le RMN.

V.3.ii : Synthèse des dérivés symétriques

L'activité de ces premières sondes est intéressante mais n'est pas significative et donc ne sera pas suffisant pour l'imagerie PARACEST. La symétrie peut jouer un rôle important de l'activité CEST des complexes de lanthanide de type DOTA.⁵³ Pour cette raison, nous avons conçu des ligands de types DOTA fonctionnalisés avec deux nitroxydes et deux phényle acétamides. Deux phényle acétamides différents ont été préparés avec des fonctions électrodonneur ou accepteur. En effet, la présence de ces fonctions pourrait modifier l'activité observée. Le changement de densité électronique sur les phényles pourrait influencer la vitesse d'échange des protons et donc l'activité CEST.

La synthèse des bras a été effectuée via la formation d'un acétamide, schéma 5. Ensuite, pour la substitution sur le macrocycle cyclène, la première étape était une bi-substitution des bras phénylacétamides sur le cyclène glyoxal suivant le protocole développé par Triper et al.⁵⁴ Ensuite la déprotection a été effectuée en utilisant l'o-phénylene diamine et a donné les produits **36-37** contenant deux fonction acétamides. La troisième étape de la synthèse était la substitution de ces ligands de base avec des fonctions nitroxydes via substitution nucléophile classique. Enfin, la complexation a été effectuée avec les sels de lanthanides correspondants dilués dans le MeOH. Les complexes **38.Ln** et

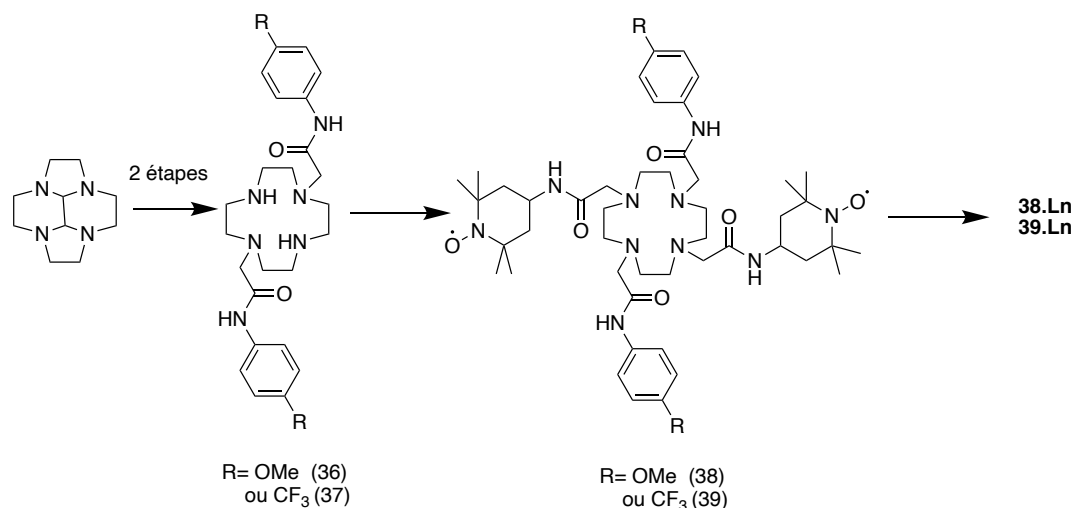


Schéma 7. Synthèse des complexes **38.Ln** et **39.Ln** à partir de cyclen glyoxal

39.Ln ont été isolés par précipitation dans l'éther.

Les propriétés des complexes ont été examinées en utilisant les techniques spectroscopiques décrites précédemment alliées aux mesures de CEST.

Les spectres RPE ont été enregistrés pour les ligands et les complexes à température ambiante et à basse température. Les ligands à température ambiante démontrent trois raies caractéristiques du nitroxyde avec un $g = 2.006$ et un couplage hyperfin de 1.6 mT. Le ligand avec OMe, **38** montre deux autres

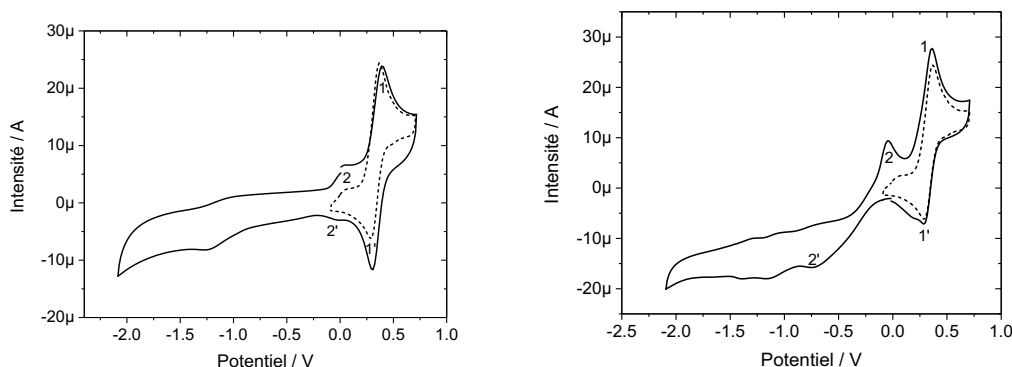


Figure 25. CV des complexes $[\text{Eu.38}]^{3+}$ (gauche) et $[\text{Eu.39}]^{3+}$ (droite) à 0,5 mM dans une solution de CH_3CN contenant 0,1 M de TBAP comme électrolyte de support.

signaux qui peuvent indiquer une interaction magnétique entre les nitroxydes.

Le comportement électrochimique de ces complexes est semblable à celui observé pour les complexes **34.Ln** et **35.Ln**, ce qui suggère que les groupes redox TEMPO sont en équilibre acido-basique. Le couple nitroxyde/oxoammonium est visible à un potentiel plus bas que pour les TEMPO isolés. L'analyse par voltammétrie cyclique (CV) révèle une vague réversible à 0,36 V, correspondant à l'oxydation du nitroxyde en oxoammonium. Cette vague implique l'oxydation de deux électrons, confirmée par RDE et DPV, indiquant que les nitroxydes s'oxydent à des potentiels similaires. Une deuxième vague irréversible, observée à un potentiel plus élevé autour de 1,2 V, pourrait correspondre au processus PCET observé dans les séries précédentes. Ces études ont montré que ces complexes présentent une activité redox intéressante et les nitroxydes qui peuvent communiquer avec le lanthanide.

Ensuite nous avons examiné la capacité des complexes à agir comme des sondes CEST. Les spectres CEST ont été étudiés pour les deux complexes à 25 °C et à pH 7.4 dans un mélange H₂O :CH₃CN (2 :1) à 25 μT (La solubilité de cette sonde n'était pas suffisante dans l'eau, qui portera préjudice pour l'utilité de sondes). Le complexe **Eu.38** sous sa forme nitroxyde présente une résonance à 46 ppm par rapport à l'eau environnante, donnant un effet CEST de 4 % à 25 °C, typique pour une molécule d'eau coordonnée. La réduction de cette espèce en hydroxylamine utilisant l'ascorbate, a donné une activité CEST de 30 %, une amélioration significative par rapports aux premiers complexes qui avait un maximum du 5 % d'activité. Il convient cependant de relativiser cette augmentation, car elle a été observée dans un mélange de solvants plutôt que dans l'eau. Des mesures à température variable suggèrent que cette activité n'est pas limitée par la vitesse d'échange. Le complexe contenant les groupements CF₃, **Eu.39** a montré une activité moindre probablement due à une vitesse d'échange limitée. La vitesse à 25 °C et à 37 °C a été mesurée et a confirmé qu'une activité CEST est visible pour ce complexe à plus haute température suggérant ainsi que l'activité est dépendante de la vitesse d'échange.⁵⁵

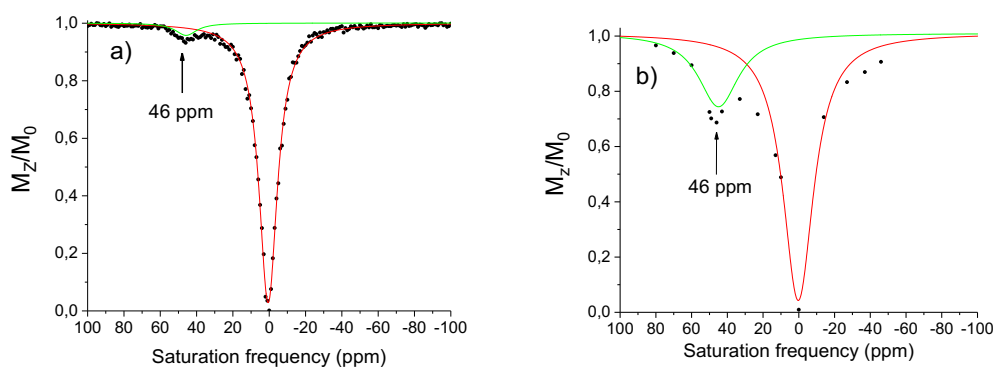


Figure 26. Spectres CEST (Z) du **[Eu.38]³⁺** 20 mM dans le HEPES buffer (0.07 M, pH 7.4) dans H₂O:CD₃CN (2:1) solution. (gauche) nitroxyde, (droite) hydroxylamine après réduction par l'ascorbate de sodium. B₀ = 11.7 T, B₁ = 25 μT, irradiation time = 4 s, T = 298 K.

L'objectif de ce projet est de développer des sondes avec des ligands redox actifs couplés aux Ln^{III}. Dans ce cas, le ligand sera le détecteur du signal redox et les métaux donneront les réponses par luminescence, IRM et/ou ParaCEST. Nous avons démontré avec succès l'effet du changement redox sur les propriétés des lanthanides luminescents et PARACEST permettant de donner des réponses spécifiques aux stimuli redox. Cependant, leur activité nécessite des améliorations importantes en particulier sur l'activité redox et la solubilité des systèmes.

Chapitre VI :

Sondes luminescentes pour l'imagerie optique

L'imagerie optique est une technique avancée permettant d'observer le corps humain et de mettre en évidence des mécanismes ciblés y prenant place. L'imagerie possède une versatilité inédite permettant l'analyse guidée et/ou ciblée d'un grand éventail de processus..^{56,57}

Par exemple, un sujet particulièrement actif, de nos jours, est la capacité d'imager des organelles dans les cellules vivantes. Ce sujet représente un défi de taille avec des sondes luminescentes. En effet, pour avoir une sonde efficace, il faut réussir à contourner un certain nombre de difficultés telles que la perméabilité des tissus, l'excitation à haute énergie qui peut être délétère pour les tissus, et l'auto-fluorescence du milieu biologique qui peut masquer les signaux d'imagerie.

Dr. Olivier Sénèque travaille activement sur ce défi pour l'élaboration des sondes très luminescentes utilisant l'excitation à deux photons, ce qui se détache des approches classiques généralement basées sur une excitation mono-photonique. En effet, l'excitation biphotonique permet d'exciter les échantillons en utilisant une longueur d'onde de basse énergie : deux photons de basse énergie vont se combiner pour fournir au chromophore une plus haute énergie résultant en son excitation. Bien que cet effet donne lieu à des rendements quantiques plus faibles, il permet de contourner le problème de l'utilisation de rayonnements à très haute énergie qui peuvent endommager les tissus biologiques. De plus, le décalage de l'excitation et de l'émission plus loin dans le visible en longueur d'onde ne sera pas problématique car la fenêtre de transparence des tissus y reste accessible.

Une approche élégante permettant à la fois d'incorporer des sondes luminescentes dans les cellules et de faire de l'imagerie à deux photons est développée par Olivier Sénèque. Cette approche est basée sur des complexes contenant des séquences peptidiques facilitant la pénétration cellulaire et des antennes capables de sensibiliser efficacement les lanthanides par excitation biphotonique. Dans ces systèmes, la recombinaison de deux photons permet de peupler les états excités de l'antenne qui par transfert d'énergie au lanthanide activera la luminescence.

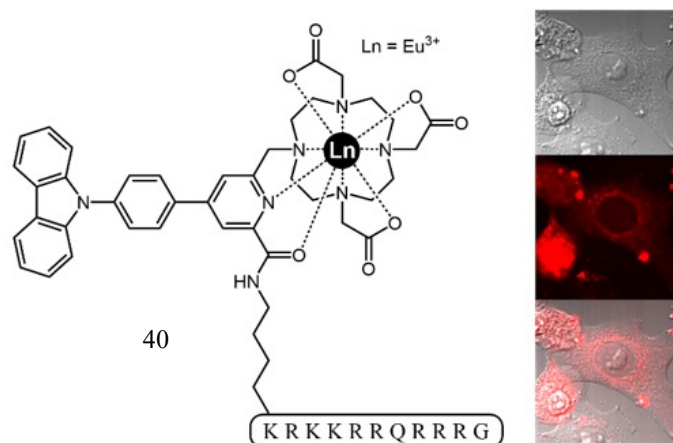


Figure 27. Sondes à base de carbazole développées par Ji-HYUNG CHOI

Cette approche a déjà été démontrée pendant la thèse de Ji Hyung Choi qui a développé une sonde contenant un carbazole picolinate lié à un complexe macrocyclique.

Des expériences d'imagerie confocale obtenues des cellules HELA co-incubées avec cette sonde montrent que ces complexes ont bien pénétré les cellules et que lors d'une excitation biphotonique, les signaux luminescents peuvent être visualisés avec succès. Malgré la fonctionnalité de ces sondes, plusieurs inconvénients ont été notés : La sonde montre une luminescence faible dépendant du solvant (rendement quantique 13% dans le diméthylformamide (DMF), tandis qu'il est inférieur à 1% dans l'eau). Ces complexes ont aussi démontré une toxicité légère ce qui est problématique pour leur utilisation comme sondes.

Avec ceci en tête, un projet collaboratif sur un financement Labex Arcane avec Olivier Sénèque a été initié. L'étude de la modification de cette sonde pour en améliorer ses propriétés optiques est centrale à ce projet. L'hypothèse proposée est que la faible luminescence des sondes biphotoniques observées soit causée par la présence d'un processus en compétition avec la luminescence qui prendrait place en amont du transfert d'énergie nécessaire pour induire la sensibilisation de la luminescence du Eu^{III} . Ce processus, est suspecté d'être un transfert d'électron photoinduit capable de réduire le Eu^{III} en Eu^{II} , qui est non luminescent. Une thèse de doctorat a donc démarré sur ce sujet et est en cours. Ce travail a donc trois objectifs, i) Améliorer les propriétés de luminescence en favorisant le processus de transfert d'énergie vers le Ln^{III} , ii) de tester des séquences peptidiques pour induire une incorporation efficace dans les cellules vivantes et faciliter leur vectorisation, iii) et finalement de permettre une imagerie sensible au potentiel redox de l'environnement en l'incorporant des fonctions redox qui pourront moduler la luminescence du système.

Dans ce but, nous avons décidé tout d'abord de modifier le carbazole avec des groupements électroattracteurs. Cette fonctionnalisation peut entraîner une augmentation du potentiel redox rendant le PeT défavorable ce qui favorisera le transfert d'énergie et par conséquent améliorera la luminescence.

Le thésard Adam Nhari engagé sur ce projet a synthétisé plusieurs dérivés contenant des groupements électroattracteurs tels que les groupement sulfonyle, sulfoxyde ou sulfone. Les propriétés de luminescence ainsi que leur voltamétrie cyclique des ligand et complexes résultats ont été étudiées. A ce jour, quatre fonctions prometteuses ont présenté des propriétés intéressantes. Comme par exemple le composé **41.Ln** qui contient un sulfonyle morpholine. **41.Ln** a des propriétés luminescentes très prometteuses avec un coefficient d'extinction molaire de $24000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, un temps de vie de l'ordre de la ms et un rendement quantique de 15 %. De plus, l'excitation biphotonique de ce complexe a donné lieu à une émission efficace. L'augmentation du potentiel redox du carbazole a donc favorisé le processus de transfert d'énergie au détriment de la réduction de l'Europium. Ceci a été confirmé par les propriétés de luminescence de ce complexe qui ont été évaluées avec un rendement de 15 % et une efficacité d'absorption biphotonique de **33**.

Le complexe **41.Eu** contenant le monomère de TAT a ensuite été vectorisé dans les cellules par une co-incubation avec un dimère de TAT ou un dimère de FLIPPTAT. Les images de microscope confocale ont démontré une pénétration efficace dans les cellules sous forme de signal diffus de la luminescence, Figure 28.

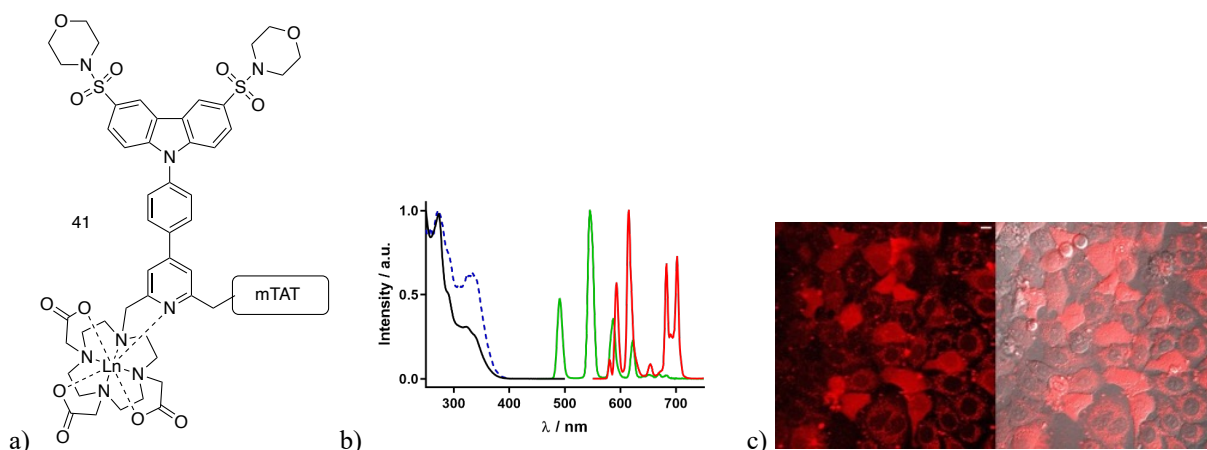


Figure 28. a) Complex **41.Ln**. b) Spectres de luminescence dans l'eau à 0,2 mM montrant le Eu^{III} et Tb^{III} luminescence pour **41.Eu** et **41.Tb** respectivement, c) Images des microscope confocale démontrant l'émission de Eu^{III} dans les cellules après excitation biphotonique à 720 nm

Forts des résultats obtenus avec le complexe **41.Ln**, nous avons donc décidé de continuer à nous focaliser sur la diversification des mêmes complexes mais cette fois-ci, en y incorporant une fonction redox comme un nitroxyde ou autre. L'incorporation de cette fonction permettra de contrôler quelle processus photo physique sera favorisé et donc de générer une sonde avec un switch on /off.

Pour faire ce switch, les fonction nitroxydes peuvent incorporées dans le ligand pendant la synthèse de la sonde (sur les carbazoles à la place des morpholines), mais cette synthèse s'avère compliquée. A ce jour, nous avons essayé d'introduire le nitroxyde sur le carbazole mais les résultats obtenus n'ont pas

permis d'isoler efficacement les composés désirés (mélange des produits obtenus), des études plus poussées pour synthétiser ces composés sont en cours.

Une seconde approche alternative pour incorporer une fonction nitroxyde dans nos composés consiste à l'insérer dans la séquence peptidique. Une telle stratégie a déjà été rapportée dans la littérature et a donné des résultats intéressants.^{58,59} La molécule TOAC (2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl-4-amino-4-carboxylic acid) a donc été introduite sur la séquence utilisant le protocole rapporté. Des résultats prometteurs ont été obtenus par Adam Nhari. Même si ces résultats sont préliminaires, ils montrent que le radical joue un rôle prépondérant dans les processus d'excitation du lanthanide. Ils suggèrent également que la proximité de la fonction redox sur le peptide permet une interaction qui provoque la modulation de la luminescence de la sonde en fonction de l'état redox du milieu. Des études plus précises de ce système sont en cours pour mieux comprendre cette réponse.

Chapitre VII

Médiation Scientifique

La médiation scientifique qui implique la communication et la traduction de concepts scientifiques complexes à un public plus large, est très importante pour plusieurs raisons. Tout d'abord elle facilite la diffusion des connaissances scientifiques auprès du grand public, rendant l'information plus accessible et compréhensible. Cela contribue à combler le fossé entre les scientifiques et le public, favorisant une société mieux informée. Deuxièmement, la médiation scientifique est cruciale pour promouvoir la littérature scientifique. En présentant les découvertes scientifiques de manière claire et engageante elle encourage les gens à évaluer de manière critique l'information. Elle encourage également à prendre des décisions éclairées et permet d'avoir un bagage minimum pour participer aux discours scientifiques. Enfin, la médiation scientifique joue un rôle significatif dans la rupture des barrières entre les différentes disciplines scientifiques.

L'apport des connaissances envers le grand public est un défi d'une importance extrême plus particulièrement depuis les années covid où la confiance envers le monde scientifique a souffert.

Depuis le début de ma carrière scientifique, j'ai voulu participer activement dans la promotion de la chimie, J'ai voulu 'aider enfants et adultes dans la compréhension de sujets parfois compliqués à saisir. En plus, je crois que nous devrions combattre le cliché 'La chimie est sale'.

Mon intérêt pour cette forme de communication ouverte a démarré en thèse durant laquelle j'ai eu l'occasion de participer aux journées portes ouvertes de L'université et à la fête de la science. Durant ces évènements j'ai accompagné des groupes scolaires de niveau variés. Ceci m'a permis de prendre du recul sur mon sujet de thèse et plus particulièrement de voir sous un autre angle les travaux que nous avons présentés au grand public.

Mon implication dans la médiation scientifique et la promotion des sciences chimiques, a continué en Italie pendant mes stages postdoctoraux où j'ai été choisie comme représentante de l'université pour la campagne nationale 'cinque par mille'. Ce projet avait pour but dans un premier temps de lever des fonds pour le système universitaire qui était en souffrance. Cette campagne avait également comme objectif de sensibiliser le grand public sur l'importance de la recherche universitaire considérée, alors, comme une solution de carrière mineure en Italie. J'ai donc participé, en italien, à la production des vidéos, à des débats diffusés dans des émissions de radio et aux journées portes ouvertes du département de chimie.

Lorsque que je suis arrivée en France, il était important pour moi de contribuer à la médiation scientifique et à la communication des projets dans lesquels j'étais impliquée. J'ai donc, entre autres participé à des ateliers pour les enfants en cours élémentaire, lors des journées fête de la science avec le Labex Arcane.

Depuis l'obtention de mon poste au CNRS, j'essaie de participer activement au rapprochement des scientifiques vers le grand public. J'ai été nommée responsable de fête de la science pour le Département de Chimie Moléculaire. Dans ce cadre nous avons monté avec l'UGA des interventions variées, comme des 'speed dating', des ateliers en salle ou encore des visites de laboratoire, des journées portes ouvertes. Nous avons depuis deux ans fait l'accueil de classes au laboratoire pour la découverte du DCM qui a eu un franc succès.

En 2020, j'ai été nommée secrétaire de l'association Chimie et Société AuRA qui est une association de médiation scientifique nationale. En tant que membre de l'association je participe et j'organise des évènements de vulgarisation scientifique annuels, locaux, nationaux. J'étais notamment l'organisatrice de l'édition de 'Chimie et Terroir' à Seyssinet-Pariset en 2023 (<https://www.chimieetsociete.org/chimie-et-terroir/seyssinet-pariset-2023.html>). Nous avons accueilli plus de 2000 enfants et visiteurs sur deux journées. Durant la semaine l'évènement accueillait des scolaires pendant la journée et du public le soir et le week-end. Cet évènement, était composé d'ateliers adaptés pour les classes dont les niveaux s'étalent du cours élémentaire jusqu'au lycée. Cet évènement a donc proposé plus de 7 ateliers pour les petits (fabrication du beurre, séparation des colorants, génération de CO₂ pour donner quelques exemples), et 20 démonstrations pour les plus grands, adolescents et grand public qui étaient en rapport avec la chimie utilisée dans le terroir isérois tels que la distillation de chartreuse, l'extraction des huiles essentielles, la teinture des peaux de gants, la synthèse des polymères utilisés dans les vélos de courses et skis.

Ces moments de partage avec le grand public sont utiles pour les enfants et le grand public : ils permettent de mieux comprendre la chimie de tous les jours et de promouvoir les carrières scientifiques. Ces évènements sont aussi importants pour les chercheurs, car cela nous permet d'apprendre à présenter des sujets de manière plus didactique, et d'envisager d'autres perspectives pour le développement de nos propres projets de recherche.

Chapter VIII – Perspectives de recherche

VIII.1 Contexte du projet

Depuis le début de mon travail sur l'utilisation des ligands redox actifs mettant en jeu des complexes de lanthanides pour mettre en évidence la présence de stress oxydatif, il n'y a eu que peu de rapports qui ont démontré une grande avancé pour la chimie des sondes redox.²⁷ Certains de ces exemples se sont principalement focalisés sur l'utilisation de métaux de transitions comme cible redox.^{60,61} Il persiste donc un grand défi dans la conception de sondes donnant des réponses spécifiques d'autant plus que ce domaine de recherche est devenu aussi fascinant qu'important due à l'implication du stress oxydatifs dans des pathologies telles que certains cancer et maladie neuro-dégénératives. C'est pourquoi, aujourd'hui il y a une croissance exponentielle du nombre de projets portants sur les sondes redox.

Ma stratégie de recherche future, dans notre équipe, consistera à se focaliser sur le design de nouvelles sondes responsives en suivant les axes suivants déjà plus ou moins explorés : les sondes luminescentes, les sondes CEST et les sondes bimodales. Je me concentrerai également sur autre axe de recherche, très peu développé, mais qui mérite une investigation accrue : le développement des sondes dinucléaires ou multinucléaires.

Depuis le début de mes projets de recherche, nous avons démontré l'utilité des ligands redox actifs en tant que sondes responsives, mais ces systèmes étaient peu solubles en milieu aqueux ou leur activité était trop faible.

Afin d'obtenir des sondes efficaces, Il y a deux approches possibles soit on s'intéresse à des potentiels redox globaux, soit on vise des espèces réactives spécifiques à l'oxygène. Dans les deux cas, le design et la synthèse de nos ligands redox actifs seront au cœur de mes travaux. Notre approche, comme celle détaillée en partie IV, consiste à designer et synthétiser des ligands redox actifs qui permettent une communication de l'état redox vers le métal agissant ainsi comme rapporteur de l'état redox du milieu. Dans ces complexe, le centre métallique se trouvera à faible distance des unités rédox-actives, qui pourront ainsi participer à la complexation (ou pas). Par conséquent, une modification de l'état redox du ligand devrait influencer soit la luminescence du lanthanide soit les temps de relaxation des complexes en fonction du lanthanide utilisé. Afin d'avoir un système optimiser la nature de la sonde est primordiale, par conséquent je me concentrerai dans un premier temps à la construction de nouvelles sondes redox.

VIII.2 Investigation des nouvelles fonctions redox

L'étude de sondes redox pour l'imagerie médicale nécessite une compréhension de l'activité redox des cibles. L'incorporation de fonctions redox dans des ligands simples facilite l'étude des interactions entre métaux et fonctions redox. Les ligands de forme linéaires ou tripode ont déjà été préparés avec des fonctions phénolates (développé dans la chapitre IV) et ont permis d'évaluer l'interaction entre métal et radical (via analyses électrochimique et RPE entre autres). Le point clé du design des ligands réside sur la fonction redox. En effet, celle-ci portera l'activité redox du composé et communiquera avec le centre métallique. La position de leur potentiel redox va décider s'ils peuvent être utilisés comme sonde. Cependant, ce potentiel peut être modulé en utilisant une stratégie de synthèse différente pour incorporer des groupes accepteurs ou donneurs variés.

Pour obtenir une idée précise du comportement des fonctions redox avec peu de synthèse très élaborée, des petits ligands linéaires basés sur des plateformes pyridines ou des éthylène diamine et des tripodes (TREN) seront synthétisés Figure 28. Les études électrochimiques et RPE permettront de comprendre avec précision les interactions et le potentiel de ces groupes fonctionnels à répondre à un stimulus et de communiquer cette réponse au centre lanthanide.

Le choix du ligand est très important pour le design de sondes efficaces. Comme montré dans la Figure 29, et mentionné précédemment, notre stratégie est basée sur la fonctionnalisation de plateformes de type pyridine, diamine et TREN. En ce qui concerne les groupes fonctionnels, plusieurs possibilités restent à étudier : nous avons décidé de nous concentrer sur l'incorporation de groupes fonctionnels de type nitroxyde, **44** qu'est déjà connus au sein du laboratoire, verdazyles, **42**, nitronyl nitroxyde, **43** ou encore des carbènes. Notre choix s'est penché vers ces unités car elles semblent être le meilleur compromis entre stabilité et potentiel. Pour certains de ces groupe fonctionnels un sujet a déjà été développé au laboratoire mais pas pour des applications en imagerie médicale.

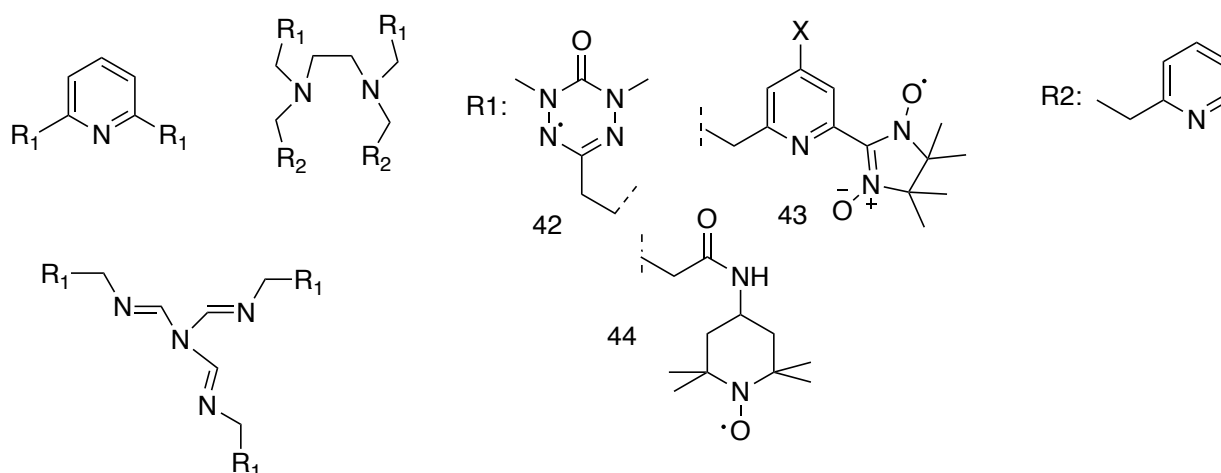


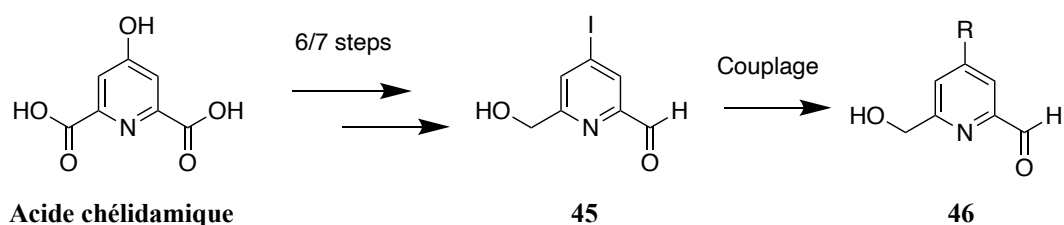
Figure 29. Ligands linéaires contenant des fonctions redox R1 qui peut être nitroxyde, verdazyle, nitronyl nitroxyde.

VIII.2.a Nitroxydes

Dans ma recherche, les nitroxydes sont tout d'abord privilégiés en raison de leur stabilité, de leur électrochimie bien établie et de leur comportement en milieu biologique bien documenté. Ils sont capables de former des radicaux stables, ce qui en fait d'excellents candidats pour la création de ligands sensibles aux potentiels redox. Leur étude approfondie facilitera la compréhension de leurs propriétés lors des interactions avec les métaux. Ayant déjà exploré des complexes impliquant ces composés, choisir les nitroxydes nous offre la possibilité d'étudier d'autres variables tout en conservant la fonction redox bien connue.

VIII.2.b Nitronyle nitroxydes

Le nitronyle nitroxyde pour l'instant n'a pas donné les résultats escomptés (section V.I) dû à sa tendance à se réduire en imino nitroxyde ou imino hydroxylamine. Bien que cette activité ait donné une sonde pH intéressant, l'utilisation de cette fonction redox nécessite une étude plus systématique de ces ligands et complexes pour mieux comprendre son comportement. La présence de la fonction pyridine permet aussi d'obtenir une certaine modularité des propriétés car la fonctionnalisation de la pyridine en position para est très connue dans la chimie de complexes de lanthanide.



L'utilisation d'un acide chelidamique au lieu d'un pyridine dimethanol (synthèse montrée en schéma 4) comme réactif permettra de fonctionnaliser la position para de la pyridine. Ensuite un couplage (Suzuki⁶² ou Sonogashira⁶³ entre autres) permettra d'incorporer des différents groupes R. Cette stratégie, peut permettre de fonctionnaliser la pyridine avec potentiellement n'importe quel groupement aromatique. Le groupement R peut donc contenir des groupes solubilisant ou encore, des pyridines étendues. L'incorporation d'antennes comme des carbazoles, pyrènes ou des alcynes pour chimie click etc, est potentiellement intéressante pour l'imagerie optique. La modularité et la flexibilité de la synthèse organique utilisant cette fonction ouvrent potentiellement la voie à l'étude de plusieurs nouveaux groupes fonctionnels différents. Le nitronyle nitroxyde mérite donc des études plus poussées malgré la difficulté causée par sa stabilité. Enfin, si les problèmes de stabilité ne peuvent être résolus par notre stratégies, les composés synthétisés pourront être utilisés comme sonde pH.

VIII.2.c Verdazyles

Les verdazyles sont des fonctions redox très intéressantes en raison leur stabilité et leur potentiel redox. Ils présentent également une versatilité très intéressante d'un point de vue de la synthèse.⁶⁴ Ils peuvent être synthétisés facilement à partir de n'importe quel aldéhyde aromatique.⁶⁵ Leur synthèse consiste à utiliser un alkyl hydrazine en présence de triphosgène qui forme le 'hat' du verdazyle. Le groupement

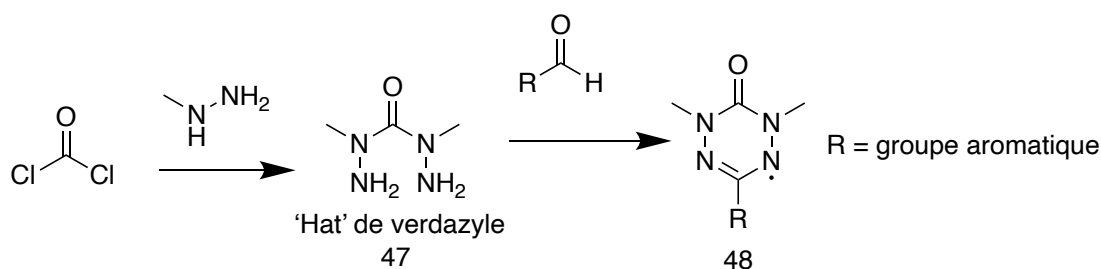


Schéma 9. Synthèse du verdazyle utilisant l'hat de verdazyle et un aldéhyde avec deux possibilités citées

alkyle peut être une fonction méthyle ou phényle (dans le schéma 9, un groupement méthyle). La réaction de cette 'hat de verdazyle' est effectuée ensuite par un couplage avec un aldéhyde contenant n'importe quelle groupement R. L'utilisation d'une fonction aromatique comme groupement R permet aussi d'obtenir une antenne étendue. Ceci peut permettre d'obtenir des ligands aromatiques étendus pouvant faire office d'antenne et de fonction redox au sein du même groupe fonctionnel. Cela pourra permettre une étude fondamentale des interactions entre métal et fonction redox ou entre métal et antenne sans avoir à mettre en œuvre une synthèse très élaboré.

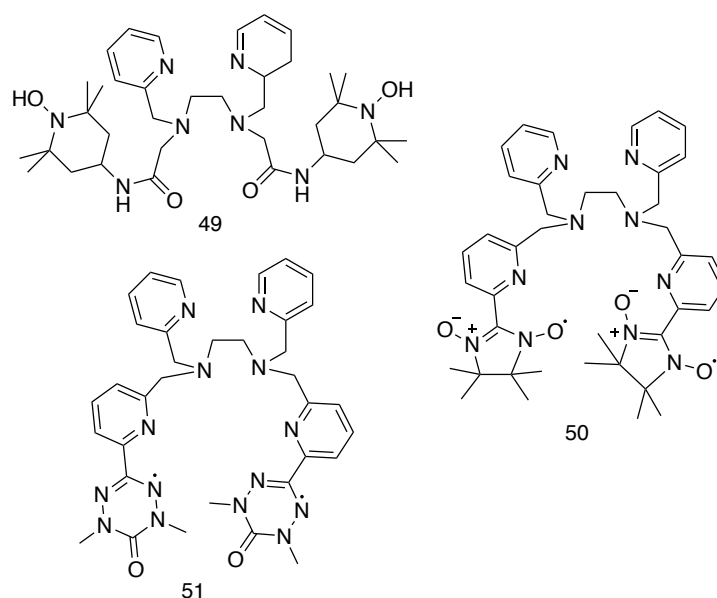


Figure 30. Ligands linéaires contenant des nitroxydes, nitronyle nitroxyde, et verdazyl radicals

Les ligands linéaires permettent une synthèse rapide et simple pour assembler des fonctions redox. Quelques exemples sont présentés dans la Figure 28, qui permettra une étude sur la fonction redox et sa communication avec l'ion métallique. Cette partie va permettre de comprendre leur comportement, leur chimie redox et leur chimie de coordination lorsqu'ils sont incorporés dans des systèmes macrocycliques. Les complexes résultants seront analysés par électrochimie et RPE afin de déterminer leur potentiel d'oxydoréduction et d'évaluer la réversibilité des processus et des interactions entre métal et radical.

VIII.3 Complexes monométalliques luminescents pour l'imagerie optique

En s'appuyant sur les travaux développés récemment au laboratoire, je souhaite développer des systèmes macrocycliques alliant propriétés redox et luminescence. Les radicaux organiques sont connus pour jouer un rôle dans le transfert d'électron en tant que donneurs ou accepteurs. Comme montré dans la section VI ils peuvent exercer une influence certaine sur le transfert d'énergie nécessaire pour sensibiliser la luminescence des lanthanides, ce qui permettra de faire un switch de type on /off. L'objectif de ce projet de recherche est de s'appuyer sur les premières expériences effectuées au sein du CIRE, en essayant d'introduire des nouvelles fonctions pouvant fournir une sensibilité accrue aux variations redox du milieu.

J'envisage donc d'axer cette partie de ma recherche sur la conception de ces nouveaux ligands contenant les fonctions redox présentées dans la section précédente, et une antenne permettant la sensibilisation efficace du lanthanide.

Dans cette perspective chacun des ligands proposés est composé d'une poche coordonnante centrale, qui permet de stabiliser le métal au sein du complexe, d'un chromophore permettant de sensibiliser le lanthanide choisi par effet d'antenne, et la fonction redox qui sera responsable de la sensibilité de tout le système à des stimuli redox. Le design est extrêmement important car le choix de la fonction redox et

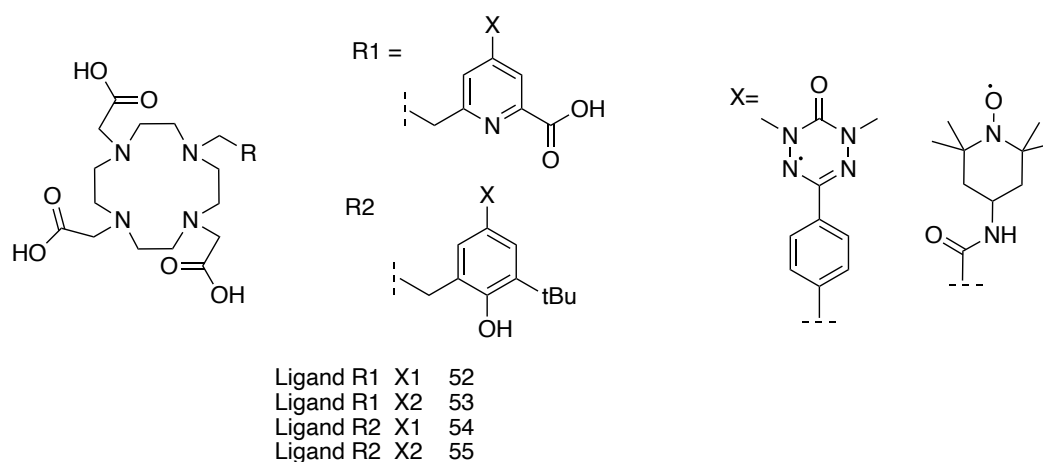


Figure 31. Ligands à base d'un cyclène avec deux fonctions redox différentes.

de l'antenne va gouverner les facultés d'imagerie résultantes. L'utilisation de plateformes de type cyclène et cyclame offre de la flexibilité au design des systèmes. De ce fait le complexe pourra posséder entre un et quatre groupes redox. Ceci aboutira à une librairie de ligands dont l'étude permettra d'élucider et de comprendre les mécanismes mise en jeu lors de la luminescence. Le succès de cette approche résidera également dans la stabilité des complexes et des radicaux formés, ainsi que dans leur solubilité en milieux aqueux comme démontré dans les sections précédentes.

Le design de ces complexes et leur synthèse restent un défi certain. En effet, la synthèse de ces composés demande souvent des voies à plusieurs étapes. Le ligand macrocyclique est préparé à partir de cyclène contenant trois carboxylates protégés DO3AtBu. L'incorporation des différentes fonctionnalités requiert une synthèse par étape consécutive. Des exemples des ligands cibles sont présentés dans la figure 30. Ces ligands incorporent la fonction redox dans l'antenne permettant ainsi d'approcher le radical au plus près des processus de sensibilisation. Dans le cas où X est un simple H, la synthèse demande une de-symétrisation d'une pyridine di méthanol comme montré dans figure 32. Dans le cas où le X est fonctionnalisé, un couplage, Suzuki ou Sonogashira ou autre peut être utilisé. Le choix d'incorporer la fonction redox sur la pyridine est stratégique car il laisse trois fonctions carboxylates pour la stabilité du complexe. Plusieurs types de groupements rédox-actifs, ici des nitronyle

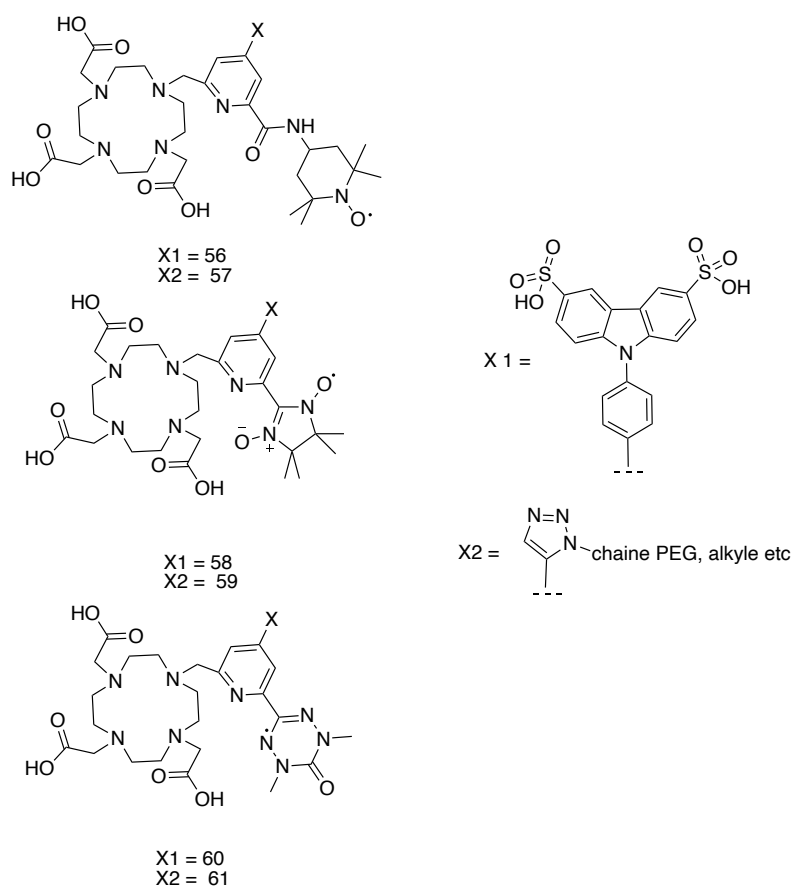


Figure 32. Ligands contenant des fonctions redox actifs pour former des sondes luminescentes.

nitroxyde et verdazyles sont proposés pour travailler sur la réponse redox. Les phénolates ont déjà été développés et leur potentiel redox est très haut et leur solubilité et stabilité les rendent moins attractifs.

Il a été montré dans la littérature que la modification de l'antenne permet d'ajuster l'efficacité de la sensibilisation envers le lanthanide.

C'est pourquoi je souhaite synthétiser des ligands comportant des groupes de type carbazole, pyridine étendue, et verdazyls comme montré dans la Figure 29. Les pyridines substituées de manière diverse (modularité de la pyridine en position para, via des couplages ou substitution sur l'acide carboxylique) permettent d'ajouter des chromophores tels que des carbazoles, qui permettront de contrôler le quenching ou l'optimisation des processus de sensibilisation au sein des complexes de lanthanides. Les états excités de ces chromophores dans la position X seront modulés en greffant, en position para de la pyridine, des groupes donneurs ou accepteurs de sorte qu'un changement de potentiel puisse contrôler les processus de sensibilisation et donc d'allumer ou éteindre la luminescence du lanthanide comme démontré auparavant pour les complexes linéaires et les complexes à base de carbazoles, section VI.

Pour cette partie de mes travaux de recherche, je me concentrerai essentiellement sur des complexes lanthanidiques car les métaux de transitions sont moins attractifs, selon moi, pour l'imagerie optique. Le choix du lanthanide va dépendre de la technique visée, par exemple pour une excitation monophotonique on visera des lanthanides émettant dans le visible tels que l' Eu^{III} et le Tb^{III} , ou dans le proche infrarouge comme l' Yb^{III} ou le Nd^{III} . Pour une excitation biphotonique comme dans le cadre de la collaboration avec Olivier Sénèque, nous choisirons l' Eu^{III} ou le Tb^{III} . Bien évidemment les chromophores doivent être capables de participer à la sensibilisation pour la technique choisie.

Les ligands, une fois complexés avec les lanthanides ciblés, peuvent donner des complexes luminescents et sensibles au stimuli redox. Ainsi, ils pourront donner des sondes très sensibles pour la détection des espèces réactive à l'oxygène. Leur activité redox sera étudiée via électrochimie et RPE, et une étude minutieuse de leurs propriétés de luminescence sera effectuée. Les meilleurs candidats qui ont des facultés prometteuses, seront ensuite étudiés en microscopie pour valider leur potentiel en tant que sondes luminescentes. Ces premiers travaux sur les sondes luminescentes permettront non seulement de cibler les meilleurs groupes fonctionnels les plus intéressants à incorporer dans mes futures sondes, mais aussi de produire une première génération de sondes fonctionnelles efficaces utilisable dans les milieux biologiques.

VIII.4 Systèmes monométalliques pour PARACEST.

Les premières molécules développées au CIRE pour le PARACEST étaient intéressantes mais n'étaient pas adaptées pour une application en imagerie CEST. Ceci est principalement dû à des problèmes de solubilité et à une réponse qui reste faible. Les molécules développées, bien qu'utiles pour

faire des preuves de concept, n'étaient pas assez sensibles aux stimuli redox et les complexes synthétisés pour la partie CEST se sont avérées être ont été plutôt hydrophobes. Leur mise en œuvre nécessitait des mélanges de solvants ce qui rends leur utilisation en tant que agents CEST impossible. Dans le but de faire des sondes plus efficaces et/ou bimodales, je souhaite donc dériver les sondes présentées dans la section V.II, en y incorporant des fonctionnalités CEST. Cette approche permettra de combiner les propriétés luminescentes pour l'imagerie optique en utilisant la luminescence des lanthanides et le PARACEST. La combinaison de la luminescence avec les effets paramagnétiques pourra rendre les sondes plus sélectives et multi-topiques. Ces sondes permettront non seulement une imagerie à haute résolution mais aussi le suivi de manière quantitative et en temps réel des changements moléculaires *in vivo*.

Le design de ces complexes est similaire à celui décrit dans les sections précédentes. Par conséquent, la synthèse des fonctions redox actives contenant des chromophores sera similaire à celle présentée dans la section précédente. Dans ces ligands, le nombre de site de coordination est important pour la stabilité des complexes de lanthanide. Il est également nécessaire d'incorporer des groupes NH et OH au sein de la molécule pour avoir un bon échange avec le solvant.

Les ligands proposés figure 33, sont basés sur un macrocycle, de type DOTA, sur lequel ont été greffés des bras contenant des protons échangeables tels que les protons acétamides, les alcools, les amines etc . Les équipes de Sherry,⁵³ Harris,²⁴ et Toth⁶⁶ entre autre ont démontré que ces fonctions avec protons échangeables sont efficaces. Plusieurs stratégies peuvent être envisagées pour ajouter de tels protons à la structure des complexes : ils peuvent être introduits sur les bras CEST, sur le métal en tant que molécule de solvant coordonnées ou directement sur la fonction redox.

Dans mes designs, le choix du métal est également important car il détermine en grande partie les propriétés optiques et magnétiques des complexes. Souvent, l'Eu^{III} est utilisé en CEST dû à ses propriétés paramagnétiques, cependant la nature du métal peut aussi être étendue à l'Yb, au Nd, ou à l'Er. Ces métaux donnent le paramagnétisme nécessaire pour le CEST mais sont aussi luminescents. Par conséquent, ils peuvent permettre de mettre au point des sondes bimodales alliant CEST et luminescence. Dans le cas des complexes d'Eu^{III}, il y a souvent une molécule d'eau coordonnée sur le centre métallique. Les fonctions NH et OH seront incorporées de deux façons différentes : Ils pourront être présents directement sur la fonction redox et/ou sur les bras stabilisant le métal.

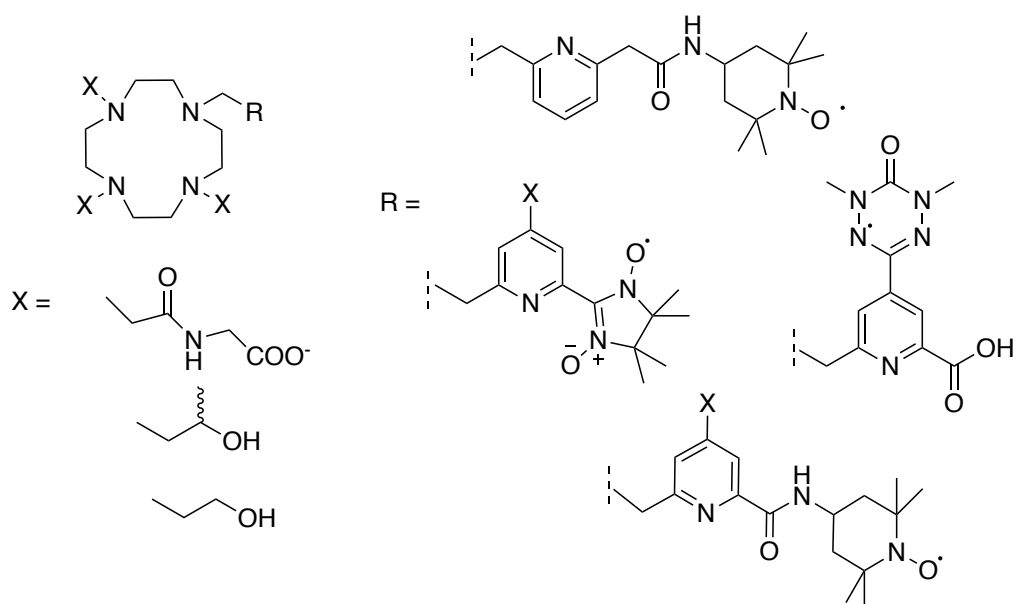


Figure 33. Ligands proposés pour l'imagerie CEST basé sur le macrocycle cyclène. Le groupe X représente des bras actifs en CEST. Le groupement R représente des pyridines fonctionnalisées avec des radicaux.

L'incorporation de bras de type pyridine permet une modification facile des ligands. En effet, les groupes pyridine sont facilement fonctionnalisés en position para, comme montré dans les sections précédentes. Une fois les complexes synthétisés j'établirai la nature de la réponse en termes de luminescence et relaxation en CEST des complexes seuls et aussi en fonction du potentiel rédox.

VIII.5 Complexes de métaux de transitions

Récemment certains métaux de transition tels que le manganèse sont apparus comme alternative au gadolinium pour l'imagerie, afin d'être utilisé comme agent de contrastes IRM dans le cas de patients

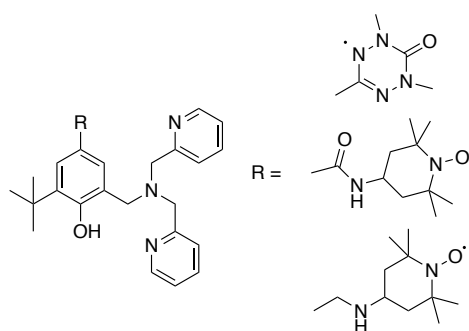


Figure 34. Ligands basés sur phénol BPA fonctionnalisé avec des fonctions nitroxydes, ou verdazyles

intolérant au Gd.⁶⁷ En effet les métaux de transition peuvent donner lieu à des systèmes très intéressants pour l'imagerie in vivo car ils ont une toxicité faible et à l'instar de lanthanides, une abondance naturelle dans le corps. Plus récemment des complexes de cobalt, généralement paramagnétiques, ont donné des

résultats prometteurs pour le PARACEST.⁶⁸ Avec ceci en tête, je compte étendre mes designs à des complexes de métaux de transitions.

Dans ce but, un premier projet est en cours de développement avec un étudiant en M1. Ce projet se concentre sur des composés comme ceux schématisés dans la figure 34 : les ligands contiennent un BPA et un groupement R qui permet entre autres d'avoir un groupe nitroxyde au sein de leur structure. Les complexes de métaux de transition comme le Mn^{II} , le Co^{II} , le Cu^{II} , et le Fe^{II} pour lesquels le laboratoire est expert restent à ce jour relativement inexploités. Ils seront donc développés et étudiés dans cette deuxième thématique de recherche. Comme pour les lanthanides les sphères de coordination seront adaptées en tenant compte du besoin de molécules de solvants coordonnées au métal ou des protons NH et OH échangeables nécessaires sur le ligand. La flexibilité dans le design des ligands va être la force de ce sujet.

Les complexes développés dans ce chapitre seront luminescents et magnétiquement actifs. Une fois que la synthèse des ligands et complexes ciblés sera optimisée, la stabilité, l'électrochimie, la luminescence et l'efficacité de contraste de CEST seront étudiés minutieusement. Ensuite les meilleurs candidats pourront être testés en microscopie confocale pour évaluer la possibilité de les utiliser comme sonde in cellulo ou in vivo.

VIII.5 Systèmes multi-métalliques pour l'imagerie médicale par luminescence et PARACEST contrôlé par plusieurs stimuli.

VIII.5.i Complexes dinucléaires simples

Les complexes dinucléaires n'ont que très peu été étudiés pour le développement de sondes pour l'imagerie médicale.⁶⁹⁻⁷¹ Ceci est partiellement dû à la difficulté d'avoir plusieurs complexes homo ou hétéro-nucléaires solubles qui contiennent plusieurs fonctions. Cependant, les complexes multi-métalliques peuvent être très intéressants en tant que sondes responsives pour des nombreuses raisons telles que le rapprochement de deux métaux différents, la communication accrue des radicaux avec les métaux ou la possibilité de faire des systèmes dissymétriques permettant ainsi d'avoir des complexes multi-fonctionnels.

L'élaboration de systèmes multi-topiques représente un grand intérêt dû à leur capacité de donner plusieurs informations simultanément. La distance séparant chaque centre métallique sera relativement courte ce qui devrait permettre de favoriser les interactions inter-métaux et donc d'améliorer les performances de nos systèmes, avec non-seulement une communication inhérente au système mais aussi avec une stabilité des complexes accrue.

La synthèse de ces ligands incorporera les briques fonctionnelles développées dans la partie VII.1 et VII.2. Les deux macrocycles ou cage de coordinations seront liés en effectuant une étape de couplage. Le ligand macrocyclique est préparé à partir de cyclène protégé (triBOC ou glyoxal). Cette approche permet d'obtenir une sélectivité lors de la fonctionnalisation du cyclène. Les différentes fonctionnalités seront incorporées en utilisant une synthèse par étape consécutive. La synthèse des ligands contenant deux cavités coordonnantes pourra être envisagée selon 2 stratégies : La première consiste à synthétiser les ligands macrocycliques avec des bras fonctionnels dans un premier temps et de les lier en utilisant une dernière étape par chimie 'click ' (déjà rapporté en section. II.2). La deuxième approche consiste à synthétiser les systèmes dinucléaires par couplage autour d'un espaceur organique simple, type pyridine, xylène etc., comme dans la Figure 35.

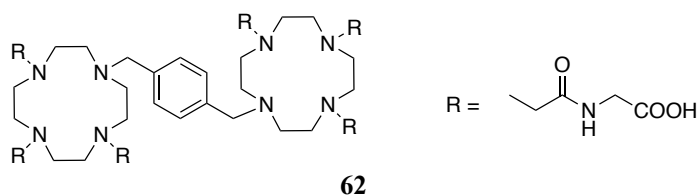


Figure 35. Dimère le plus simple basé sur un macrocycle lié par un xylène avec des bras acétamides

Dans un premier temps, les ligands simples seront synthétisés avec des espaceur de type xylène ou pyridine. Les sites restants seront remplis avec des ligands CEST de type acétamides ou alcools. Les premières molécules, consistant en deux cages macrocycliques reliées avec un pont p-xylène Figure 35, seront testées en PARACEST. La famille de ligands de la Figure 35 nous permettra d'obtenir des complexes variés et leur étude nous communiquera des premières informations sur le comportement des complexes di-nucléaire en CEST.

VIII.5.ii Complexe utilisant des pont redox actifs

Une fois que les ligands décrits dans les sections précédentes auront été testés, nous aurons acquis une bonne compréhension du comportement des complexes dinucléaires en CEST. Ceci nous donnera une base solide pour développer des systèmes plus complexes. Afin de synthétiser ces systèmes, je compte incorporer des groupes pontants entre les complexes métalliques. Cette fonction redox pontante interagira avec les deux centres métalliques ce qui peut offrir des nouvelles possibilités. En effet, d'un point de vue chimie redox et chimie de coordination ce type de complexes peut apporter de nombreuses informations sur l'interaction des fonction redox avec les centres métalliques. Ils peuvent également donner la possibilité d'augmenter la qualité de la réponse au stimuli redox grâce à ses deux métaux sous l'influence du même radical.

Le design de tels complexes contenant un pont fonctionnel est montré figure 36, il se concentre sur l'utilisation d'antennes étendues contenant une pyridine, un benzène ou un phénolate fonctionnalisé qui relie les deux macrocycles capables de complexer les métaux désirés. Les composés de la Figure 36

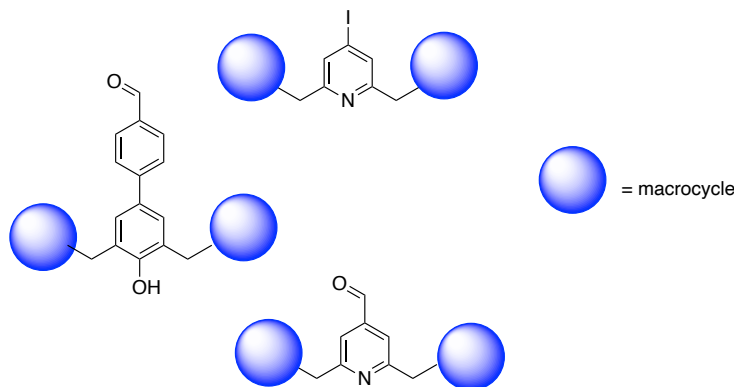


Figure 36. Pont permettant de lier des macrocycles. Les fonctions en para de la pyridine permettent la fonctionnalisation via des couplages pour incorporer des radicaux et/ou des antennes

contiennent des fonctions aldéhyde ou iodure en position para des cycles aromatiques du pont, ces groupes permettront une diversification facile de ces composés de bases. Par exemple, des fonctions supplémentaires telles que des groupes donneur ou attracteurs pourront être insérés sur le ligand pontant par des réactions simples de type couplage de Suzuki ou Sonogashira. Ceci permettra d'obtenir une bibliothèque de ligands et complexes et par conséquent d'effectuer une étude extensive de l'influence de la nature du pont sur les propriétés des complexes bimétalliques.

Ce type design nous offre une grande flexibilité dû aux voies de synthèse organique envisageables pour ces ligands qui peuvent être symétriques ou dissymétriques. Comme mentionné précédemment, le

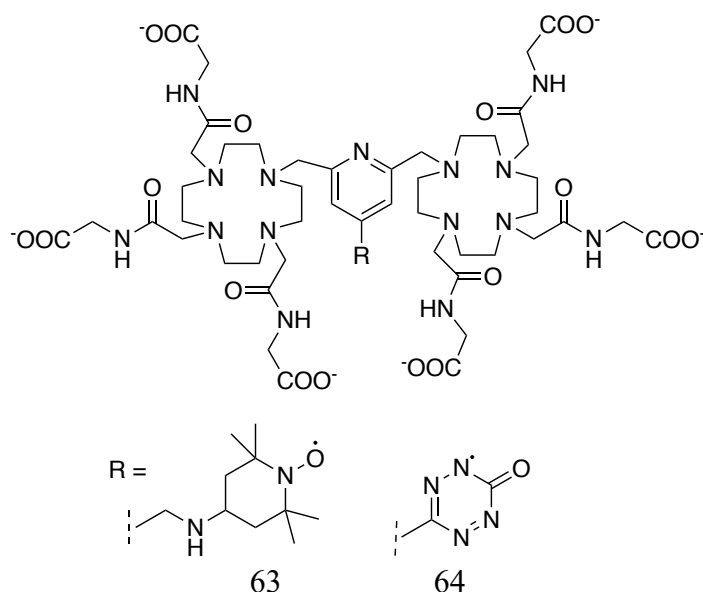


Figure 37. Sonde dinucléaire basé sur un pont redox actif.

pont pyridine ou phénol peut être facilement fonctionnalisé par des étapes de couplages en donnant des antennes étendues. Par l'exemple, l'aminotempo ou l'hat de verdazyle peuvent interagir avec l'aldéhyde pour former une amine et ajouter une fonction redox actif sur la pyridine comme montré pour des molécules **63** ou **64** dans la Figure 37. Une fonction redox pontant les deux cavités permettra d'avoir la même interaction avec les deux métaux, et donc d'augmenter le signal avec la même réponse.

De manière similaire, je compte également fonctionnaliser les ligands pontants avec des chromophores afin d'obtenir une luminescence plus efficace, ou avec des groupes solubilisant tels que des morpholines, des PEG pour faciliter l'utilisation des complexes pour PARACEST dans les milieux biologiques.

Dans un deuxième temps, la dé-symétrisation de ces systèmes sera envisagée à travers la substitution sélective de la pyridine : Une réduction sélective du bras en position 2 de la pyridine permettra une première fonctionnalisation avec un premier ligand macrocyclique. Ensuite, le deuxième bras en position 6 peut être réduit à son tour pour incorporer l'autre macrocycle. Cette synthèse, plus longue et fastidieuse sera plus amplement étudiée, si les pont redox-actifs s'avèrent intéressants. Ce projet de recherche vient s'insérer dans la lignée des projets décrits jusqu'à présent et permettra de construire des sondes innovantes, avec de nouvelles fonctionnalités. En effet, la présence de fonction « switch » redox-actives entre les deux métaux pourra permettre d'avoir un signal bimodal qui sera dirigé en fonction de l'état redox du milieu. Ceci qui sera un atout intéressant pour l'imagerie in cellulo.

VIII.6.a Systèmes heterobimétalliques avec les métaux de transitions

Finalement, je souhaite également explorer plus en détails les complexes hétéro-bimétalliques et leur utilisation en tant que sonde pour l'imagerie. Il est par conséquent naturel que je m'intéresse également aux métaux de transitions tels que le Mn^{II} , le Co^{II} , le Ni^{II} et le Cu^{II} , qui sont sensibles aux variations du potentiel redox et qui sont des sujets d'expertise que sein de l'équipe CIRE. Récemment, les complexes de cobalt ont été le sujet d'études car ils s'avèrent être d'intéressants candidats en CEST.⁷² Dû à leur aspect redox sensible les métaux peuvent fonctionner comme des indicateurs de conditions redox du milieu. Dans nos systèmes, les métaux peuvent se loger soit dans une même cavité, soit dans deux macrocycles distincts. Ceci permettra ainsi d'obtenir deux espèces différentes avec des propriétés distinctes. La formation sélective de ces complexes dépendra de la différence d'affinité entre les deux cavités des ligands, ainsi que de la quantité de métal présente en solution. Une stratégie encore plus efficace pour la production de complexes hétéro-bimétalliques consistera à mettre en place successivement des poches coordonnantes comme expliqué dans la section précédente. Enfin, l'incorporation d'un métal de transition pour le CEST et d'un lanthanide permettant l'imagerie optique

est également intéressante. Ceci pourrait donner deux signaux différents pour une réponse, permettant ainsi une détection du même stimulus à deux échelles de temps différentes. Il est également possible que le couplage de métaux de transition avec des lanthanides donnera des effets PARACEST plus intense que ceux attendus pour les complexes monométalliques.

Cette approche a été présentée lors du concours CNRS et reste une perspective intéressante même si ce n'est pas l'objectif premier de ma recherche. Cette approche permettra d'obtenir des systèmes avec des capacités accrues dû à la multiplication de couples IRM /CEST au sein de la même topologie.

Chapter IX Conclusion

Les complexes de lanthanide ont été étudiés pendant des décennies en tant que sonde pour diverses cibles. En revanche, bien qu'ils soient bien connus pour leur activité comme sonde, leur potentiel comme sonde redox est moins étudié dû aux complexités d'analyse. Dans mes projets de recherche, Je me focalise sur le design des ligands redox actifs capables de complexer des lanthanides et des métaux de transitions. Les stratégies de synthèse organique que je souhaite utiliser permettent d'offrir une versatilité à mes systèmes qui me permettra d'entreprendre une étude minutieuse des complexes pour l'imagerie et des mécanismes qui les régissent.

Il existe un besoin à combler dans lequel les ligands redox actifs que je développe pourront jouer un rôle important. Dans cette optique, mes recherches futures se focaliseront sur des complexes radicalaires de lanthanide, et de manganèse pour l'IRM, et de métaux tels que le cobalt et le fer pour le CEST.

Les résultats montrés ci-dessus ont j'espère éclairer l'approche que j'adopterai pour générer des sondes responsives pas seulement au stimuli redox mais aussi au pH. Ces sondes me permettront de mettre au point des solutions pour le diagnostic de maladies grave telles que les cancers ou les maladies neuro-dégénératives. Nous proposons ici trois approches qui permettront l'élaboration de différentes familles de composés macrocycliques capables de donner des signaux luminescentes et magnétiques en fonction de leur environnement redox.

Dans mes projets de recherche, la synthèse organique est prédominante et est un atout puissant car elle offre une flexibilité inédite pour former des nouvelles molécules variées. Par conséquent, les nouvelles stratégies de synthèse sont le futur du développement de tout type de sonde. La combinaison de la synthèse organique avec la chimie des lanthanides est, selon moi, un atout majeur dans le domaine d'imagerie médicale. Je pense que les sondes redox joueront un rôle important pour le diagnostic médical et permettront le dépistage précoce et une meilleure compréhension des maladies graves comme les cancers ou les maladies neuro-dégénératives. Par conséquent j'aimerais orienter ma carrière de sorte à offrir ma contribution à la création et l'amélioration de ces sondes redox-actives.

Chapter VIII References bibliographiques

- (1) Boyle, E. M.; Comby, S.; Molloy, J. K.; Gunnlaugsson, T. Thiourea Derived Tröger's Bases as Molecular Cleft Receptors and Colorimetric Sensors for Anions. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (17), 8312–8319. <https://doi.org/10.1021/jo4008942>.
- (2) Molloy, J. K.; Kotova, O.; Peacock, R. D.; Gunnlaugsson, T. Synthesis of Luminescent Homo-Dinuclear Cationic Lanthanide Cyclen Complexes Bearing Amide Pendant Arms through the Use of Copper Catalysed (1,3-Huisgen, CuAAC) Click Chemistry. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (2), 314–322. <https://doi.org/10.1039/C1OB06203D>.
- (3) Comby, S.; Surender, E. M.; Kotova, O.; Truman, L. K.; Molloy, J. K.; Gunnlaugsson, T. Lanthanide-Functionalized Nanoparticles as MRI and Luminescent Probes for Sensing and/or Imaging Applications. *Inorg. Chem.* **2014**, *53* (4), 1867–1879. <https://doi.org/10.1021/ic4023568>.
- (4) Brust, M.; Walker, M.; Bethell, D.; Schiffrin, D. J.; Whyman, R. Synthesis of Thiol-Derivatized Gold Nanoparticles in a Two-Phase Liquid–Liquid System. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, No. 7, 801–802. <https://doi.org/10.1039/C39940000801>.
- (5) Powell, D. H.; Dhuhghaill, O. M. N.; Pubanz, D.; Helm, L.; Lebedev, Y. S.; Schlaepfer, W.; Merbach, A. E. Structural and Dynamic Parameters Obtained from ¹⁷⁰O NMR, EPR, and NMRD Studies of Monomeric and Dimeric Gd³⁺ Complexes of Interest in Magnetic Resonance Imaging: An Integrated and Theoretically Self-Consistent Approach¹. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (39), 9333–9346. <https://doi.org/10.1021/ja961743g>.
- (6) Molloy, J. K.; Nonat, A. M.; O'Brien, J. E.; Brougham, D. F.; Gunnlaugsson, T. Self-Assembled Ln(III) Cyclen-Based Micelles and AuNPs Conjugates as Candidates for Luminescent and Magnetic Resonance Imaging (MRI) Agents. *Supramol. Chem.* **2020**, *32* (6), 373–382. <https://doi.org/10.1080/10610278.2020.1742912>.
- (7) Balzani, V.; Ceroni, P.; Maestri, M.; Saudan, C.; Vicinelli, V. Luminescent Dendrimers. Recent Advances. In *Dendrimers V: Functional and Hyperbranched Building Blocks, Photophysical Properties, Applications in Materials and Life Sciences*; Schalley, C. A., Vögtle, F., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2003; pp 159–191. <https://doi.org/10.1007/b11010>.
- (8) Balzani, V.; Bergamini, G.; Marchioni, F.; Ceroni, P. Ru(II)-Bipyridine Complexes in Supramolecular Systems, Devices and Machines. *Inorg. Chem. Italy* **2006**, *250* (11), 1254–1266. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.11.013>.
- (9) Romano, F.; Yu, Y.; Korgel, B. A.; Bergamini, G.; Ceroni, P. Light-Harvesting Antennae Based on Silicon Nanocrystals. *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374* (4), 53. <https://doi.org/10.1007/s41061-016-0056-9>.
- (10) Molloy, J. K.; Bergamini, G.; Baroncini, M.; Hahn, U.; Ceroni, P. Dendronised Diazapyrenium Derivatives: Host–Guest Complexes in Aqueous Solution. *New J. Chem.* **2018**, *42* (19), 16193–16199. <https://doi.org/10.1039/C8NJ03828G>.
- (11) Molloy, J. K.; Ceroni, P.; Venturi, M.; Bauer, T.; Sakamoto, J.; Bergamini, G. Self-Assembly of Nanocrystalline Tetra-Terpyridine Complexes: From Molecules to Mesoscopic Objects. *Soft Matter* **2013**, *9* (45), 10754–10758. <https://doi.org/10.1039/C3SM52353E>.
- (12) Bergamini, G.; Molloy, J. K.; Fermi, A.; Ceroni, P.; Klärner, F.-G.; Hahn, U. Diazapyrenium Cored Dendrimers: Electron Poor Guests for a Molecular Clip Host. *New J. Chem.* **2012**, *36* (2), 354–359. <https://doi.org/10.1039/C1NJ20407F>.
- (13) Toth, K.; Molloy, J. K.; Matta, M.; Heinrich, B.; Guillon, D.; Bergamini, G.; Zerbetto, F.; Donnio, B.; Ceroni, P.; Felder-Flesch, D. A Strongly Emitting Liquid-Crystalline Derivative of Y3N@C80: Bright and Long-Lived Near-IR Luminescence from a Charge Transfer State. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (47), 12303–12307. <https://doi.org/10.1002/anie.201305536>.

- (14) Locritani, M.; Yu, Y.; Bergamini, G.; Baroncini, M.; Molloy, J. K.; Korgel, B. A.; Ceroni, P. Silicon Nanocrystals Functionalized with Pyrene Units: Efficient Light-Harvesting Antennae with Bright Near-Infrared Emission. *J. Phys. Chem. Lett.* **2014**, *5* (19), 3325–3329.
- (15) Mazzaro, R.; Locritani, M.; Molloy, J. K.; Montalti, M.; Yu, Y.; Korgel, B. A.; Bergamini, G.; Morandi, V.; Ceroni, P. Photoinduced Processes between Pyrene-Functionalized Silicon Nanocrystals and Carbon Allotropes. *Chem. Mater.* **2015**, *27* (12), 4390–4397. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.5b01769>.
- (16) Molloy, J. K.; Lincheneau, C.; Karimdjy, M. M.; Agnese, F.; Mattera, L.; Gateau, C.; Reiss, P.; Imbert, D.; Mazzanti, M. Sensitisation of Visible and NIR Lanthanide Emission by InPZnS Quantum Dots in Bi-Luminescent Hybrids. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (24), 4577–4580. <https://doi.org/10.1039/C6CC01182A>.
- (17) Pruvo, J. P.; Luciani, A.; Boyer, L.; Bartoli, J.-M. Tomorrow's Medical Imaging Builds on Today's Foundations - Prevention, Care and Innovation at the Service of Patients: A Program for Radiology and Medical Imaging. *Diagn. Interv. Imaging* **2020**, *101* (3), 123–125. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2019.12.003>.
- (18) Alexander, A.; McGill, M.; Tarasova, A.; Ferreira, C.; Zurkiya, D. Scanning the Future of Medical Imaging. *J. Am. Coll. Radiol.* **2019**, *16* (4, Part A), 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.09.050>.
- (19) Pierre, V. C.; Allen, M. J.; Caravan, P. Contrast Agents for MRI: 30+ Years and Where Are We Going? *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* **2014**, *19* (2), 127–131. <https://doi.org/10.1007/s00775-013-1074-5>.
- (20) Wahsner, J.; Gale, E. M.; Rodríguez-Rodríguez, A.; Caravan, P. Chemistry of MRI Contrast Agents: Current Challenges and New Frontiers. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (2), 957–1057. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00363>.
- (21) Pierre, V. C.; Harris, S. M.; Pailloux, S. L. Comparing Strategies in the Design of Responsive Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: A Case Study with Copper and Zinc. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (2), 342–351. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00301>.
- (22) Chen, K.; Chen, X. Design and Development of Molecular Imaging Probes. *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10* (12), 1227–1236. <https://doi.org/10.2174/156802610791384225>.
- (23) Malikidogo, K. P.; Isaac, M.; Uguen, A.; Morfin, J.-F.; Tircsó, G.; Tóth, É.; Bonnet, C. S. Gd³⁺ Complexes for MRI Detection of Zn²⁺ in the Presence of Human Serum Albumin: Structure–Activity Relationships. *Inorg. Chem.* **2023**, *62* (42), 17207–17218. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.3c02280>.
- (24) Thorarinsdottir, A. E.; Du, K.; Collins, J. H. P.; Harris, T. D. Ratiometric pH Imaging with a CoII2 MRI Probe via CEST Effects of Opposing pH Dependences. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (44), 15836–15847. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b08574>.
- (25) Jouclas, R.; Laine, S.; Eliseeva, S. V.; Mandel, J.; Szeremeta, F.; Retailleau, P.; He, J.; Gallard, J.-F.; Pallier, A.; Bonnet, C. S.; Petoud, S.; Durand, P.; Tóth, É. Lanthanide-Based Probes for Imaging Detection of Enzyme Activities by NIR Luminescence, T1- and ParaCEST MRI. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63* (16), e202317728. <https://doi.org/10.1002/anie.202317728>.
- (26) Mouchel Dit Leguerrier, D.; Barré, R.; Molloy, J. K.; Thomas, F. Lanthanide Complexes as Redox and ROS/RNS Probes: A New Paradigm That Makes Use of Redox-Reactive and Redox Non-Innocent Ligands. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *446*, 214133. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214133>.
- (27) Pinto, S. M.; Tomé, V.; Calvete, M. J. F.; Castro, M. M. C. A.; Tóth, É.; Geraldes, C. F. G. C. Metal-Based Redox-Responsive MRI Contrast Agents. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *390*, 1–31. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.03.014>.
- (28) Longo, D. L.; Sun, P. Z.; Consolino, L.; Michelotti, F. C.; Uggeri, F.; Aime, S. A General MRI-CEST Ratiometric Approach for pH Imaging: Demonstration of in Vivo pH Mapping with Iobitridol. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (41), 14333–14336. <https://doi.org/10.1021/ja5059313>.

- (29) Swietach, P.; Vaughan-Jones, R. D.; Harris, A. L.; Hulikova, A. The Chemistry, Physiology and Pathology of pH in Cancer. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* **2014**, *369* (1638), 20130099. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0099>.
- (30) Matsumoto, Y.; Harada, M.; Kanazawa, Y.; Taniguchi, Y.; Ono, M.; Bito, Y. Quantitative Parameter Mapping of Contrast Agent Concentration and Relaxivity and Brain Tumor Extracellular pH. *Sci. Rep.* **2022**, *12* (1), 2171. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05711-z>.
- (31) Meira, W.; Daher, B.; Parks, S. K.; Cormerais, Y.; Durivault, J.; Tambutte, E.; Pouyssegur, J.; Vučetić, M. A Cystine-Cysteine Intercellular Shuttle Prevents Ferroptosis in xCTKO Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells. *Cancers* **2021**, *13* (6). <https://doi.org/10.3390/cancers13061434>.
- (32) Tsitovich, P. B.; Burns, P. J.; McKay, A. M.; Morrow, J. R. Redox-Activated MRI Contrast Agents Based on Lanthanide and Transition Metal Ions. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *133*, 143–154. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.01.016>.
- (33) Heffern, M. C.; Matosziuk, L. M.; Meade, T. J. Lanthanide Probes for Bioresponsive Imaging. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (8), 4496–4539. <https://doi.org/10.1021/cr400477t>.
- (34) Molloy, J. K.; Philouze, C.; Fedele, L.; Imbert, D.; Jarjayes, O.; Thomas, F. Seven-Coordinate Lanthanide Complexes with a Tripodal Redox Active Ligand: Structural, Electrochemical and Spectroscopic Investigations. *Dalton Trans.* **2018**, *47* (31), 10742–10751. <https://doi.org/10.1039/C8DT01165F>.
- (35) Philibert, A.; Thomas, F.; Philouze, C.; Hamman, S.; Saint-Aman, E.; Pierre, J.-L. Galactose Oxidase Models: Tuning the Properties of CuII–Phenoxy Radicals. *Chem. – Eur. J.* **2003**, *9* (16), 3803–3812. <https://doi.org/10.1002/chem.200304880>.
- (36) Thomas, F. Ten Years of a Biomimetic Approach to the Copper(II) Radical Site of Galactose Oxidase. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007* (17), 2379–2404. <https://doi.org/10.1002/ejic.200601091>.
- (37) Michel, F.; Hamman, S.; Philouze, C.; Del Valle, C. P.; Saint-Aman, E.; Thomas, F. Galactose Oxidase Models: Insights from 19F NMR Spectroscopy. *Dalton Trans.* **2009**, No. 5, 832–842. <https://doi.org/10.1039/B813036A>.
- (38) Michel, F.; Hamman, S.; Thomas, F.; Philouze, C.; Gautier-Luneau, I.; Pierre, J.-L. Galactose Oxidase Models: 19F NMR as a Powerful Tool to Study the Solution Chemistry of Tripodal Ligands in the Presence of Copper(I). *Chem. Commun.* **2006**, No. 39, 4122–4124. <https://doi.org/10.1039/B605852C>.
- (39) Molloy, J. K.; Jarjayes, O.; Philouze, C.; Fedele, L.; Imbert, D.; Thomas, F. A Redox Active Switch for Lanthanide Luminescence in Phenolate Complexes. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (3), 605–608. <https://doi.org/10.1039/C6CC07942C>.
- (40) Molloy, J. K.; Fedele, L.; Jarjayes, O.; Philouze, C.; Imbert, D.; Thomas, F. Structural and Spectroscopic Investigations of Redox Active Seven Coordinate Luminescent Lanthanide Complexes. *Inorganica Chim. Acta* **2018**, *483*, 609–617. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.08.054>.
- (41) Gai, Y.-L.; Xiong, K.-C.; Chen, L.; Bu, Y.; Li, X.-J.; Jiang, F.-L.; Hong, M.-C. Visible and NIR Photoluminescence Properties of a Series of Novel Lanthanide–Organic Coordination Polymers Based on Hydroxyquinoline–Carboxylate Ligands. *Inorg. Chem.* **2012**, *51* (24), 13128–13137. <https://doi.org/10.1021/ic301261g>.
- (42) Imbert, D.; Comby, S.; Chauvin, A.-S.; Bünzli, J.-C. G. Lanthanide 8-Hydroxyquinoline-Based Podates with Efficient Emission in the NIR Range. *Chem. Commun.* **2005**, No. 11, 1432–1434. <https://doi.org/10.1039/B416575F>.
- (43) Ratnakar, S. J.; Soesbe, T. C.; Lumata, L. L.; Do, Q. N.; Viswanathan, S.; Lin, C.-Y.; Sherry, A. D.; Kovacs, Z. Modulation of CEST Images in Vivo by T1 Relaxation: A New Approach in the Design of Responsive PARACEST Agents. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (40), 14904–14907. <https://doi.org/10.1021/ja406738y>.

- (44) Makino, K.; Hagiwara, T.; Murakami, A. A Mini Review: Fundamental Aspects of Spin Trapping with DMPO. *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part C Radiat. Phys. Chem.* **1991**, *37* (5), 657–665. [https://doi.org/10.1016/1359-0197\(91\)90164-W](https://doi.org/10.1016/1359-0197(91)90164-W).
- (45) Barré, R.; Mouchel dit Leguerrier, D.; Fedele, L.; Imbert, D.; Molloy, J. K.; Thomas, F. Luminescent Pro-Nitroxide Lanthanide Complexes for the Detection of Reactive Oxygen Species. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (3), 435–438. <https://doi.org/10.1039/C9CC06524E>.
- (46) Warburg, O. On the Origin of Cancer Cells. *Science* **1956**, *123* (3191), 309–314. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>.
- (47) Tóth, É.; Bonnet, C. S. Responsive ParaCEST Contrast Agents. *Inorganics* **2019**, *7* (5). <https://doi.org/10.3390/inorganics7050068>.
- (48) Woods, M.; Woessner, D. E.; Sherry, A. D. Paramagnetic Lanthanide Complexes as PARACEST Agents for Medical Imaging. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35* (6), 500–511. <https://doi.org/10.1039/B509907M>.
- (49) Hancu, I.; Dixon, W. T.; Woods, M.; Vinogradov, E.; Sherry, A. D.; Lenkinski, R. E. CEST and PARACEST MR Contrast Agents. *Acta Radiol.* **2010**, *51* (8), 910–923. <https://doi.org/10.3109/02841851.2010.502126>.
- (50) Soesbe, T. C.; Wu, Y.; Dean Sherry, A. Advantages of Paramagnetic Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) Complexes Having Slow to Intermediate Water Exchange Properties as Responsive MRI Agents. *NMR Biomed.* **2013**, *26* (7), 829–838. <https://doi.org/10.1002/nbm.2874>.
- (51) Mouchel Dit Leguerrier, D.; Barré, R.; Ruet, Q.; Imbert, D.; Philouze, C.; Fries, P. H.; Martel-Frchet, V.; Molloy, J. K.; Thomas, F. Lanthanide Complexes of DOTA–Nitroxide Conjugates for Redox Imaging: Spectroelectrochemistry, CEST, Relaxivity, and Cytotoxicity. *Dalton Trans.* **2021**, *50* (31), 10826–10837. <https://doi.org/10.1039/D1DT01628H>.
- (52) Supkowski, R. M.; Horrocks, W. DeW. On the Determination of the Number of Water Molecules, q , Coordinated to Europium(III) Ions in Solution from Luminescence Decay Lifetimes. *Inorganica Chim. Acta* **2002**, *340*, 44–48. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(02\)01022-8](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(02)01022-8).
- (53) Woods, M.; Woessner, D. E.; Zhao, P.; Pasha, A.; Yang, M.-Y.; Huang, C.-H.; Vasalitiy, O.; Morrow, J. R.; Sherry, A. D. Europium(III) Macrocyclic Complexes with Alcohol Pendant Groups as Chemical Exchange Saturation Transfer Agents. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (31), 10155–10162. <https://doi.org/10.1021/ja061498t>.
- (54) Oukhatar, F.; Beyler, M.; Tripiet, R. Straightforward and Mild Deprotection Methods of N-Mono- and N1,N7-Functionalised Bisaminal Cyclens. *Tetrahedron* **2015**, *71* (23), 3857–3862. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.04.021>.
- (55) Mouchel dit Leguerrier, D.; Barré, R.; Ruet, Q.; Frchet, V.; Imbert, D.; Thomas, F.; Molloy, J. K. Symmetric CEST-Active Lanthanide Complexes for Redox Monitoring. *Dalton Trans.* **2022**, *51* (48), 18400–18408. <https://doi.org/10.1039/D2DT02776C>.
- (56) Lengacher, R.; Martin, K. E.; Śmiłowicz, D.; Esseln, H.; Lotlikar, P.; Grichine, A.; Maury, O.; Boros, E. Targeted, Molecular Europium(III) Probes Enable Luminescence-Guided Surgery and 1 Photon Post-Surgical Luminescence Microscopy of Solid Tumors. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145* (44), 24358–24366. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c09444>.
- (57) Pèlerin, A.; Gutowski, M.; Cailler, F. Les Anticorps, Outils de Choix Pour La Chirurgie Guidée Par Fluorescence. *Med Sci Paris* **2019**, *35* (12), 1066–1071. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019207>.
- (58) Zhu, S.; Kachooei, E.; Harmer, J. R.; Brown, L. J.; Separovic, F.; Sani, M.-A. TOAC Spin-Labeled Peptides Tailored for DNP-NMR Studies in Lipid Membrane Environments. *Biophys. J.* **2021**, *120* (20), 4501–4511. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.08.040>.
- (59) Karim, C. B.; Zhang, Z.; Thomas, D. D. Synthesis of TOAC Spin-Labeled Proteins and Reconstitution in Lipid Membranes. *Nat. Protoc.* **2007**, *2* (1), 42–49. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.2>.

- (60) Pinto, S. M. A.; Calvete, M. J. F.; Ghica, M. E.; Soler, S.; Gallardo, I.; Pallier, A.; Laranjo, M. B.; Cardoso, A. M. S.; Castro, M. M. C. A.; Brett, C. M. A.; Pereira, M. M.; Tóth, É.; Geraldes, C. F. G. C. A Biocompatible Redox MRI Probe Based on a Mn(II)/Mn(III) Porphyrin. *Dalton Trans.* **2019**, 48 (10), 3249–3262. <https://doi.org/10.1039/C8DT04775H>.
- (61) Loving, G. S.; Mukherjee, S.; Caravan, P. Redox-Activated Manganese-Based MR Contrast Agent. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (12), 4620–4623. <https://doi.org/10.1021/ja312610j>.
- (62) Ding, F.; Li, Y.; Yan, P.; Deng, Y.; Wang, D.; Zhang, Y.; Dragutan, I.; Dragutan, V.; Wang, K. Efficient Suzuki–Miyaura C–C Cross-Couplings Induced by Novel Heterodinuclear Pd-Bpydc–Ln Scaffolds. *Molecules* **2018**, 23 (10). <https://doi.org/10.3390/molecules23102435>.
- (63) Dhakshinamoorthy, A.; Asiri, A. M.; Garcia, H. Metal–Organic Frameworks Catalyzed C–C and C–Heteroatom Coupling Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44 (7), 1922–1947. <https://doi.org/10.1039/C4CS00254G>.
- (64) Barr, C. L.; Chase, P. A.; Hicks, R. G.; Lemaire, M. T.; Stevens, C. L. Synthesis and Characterization of Verdazyl Radicals Bearing Pyridine or Pyrimidine Substituents: A New Family of Chelating Spin-Bearing Ligands. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (24), 8893–8897. <https://doi.org/10.1021/jo991198c>.
- (65) Brook, D. J. R. Coordination Chemistry of Verdazyl Radicals. *Comments Inorg. Chem.* **2015**, 35 (1), 1–17. <https://doi.org/10.1080/02603594.2014.974805>.
- (66) Chauvin, T.; Durand, P.; Bernier, M.; Meudal, H.; Doan, B.-T.; Noury, F.; Badet, B.; Beloeil, J.-C.; Tóth, É. Detection of Enzymatic Activity by PARACEST MRI: A General Approach to Target a Large Variety of Enzymes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (23), 4370–4372. <https://doi.org/10.1002/anie.200800809>.
- (67) Ndiaye, D.; Sy, M.; Pallier, A.; Mème, S.; de Silva, I.; Lacerda, S.; Nonat, A. M.; Charbonnière, L. J.; Tóth, É. Unprecedented Kinetic Inertness for a Mn²⁺-Bispidine Chelate: A Novel Structural Entry for Mn²⁺-Based Imaging Agents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59 (29), 11958–11963. <https://doi.org/10.1002/anie.202003685>.
- (68) Bond, C. J.; Cineus, R.; Nazarenko, A. Y.; Sperryak, J. A.; Morrow, J. R. Isomeric Co(II) paraCEST Agents as pH Responsive MRI Probes. *Dalton Trans.* **2020**, 49 (2), 279–284. <https://doi.org/10.1039/C9DT04558A>.
- (69) Xu, H.-B.; Li, J.; Shi, L.-X.; Chen, Z.-N. Sensitized Luminescence in Dinuclear Lanthanide(III) Complexes of Bridging 8-Hydroxyquinoline Derivatives with Different Electronic Properties. *Dalton Trans.* **2011**, 40 (20), 5549–5556. <https://doi.org/10.1039/C0DT01663B>.
- (70) Regueiro-Figueroa, M.; Nonat, A.; Rolla, G. A.; Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Charbonnière, L. J.; Botta, M.; Platas-Iglesias, C. Self-Aggregated Dinuclear Lanthanide(III) Complexes as Potential Bimodal Probes for Magnetic Resonance and Optical Imaging. *Chem. – Eur. J.* **2013**, 19 (35), 11696–11706. <https://doi.org/10.1002/chem.201301231>.
- (71) Ullmann, S.; Hahn, P.; Blömer, L.; Mehnert, A.; Laube, C.; Abel, B.; Kersting, B. Dinuclear Lanthanide Complexes Supported by a Hybrid Salicylaldehyde/Calix[4]Arene-Ligand: Synthesis, Structure, and Magnetic and Luminescence Properties of (HNet₃)[Ln₂(HL)(L)] (Ln = Sm^{III}, Eu^{III}, Gd^{III}, Tb^{III}). *Dalton Trans.* **2019**, 48 (12), 3893–3905. <https://doi.org/10.1039/C9DT00292H>.
- (72) Dorazio, S. J.; Olatunde, A. O.; Sperryak, J. A.; Morrow, J. R. CoCEST: Cobalt(II) Amide-Appended paraCEST MRI Contrast Agents. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (85), 10025–10027. <https://doi.org/10.1039/C3CC45000G>.