

UNIVERSITE D'AIX MARSEILLE
Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Jérôme

MEMOIRE DE THESE

présenté par :

Cyril PIERI

Le 9 novembre 2012

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université d'Aix-Marseille

Discipline : Chimie

Modèles fonctionnels d'hydrogénases [NiFe]

JURY

Dr Isabelle ARTAUD, rapporteur
Pr Philippe SCHOLLHAMMER, rapporteur
Dr Vincent ARTERO, examinateur
Dr Renaud HARDRE, co-directeur de thèse
Dr Marius REGLIER, directeur de thèse

Travaux effectués au laboratoire d'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille ISM2,
UMR7313, au sein de l'équipe Biosciences

Résumé

Les sources d'approvisionnement en énergie proviennent essentiellement des matières fossiles (à plus de 80 %), qui se raréfient. De plus, leur combustion relargue dans l'atmosphère des polluants et gaz à effet de serre comme le CO₂, responsable en partie du changement climatique.

Un vecteur d'énergie apparaît alors comme l'avenir pour subvenir aux besoins énergétiques de la planète : l'hydrogène. Cependant, son coût de production actuel, que ce soit par électrolyse, qui nécessite l'emploi d'un catalyseur au platine, cher et qui se raréfie, par réformage du gaz naturel ou par gazéification de la biomasse reste très élevé.

Dans la nature, des enzymes, les hydrogénases, sont capables de produire et d'oxyder l'hydrogène de manière très efficace, mais sont en même temps sensibles (oxygène, températures élevées) et coûteuses à produire.

Les scientifiques se sont alors inspirés de ces enzymes afin de concevoir des modèles biomimétiques et bioinspirés, qui seraient des catalyseurs bien plus robustes pour produire de l'hydrogène.

Au cours de cette thèse, nous avons pris comme source d'inspiration les hydrogénases [NiFe], dont le site actif est composé d'un cœur bimétallique Ni-Fe, où le nickel est entouré par quatre cystéines dans une géométrie tétraédrique, deux cystéines étant pontantes avec le fer.

Nous avons alors conçu et synthétisé divers ligands en vue d'obtenir des complexes polymétalliques de Ni, Fe ou Ru, rassemblant ce qui semble être quelques unes des propriétés clés de l'activité des hydrogénases [NiFe] : ligands thiolate sur le nickel, dont deux pontants avec le second métal, géométrie tétraédrique du nickel, présence d'une base dans la première sphère de coordination.

Pour cela, de nouvelles familles de ligands polythiolates ont été conçues et préparées, dont trois principales qui peuvent être rangées dans ce que nous appellerons familièrement le « bestiaire » : Gibbon, Wallaby, Xénope.

A partir de ces derniers, les complexes préparés ont été caractérisés par différentes techniques, dont l'électrochimie, qui nous a permis par ailleurs, par technique de cyclovoltammétrie, d'évaluer l'activité de nos catalyseurs (TOF et surtension).

Les meilleurs ont été retenus et testés de manière plus poussée en catalyse par électrolyse totale, couplée à une GC, qui nous a permis de qualifier et quantifier la production d'hydrogène.

Un des catalyseurs actifs a été utilisé comme support pour des simulations en DFT qui nous ont aidés à mieux comprendre le mécanisme catalytique de production d'hydrogène.

Summary

The energy supply sources are mainly based on fossil materials (for more than 80 %), which are growing scarce and release pollutants and greenhouse gases, as CO₂, by their combustion.

In this context, an energy vector appears as the future to feed the energetic needs of the planet: the hydrogen. It can be produced whether by electrolysis, thanks to a platinum catalyst, which is growing rare and expensive, natural gas reforming or biomass gasification, but its current production costs remain very high.

Nature has devised enzymes, hydrogenases, able to produce and oxidize hydrogen very efficiently. Nevertheless, the manipulation of these organisms is not easy, notably because of their susceptibility (oxygen inhibition, organic solvents, high temperatures), and their production costs are high.

So, scientists have taken this inspiration source in order to design biomimetic and bioinspired models, which would be much more robust and cheap catalysts to produce hydrogen.

During this thesis, we have drawn our inspiration from [NiFe] hydrogenases, where the active site consists in a bimetallic core Ni-Fe, where the nickel is coordinated by four cysteines in a tetrahedral geometry, two cysteines bridging with the iron.

Our goal has been to design new polythiolate ligands, which can be ranged in the “bestiaire” in three categories (Gibbon, Wallaby, Xénope) in order to isolate new polymetallic Fe, Ni or Ru complexes. These ligands have to gather some of the key hydrogenases [NiFe] properties responsible for their activity: thiolate ligands on the nickel, among them two bridging with the second metal, nickel tetrahedral geometry, presence of a base in the first coordination sphere.

The synthesised complexes have been characterised by different techniques, among them cyclic voltammetry, which has allowed us to test our catalysts activity (TOF and overvoltage).

Finally, the bests have been tested further, thank to bulk electrolysis, which, coupled to a GC system, has enabled us to qualify and quantify the hydrogen production.

One of our most active catalysts has been used as a support for DFT calculations, helping us to better understand the catalytic hydrogen evolving mechanism.

Remerciements

Pour commencer, je désire remercier mon superviseur, le Dr. Marius Réglie, également directeur du laboratoire, pour m'avoir offert l'opportunité de travailler durant ces trois années au sein de l'équipe BiosCiencés, pour ses conseils avisés et sa confiance en moi répétée, sans faille, même lorsque les résultats n'étaient pas au rendez-vous.

Je souhaite également remercier le docteur Renaud Hardré, mon co-directeur de thèse, pour son encadrement ni trop strict ni trop laxiste, qui m'a permis de mener à bien et dans les meilleures conditions mes travaux de recherche, ainsi que pour ses nombreuses idées et son soutien au quotidien.

Je remercie aussi tous les membres du laboratoire, et en premier lieu Pierre, camarade de pause et précieux pour tous ses conseils en chimie, Bruno, dont la culture et les connaissances en chimie et en sciences en général sont démesurées, Jalila, Yasmina, les Michels, Thierry, Yolande, Mireille, Didier, Carole, ma collègue de bureau et comparse de thèse, Raffaello à la passion pour la chimie très communicative, Eloïse, tous les membres qui ont désormais quittés le laboratoire, Fatima, Jean-Pierre, Marion, Nadia, Cecile, Adeline et toutes les autres personnes que j'ai rencontré durant ces années à la faculté de Saint-Jérôme.

Je tiens également à remercier le Dr. V. Artero pour ses précieux conseils donnés tout au long de nos diverses réunions et rencontres lors de congrès, avec lequel nous sommes en collaboration via l'ANR CatH₂, chercheur au CEA à l'ICMBS à Grenoble. Je le remercie encore pour son accueil durant plusieurs jours pendant lesquels j'ai pu effectuer des expériences de mesure d'hydrogène par électrolyse couplée à la GC.

J'aimerais également remercier tous les amis que j'ai rencontré depuis mon arrivée à Marseille, ainsi que tous les amis que j'ai l'occasion de cotoyer en dehors du laboratoire.

Enfin, j'adresse des remerciements chaleureux et appuyés à ma famille ainsi qu'à tous mes proches pour leur soutien et leur présence vitale à mes côtés.

« La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne. La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi. Si la pratique et la théorie sont réunies, rien ne fonctionne et on ne sait pas pourquoi ». A. Einstein

Sommaire

Résumé	2
Summary	3
Remerciements	4
Sommaire	5
Abréviations et symboles	9
Introduction	11
Partie 1 : Les hydrogénases ; structures, propriétés, utilisations et modèles des hydrogénases [NiFe]	19
I. Importance des hydrogénases [NiFe] au sein des hydrogénases	19
1) La production d'hydrogène et la place des hydrogénases dans les microorganismes	19
2) Les différentes familles d'hydrogénases	21
a) Les hydrogénases [Fe] ou HmD	21
b) Les hydrogénases [FeFe]	23
c) Les hydrogénases [NiFe]	24
3) Etats rédox et mécanismes d'activation/ inactivation chez les hydrogénases [NiFe]	28
4) Les hydrogénases [NiFe] et l'oxygène	30
5) Exploitation des propriétés catalytiques et utilisation des hydrogénases	32
a) Les propriétés catalytiques des hydrogénases	32
b) Utilisation des hydrogénases en tant que catalyseurs	34
c) Amélioration des propriétés catalytiques : hydrogénases tolérantes à l'oxygène, naturellement et par mutations d'acides aminés à proximité du site actif	37
6) Des limites difficiles à surmonter	40
II. Modèles structuraux des hydrogénases [NiFe]	41
III. Modèles fonctionnels des hydrogénases [NiFe]	47
1) Les paramètres importants pour définir une activité catalytique de réductions des protons en hydrogène	47
a) Evaluation de la surtension par voltammetrie cyclique	47
b) Calcul du TOF par voltammetrie cyclique	49
c) Calcul du TOF et du TON par électrolyse	50
d) Calcul du rendement faradique	51
2) Complexes [Ni-Fe] actifs en catalyse	51
3) Complexes bioinspirés actifs en production d'hydrogène	53
Partie 2 : Synthèse de complexes inspirés du site actif des hydrogénases [NiFe]	62
I. Stratégie générale pour la synthèse de complexes [Ni(II)Ru(II)] comportant un motif {NiS ₂ μS ₂ Ru}	62
II. Conception des complexes de ruthénium (II) et des ligands associés	64

1)	Complexes de type arène-ruthénium	65
a)	Mise au point de la stratégie de synthèse	65
b)	Préparation du 2-(cyclohexa-1,4-dienyl)ethanethiol 1 et du 2-(cyclohexa-1,4-dienyl)ethyl ethanethioate 2.....	67
c)	Préparation du 2,2'-(cyclohexa-3,6-diene-1,3-diyl)diethanethiol 12: le 1 ^{er} membre du « bestiaire », le « Gibbon » 6.....	68
2)	Complexes de type cyclopentadiényle-ruthénium.....	68
a)	Mise au point de la stratégie de synthèse	69
b)	Préparation du 2-(cyclopenta-1,3-diényl)éthanethiol 9	70
3)	Complexes de type carbène-ruthénium	71
a)	Mise au point de la stratégie de synthèse	71
b)	Préparation du 3-(2-mercaptoéthyle)-1-méthyle-1H-imidazol-3-ium bromide 11.....	74
III.	Conception des complexes de nickel (II) et des ligands associés.....	75
1)	Mise au point de la stratégie de synthèse	76
2)	Ligands de type S ₃ destinés aux complexes « [Ni-wallaby] »	78
a)	Préparation du 2-(mercaptométhyle)-2-méthylpropane-1,3-dithiol 15	79
b)	Préparation du, 2-((2-mercaptoéthylthio)méthyle)-2-méthylpropane-1,3-dithiol, un « wallaby à queue thiol » 18.....	80
c)	Préparation du 2-méthyl-2-((pyridin-2-ylméthylthio)méthyl)propane-1,3-dithiol, un « wallaby à queue pyridine » 20.....	80
d)	Préparation du bromure de 1-méthyl-3-(2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl)-1H-imidazol-3-ium, un « wallaby à queue imidazolium » 21.	81
e)	Préparation du 2-((2-(diphénylphosphino)éthylthio)méthyl)-2-méthylpropane-1,3-dithiol, un « wallaby à queue diphénylphosphine » 28.....	81
f)	Préparation du 2-méthyl-2-((2-(méthylthio)éthylthio)méthyl)propane-1,3-dithiol, un « wallaby à queue thioéther » 32.....	84
g)	Préparation du (E)-N-(2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4 yl)méthylthio)éthylidène)alkylamine « wallaby à queue imine »	85
3)	Ligands de type S ₄ destinés aux complexes « [Ni-xénope] »	86
IV.	Synthèse des complexes	88
1)	Dosage UV-vis des ligands par des sels de Ni(II) : détermination de la stœchiométrie ligands/Ni(II) en solution	88
a)	Dosage du propanedithiol (pdt).....	89
b)	Dosage du trithiol 15	91
c)	Dosage du « wallaby à queue thiol » 18.....	92
d)	Dosage du « wallaby à queue pyridine » 20.....	94
2)	Complexes de nickel(II)	95
a)	Préparation du complexe [Ni(pdt)].....	95

b)	Préparation du complexe [Ni-« trithiol »]	96
c)	Préparation du complexe [Ni-« wallaby-pyridine »]	97
d)	Préparation du complexe [Ni-« wallaby-thiol »]	99
e)	Préparation du complexe [Ni-« wallaby-SMe »]	101
f)	Préparation du complexe [Ni-« wallaby-carbène »]	102
g)	Préparation du complexe [Ni-« xénope »]	103
3)	Complexes de ruthénium(II)	104
a)	Complexes arène-ruthénium	104
b)	Complexes Cp-ruthénium	105
c)	Complexes carbène-ruthénium	106
4)	Synthèse des complexes polymétalliques finaux	106
a)	Complexes polynucléaires de type « wallaby à queue pyridine »	106
b)	Complexes polynucléaires de type « wallaby-thiol »	108
5)	Synthèse de complexes comportant d'autres métaux de transition	111
a)	Complexes de cuivre(II)	111
b)	Complexes de fer(II)	114
Partie 3 : Caractérisation des complexes par électrochimie		119
I.	Principe	119
II.	Cyclovoltammétrie	119
1)	Cyclovoltammétrie des complexes de Ni(II)	119
a)	CV des complexes mononucléaire 42 et trinuéaire 43 de nickel(II)	119
b)	CV des complexes mononucléaire 44 et trinuéaire 45 de nickel(II)	122
c)	CV du complexe non caractérisé supposé mononucléaire de nickel « wallaby-carbène » 47 123	47
2)	Cyclovoltammétrie des complexes de Ru(II)	124
a)	CV du complexe di-ruthénium de « wallaby à queue thiol » 54	124
b)	CV du complexe di-ruthénium de « wallaby à queue pyridine » 53	125
3)	Cyclovoltammétrie des autres complexes de métaux de transition	126
a)	CV du complexe non caractérisé et supposé mononucléaire de fer(II)-dicarbène-« wallaby à queue pyridine » 59	126
b)	CV du complexe non caractérisé et supposé dinuéaire fer(II)-nickel(II) dicarbène- « wallaby à queue pyridine » 60	127
c)	CV du complexe de Cu(I) « wallaby à queue pyridine » 55	128
Partie 4: Evaluation de l'activité catalytique des complexes synthétisés		130
I.	Par voltammétrie cyclique	130
1)	Tests catalytiques des complexes de Ni(II)	130

a) Le complexe trinuéculaire de nickel 43.....	130
b) Le complexe mononucléaire de nickel 42.....	133
c) Le complexe trinuéculaire de nickel 45.....	133
d) Le complexe supposé nickel « wallaby à queue carbène » 47.....	136
e) Le complexe supposé mononucléaire de nickel « xénope ».....	136
2) Tests catalytiques des complexes de Ru(II).....	137
a) Le complexe dinuéculaire de ruthénium 53.....	137
b) Le complexe dinuéculaire de ruthénium 54.....	137
3) Tests catalytiques des complexes de Fe(II).....	138
a) Le complexe supposé mononucléaire de fer 59.....	138
b) Le complexe supposé binuéculaire [NiFe] 60.....	139
II. Par électrolyse couplée à une GC.....	141
1) Le complexe trinuéculaire de nickel 43.....	141
2) Le complexe trinuéculaire de nickel 45.....	142
3) Le complexe dinuéculaire de ruthénium 54.....	143
Partie 5 : Calculs DFT sur le complexe [Ni ₃ S ₄] ²⁻	146
I. Principe.....	146
II. Optimisation de la structure de départ du complexe.....	147
III. Espèces intermédiaires du cycle catalytique.....	149
1) Activation réductrice du catalyseur.....	149
2) Etapes de protonations.....	149
3) Etape d'activation réductrice.....	150
4) Evolution d'hydrogène.....	150
Conclusion.....	152
Partie expérimentale.....	155
ANNEXES.....	177

Abréviations et symboles

AcCl = chlorure d'acétyle
ACN = acétonitrile
AIBN = azobisisobutyronitrile
Av = *Allochromatium vinosum*
bme-daco = N,N'-bis(mercaptoethyl)-1,5-diazacyclooctane
bme-pda = N,N'-diméthyl-N,N'-bis(2-mercaptoethyl)-1,3-propanediamine
Bn = benzyle
COD = cyclooctadiène
Cp = cyclopentadiényle
Cp* = pentaméthylcyclopentadiényle
Cpl = *C. pasteurianum* = *Clostridium pasteurianum*
CV = voltammétrie cyclique (cyclic voltammetry)
Cys = cystéine
DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
D. baculatum = *Desulfomicrobium baculatum*
Dd (Ddh) = *Desulfovibrio desulfuricans*
Df = *Desulfovibrio fructosovorans*
dsdm = N,N'-diméthyl-N,N'-bis(mercaptoethyl)ethylenediamine
Dg = *Desulfovibrio gigas*
DIBAL-H = hydrure de diisobutylaluminium
DMF = diméthylformamide
DMP = périodinane de Dess-Martin (Dess-Martin Periodinane)
DMSO = diméthylsulfoxyde
DRX = diffraction des Rayons X
DTNB = acide 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoïque
Dv = *Desulfovibrio Vulgaris*
 E_{her} = potentiel d'évolution d'hydrogène (Hydrogen Evolving Reaction potential)
EtOH = éthanol
eV = électronvolts
EXAFS = Spectroscopie d'Absorption des Rayons-X Etendus (Extended X-Ray Absorption Fine Structure)
Fc = ferrocène
FcBF₄ = tétrafluoroborate de ferrocénium
H₂ase = hydrogénase
H₄emi = N,N'-éthylène-bis(2-thioisobutyramide)
*i*Pr = isopropyle
IR = Infra Rouge
K_{cat} = constante catalytique
Leu = leucine
MBH = Membrane Bound Hydrogenase
Mét = métal
M. jannaschii = *Methanococcus jannaschii*
MV = méthyl viologène
 η = surtension
nbt = norbornane-exo-2,3-dithiolate
NHC = carbène N-hétérocyclique (N-heterocyclic carbene)
p-cym = para-cymène
pdt = propane dithiol
PEMFC = Pile à Combustible à Membrane d'Echange de Protons (Proton Exchange Membrane Fuel Cell)
PGE = Pyrolytic Graphite Electrode

Ph = phényle
pnp = Et₂PCH₂N(CH₃)CH₂PEt₂Tm* = tris(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)-methane
ppv = parties par milion en volume
p-TsCl = chlorure de *p*-tosyle
*p*TsOH = acide *p*-toluene sulfonique
R. metallidurans = *Ralstonia metallidurans*
RCM = Métathèse par Ouverture de Cycle (Ring-Closing Metathesis)
RMN = Résonnance paramagnétique nucléaire
ROS = Espèces Réactives de l'Oxygène (Oxygen Reactive Species)
SCE = Electrode au Calomel Saturée (Saturated Calomel Electrode)
SHE = Electrode Standard à Hydrogène (Standard Hydrogen Electrode)
SI = silent
TEOF = orthoformate de triéthyle
Tf = triflate
TFA = acide trifluoroacétique (trifluoroacetic acid)
THF = tetrahydrofurane
TOF = Turn Over Frequency
TON = Turn Over Number
TPA = tris(2-pyridylméthyl)amine
Tr = trityl
tsalen = N,N'-ethylene-bis(thiosalicylideneiminato)
UV = ultra-violet
V = volt
Val = Valine
VdW = Van der Waals
xbsms = α,α-bis(4-mercapto-3,3-dimethyl-2-thiabutyl)-o-xylene

Introduction

Sur les 11 GTep (giga-tonnes équivalents pétrole), soit environ 1.5 Tep par an et par habitant, que consomme la planète, plus de 80 % proviennent de combustibles fossiles non-renouvelables, répartis entre pétrole (35 %), charbon (25 %) et gaz naturel (21 %).

Tab 1. Répartition de la production mondiale d'énergie

SOURCE PRIMAIRE	Gtep/an	%
Pétrole	3,95	35,2
Charbon	2,8	25
Gaz naturel	2,4	21
Nucléaire	0,7	6,2
Hydraulique	0,25	2,2
Biomasse (bois) et autres renouvelables	1,2	10,4
TOTAL	11,2	100

Avant 2002, 1 Tep correspondait simplement à l'énergie libérée par l'utilisation d'une tonne de pétrole, soit 42 milliard de joules.

Aujourd'hui le calcul est plus compliqué car il se base aussi sur le rendement du processus. Par exemple, 1 MWh produit par le nucléaire équivaut à 0.26 Tep, alors qu'1 MWh produit par géothermie équivaut à 0.86 Tep.

La croissance démographique mondiale a atteint 1.1 % en 2011 et est donc en baisse en comparaison aux plus de 2 % d'il y a 50 ans, si bien que selon les projections moyennes des Nations Unies une stabilisation autour de 10 milliards d'habitants est attendue pour la fin du siècle (environ 8 milliards en 2025).¹ Cela représente néanmoins une augmentation d'environ 200 000 habitants/ jour de la population mondiale.

La demande énergétique étant en constante hausse, il faudra fournir environ 450 MW supplémentaires par jour. Celle-ci pourrait être d'autant plus grande lorsque certains pays se développeront en même temps que leurs besoins énergétiques seront accrus. Par exemple, un américain du nord consomme près de 10 Tep/an là où un européen en consomme environ 4.5, un chinois 1.5 et un africain moins de 0.5.

Les scénarios les plus sobres prédisent un besoin d'environ 15 GTep pour 2050, là ou d'autres scénarios, qui envisagent une augmentation du niveau de vie des pays pauvres et un accès à l'énergie relativement facile, prévoient un besoin d'environ 50 GTep pour 2050.

Dans le même temps, le pétrole, qui représente près du tiers du potentiel énergétique mondial, connaît un épuisement de ses réserves. La production actuelle est d'environ 83 Mbarils/ jour, et tous les scénarios envisagent une production grandement ralentie d'ici à 2050. A cette date, même les scénarios les plus optimistes prévoient une production égale à celle d'aujourd'hui, pour un monde toujours plus couteux en énergie. De plus, même si la production se maintient grâce à une meilleure exploitation des forages, jusqu'à épuiser les dernières gouttes de pétrole, son coût sera d'autant supérieur.

¹ G. Pison, *INED, Population & Sociétés*, 2011, 482, 1-4

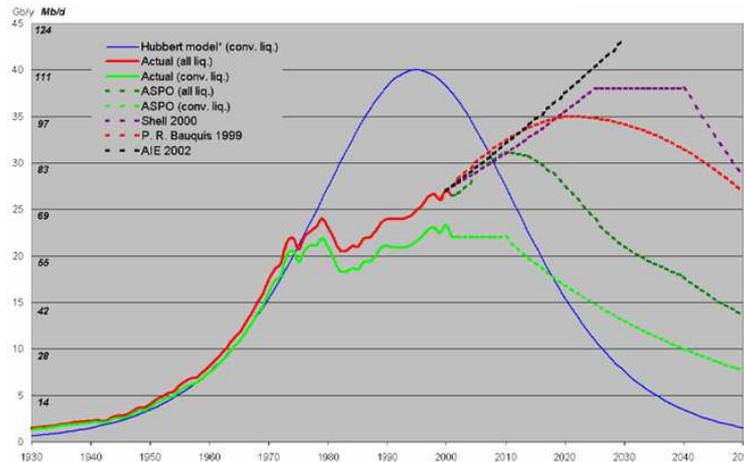


Fig 1. Diverses prévisions pour la production mondiale de pétrole. Extrait de ASPO (Association for the study of Peak and Oil Gas) Uppsala 2002 (international workshop on oil depletion)

Les réserves de gaz sont, elles, plus importantes, et celles du charbon encore plus. Ce dernier a encore des centaines d'années d'exploitation et d'utilisation devant lui.

Cependant, il ne fait aujourd'hui plus aucun doute que brûler tant de combustibles conduit à une augmentation sensible du contenu en gaz à effet de serre de l'atmosphère, notamment du CO₂. Son niveau vient de dépasser les 365 ppmv (parties par million en volume) alors que depuis 400 000 ans il variait entre environ 180 ppmv lors des périodes glaciaires et 280 ppmv lors des périodes chaudes,² ce qui contribue pour beaucoup au changement climatique de notre planète

Le défi imposé à l'humanité est alors non seulement de trouver ou d'améliorer les sources d'énergie existantes afin de répondre aux besoins sans cesse croissants en énergie de la population mondiale, mais aussi de le faire de la meilleure des façons, notamment en essayant de réduire la pollution occasionnée.

Face à ces menaces, le nucléaire de fission est une énergie abondante et qui ne produit pas de gaz à effet de serre. Bien que le problème de la sécurité du nucléaire soit revenue au centre des débats avec les catastrophes survenues à Tchernobyl et plus récemment à Fukushima, un des problèmes majeurs reste le traitement des déchets radioactifs et contribue, parfois à juste titre, à la mauvaise image du nucléaire.

De plus, le nucléaire de fission utilise une ressource fossile, de l'uranium, pour lequel seul l'isotope 235 de l'uranium est utilisé aujourd'hui, alors qu'il ne représente que 0.7 % du minerai d'uranium, à plus de 99 % sous forme d'uranium 238.

Cette filière permettrait, selon les estimations, de continuer entre 280 et 400 ans au rythme actuel.³

Les réacteurs actuels ont une puissance d'environ 1 GW, la production mondiale étant d'environ 295 GW, ce qui fait que cette source d'énergie représente seulement 6 % de la production mondiale d'énergie (cf. tab. 1).

Il semble alors nécessaire d'améliorer le rendement (d'environ 33 %) et l'utilisation du minerai, en ayant recours par exemple à la surgénération, qui augmente le potentiel du minerai d'environ 200 fois.³ Son principe repose sur l'utilisation de noyaux fertiles (²³⁸U pour le cycle de l'uranium et ²³²Th pour le cycle du thorium) transformé en noyaux fissiles ²³⁹Pu et ²³³U ; mais ceci demande un changement radical de technologie (surgénérateurs de génération 4).

La fusion nucléaire qui permettrait d'avoir accès à une source infini d'énergie, sur le modèle de ce qui se passe pour le soleil, n'est encore qu'au stade de recherche fondamentale, avec par exemple le réacteur ITER (International Thermonuclear Experimental Reactor), et aucune application industrielle n'est envisagée.

² S. Balibar, S. David, L. Solomon, *Image de la Physique*, 2005, 33-38

³ S. David, <http://ipnweb.in2p3.fr/~pacs/pacs/activites/energie/sdav-utls.pdf>, 2005

Du côté des autres sources d'énergie, la géothermie pourrait être une solution. Elle provient de la chaleur dégagée par la terre (des désintégrations radioactives par exemple) et est évacuée par la surface la plupart du temps, donc difficilement exploitable. Elle est aussi stockée dans la terre, par exemple dans les roches sous forme de chaleur, mais là aussi difficilement utilisable étant donnée sa faible concentration. De plus, il ne s'agit pas d'une énergie renouvelable car les réserves sont en général épuisées au bout d'une trentaine d'année.

Cette source d'énergie paraît très limitée et réservée à des utilisations particulières, par exemple pour certains pays comme l'Islande, mais ne présente un fort potentiel de développement à l'échelle mondiale.

Qu'en est-il des ressources renouvelables... ? L'hydraulique ? L'énergie solaire ? L'énergie éolienne ? La biomasse ?

L'hydraulique est un bon moyen de production d'énergie car il ne produit pas de gaz à effet de serre. En France, la quasi-totalité du potentiel est exploité, et représente environ 12 % de la production d'électricité. Au niveau mondial, l'utilisation actuelle génère environ 310 GW (soit près de 18 % de l'origine de l'énergie électrique) et son potentiel est estimé à environ 1400 GW, soit près de 90 % de la production actuelle d'électricité. Mais une augmentation de la proportion d'énergie d'origine hydraulique s'accompagne d'une mise en œuvre délicate (notamment dans les régions peu peuplées) et d'une surface d'exploitation gigantesque.

L'énergie éolienne est, elle, diluée car elle ne fonctionne qu'environ 20 % du temps ce qui rend toute alimentation continue d'un réseau difficile. Elle nécessite par ailleurs environ 8 ha pour 1 MW installé. Par exemple, une éolienne géante (50 m de diamètre) atteint une puissance crête d'environ 2 MW. Pour produire une puissance d'environ 10 GW, soit seulement 5 % de la production française d'électricité, il faudrait installer environ 30 000 éoliennes...aux vues du nombre gigantesque d'éoliennes à installer, même le principe de fermes éoliennes en mer semble une solution au problème peu convaincante !

L'énergie solaire a l'avantage d'être totalement inépuisable puisqu'en 12 heures, l'énergie arrivant sur terre est supérieure au total des énergies fossiles présentes sur terre.

Cependant, elle aussi est très diluée et intermittente.

Par ailleurs, son exploitation est difficile, notamment en raison du faible rendement des cellules photovoltaïques présentes dans les panneaux solaires et à même de convertir l'énergie solaire en énergie électrique.

Elle reste néanmoins à ce jour l'une des sources d'énergies les plus prometteuses, bien plus que l'utilisation actuelle pour chauffer les habitations et l'eau.

En effet, en France par exemple, l'ensoleillement moyen est d'environ 100 à 200 W/m² par an au niveau du sol. Avec un rendement photovoltaïque d'environ 15 %, cela revient à une puissance disponible d'environ 15 à 30 W/m².

Mais le principal obstacle à court terme du photovoltaïque, hormis ces faibles rendements, est le prix des matériaux semi-conducteurs présents dans les cellules photovoltaïque, qui fait que le prix moyen de l'électricité est de 5 à 10 fois supérieur à celui de l'électricité issue du nucléaire.

Enfin, la biomasse ne semble devoir rester qu'un complément d'énergie, car il faudrait une surface plus grande que celle actuellement consacrée à l'alimentation pour subvenir aux besoins énergétiques de la planète, que ce soit en exploitant le bois ou les biocarburants issus de cultures comme celle du colza, des algues, de la betterave etc...

Par ailleurs, produire de la biomasse équivaut à consommer de l'énergie ; il faut par exemple, en équivalents, un litre de pétrole pour produire 2 litres d'huile de colza. Si l'utilisation d'énergie issue de la biomasse ne libère pas de CO₂, sa production nécessite de l'énergie.

Et l'hydrogène ??

Alors que beaucoup d'énergies renouvelables sont diluées et intermittentes, et donc difficiles à stocker, l'hydrogène apparaît comme un bon moyen de la stocker.

Pour devenir le vecteur d'énergie de demain remplaçant les deux principaux, l'électricité (qui ne représente que 20 % des vecteurs d'énergie, le reste provenant des ressources fossiles) et la chaleur, l'hydrogène doit connaître une optimisation de ses filières de production et d'utilisation.

La production mondiale actuelle de l'hydrogène est d'environ 550 milliards de Nm³ (1 Nm³ = 1 m³ de gaz pris à 0°C à 1 atm), soit 130 Mtep (1.5 % de la production mondiale d'énergie),⁴ répartie entre :

- Réformage à la vapeur d'eau du méthane, qui est le plus économique
- Gazéification de matériaux carbonés (biomasse, charbon)
- Electrolyse de l'eau, très coûteuse et qui se fait avec de mauvais rendements

Tab 2. Coûts de productions de l'hydrogène selon divers procédés comparés à ceux de l'essence

Procédé	Coût de la matière première (€/GJ)	Coût de production (€/GJ)	Coût final (avec l'infrastructure : station service, pipeline etc...) (€/GJ)
Référence : essence	2.5	6	7
Réformage du gaz naturel	3-5	5-12	22-33
Gazéification du charbon	1.2	7-16	32-37
Gazéification de la biomasse	2.4	17-22	33-40
Electrolyse	14 (5 c€/kWh)	20-25	35-40

Même si les couts de production sont encore relativement élevés, il est possible d'envisager un certain attrait économique dès lors que les combustibles fossiles seront devenus plus rares et plus chers.

D'autres technologies laissent entrevoir des perspectives intéressantes, avec par exemple la technologie appelée « cycle iode-soufre » au cours duquel l'iode est chauffé à 850 °C en présence d'eau, libérant ainsi de l'hydrogène. Pour que cette méthode de production ne rejette pas de CO₂, la source de chaleur peut venir du nucléaire, ce qui reste problématique, ou du solaire...

Reste alors à mettre au point de meilleures filières d'utilisation de l'hydrogène. Aujourd'hui, le principal moyen d'utiliser ce vecteur d'énergie est la pile à combustible, moyen électrochimique pour stocker l'hydrogène et le transformer par la suite en électricité ou chaleur.

Si le principe de la pile à combustible est connu depuis longtemps et fonctionne relativement bien, il reste seulement applicable à des utilisations « d'appoint », mais pas encore dans des secteurs comme l'automobile pour lequel le stockage de l'hydrogène, de densité volumique très faible (1 kg d'hydrogène a un volume de 18 litres à 700 bars), est problématique, surtout lorsque l'on veut garder des dimensions raisonnables pour les voitures.

De plus, le problème majeur à une utilisation de masse dans une possible économie de l'hydrogène reste le prix très élevé du platine, environ 58 €/g là où le fer ne coute que 1 ct €/g, rare, mais qui reste le seul catalyseur réellement efficace et utilisable dans les piles à combustible.

Tab 3. Abondance et prix relevés à la bourse de Londres au 7 mars 2012 pour différents métaux

	Abondance (ppm)	Prix (\$/g)
Pt	0.01	58
Ru	0.01	4.2
Ni	105	0.02
Fe	70700	0.001

⁴ CLEFS CEA – HIVER, 2004/2005 – 50-51

A ce jour, de nombreux efforts ont été et sont faits afin de mettre au point ou d'optimiser les méthodes de production et de stockage de l'hydrogène.

Une des stratégies qui retient le plus l'attention est celle qui permettrait de trouver un matériau/catalyseur capable à la fois de produire et d'utiliser l'hydrogène libérant ainsi de l'énergie, méthode de production de l'hydrogène qui serait possible à l'aide d'énergies renouvelables, comme l'éolien ou le solaire.

Pour que la technologie d'utilisation de l'hydrogène soit totalement « propre », l'idéal serait d'utiliser une cellule photoélectrochimique, combinant électrolyse de l'eau à la photocathode, qui libérerait de l'oxygène et des protons, eux-mêmes utilisés comme réactif dans une réaction de réduction en hydrogène à la photocathode à l'aide d'autres catalyseurs ; l'hydrogène serait ensuite oxydé à l'aide de catalyseurs comme ceux utilisés dans les piles à combustibles. Il est à noter que certains catalyseurs sont capables de catalyser à la fois l'oxydation de l'hydrogène et la réduction des protons, comme par exemple un complexe monomoléculaire de nickel synthétisé par l'équipe de Dubois qui fonctionne de manière réversible.⁵

Enfin, des photosensibilisateurs, par exemple des complexes moléculaires polypyridines de ruthénium,⁶ d'iridium,⁷ ou encore des complexes de porphyrines,⁸ seraient présents afin d'utiliser et de convertir au mieux l'énergie solaire.

Aujourd'hui, seulement deux demi-piles fonctionnent, avec en commun l'hydrogène, l'une le produisant et l'autre le consommant, bien que le couplage des deux systèmes serait très intéressant. Nous reportons ici un cas « idéal », où l'alimentation en énergie et l'apport des électrons se fait par l'énergie solaire ; deux types de cellules photoélectrochimiques existent :

- Le premier est basé sur la photo-oxydation de l'eau : $2 \text{H}_2\text{O} = \text{O}_2 + 2 \text{H}_2$

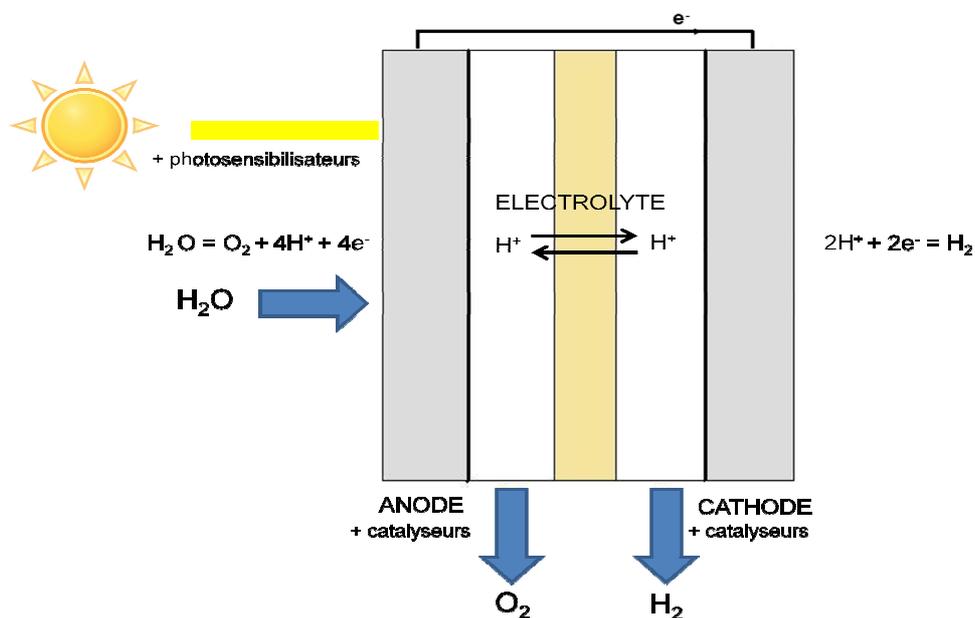


Fig 2. Représentation schématique d'un photolyseur

Une fois l'optimisation des matériaux constituant les électrodes faite (TiO_2 ,⁹ Fe_2O_3 ¹⁰ ou encore WO_3 ¹¹), reste à mettre au point tous les catalyseurs constituant cette cellule.

⁵ S. E. Smith, J. Y. Yang, D. L. DuBois, R. M. Bullock, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3152-3155

⁶ M. Abrahamsson, M. Jäger, R. J. Kumar, T. Österman, P. Persson, H.-C. Becker, O. Johansson, L. Hammarström, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15533-15542

⁷ A. Fihri, V. Artero, A. Pereira, M. Fontecave, *Dalton Trans.*, **2008**, *41*, 5567-556

⁸ G. F. Moore, M. Hambourger, M. Gervaldo, O. G. Poluektov, T. Rajh, D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10466-10467

A la photoanode, l'oxydation de l'eau peut se faire soit à l'aide de catalyseurs inorganiques tels que le Co_3O_4 ¹² ou l' IrO_2 ¹³ par exemple, soit de catalyseurs moléculaires tels qu'un complexe tétranucléaire de manganèse bioinspiré du site actif du PSII¹⁴ (photosystème II) ou d'iridium.¹⁵

Les protons résultants de cette oxydation vont être réduits en hydrogène à la cathode à l'aide des électrons transmis par le photosensibilisateur, excité par les rayons du soleil, et de catalyseurs de différentes natures : enzymes capables de réduire l'hydrogène, les « hydrogénases »,¹⁶ matériaux inorganiques comme des nanoparticules de MoS_2 ,¹⁷ complexes moléculaires de métaux tels que cobaloximes¹⁸ et complexes mononucléaires de Ni.¹⁹

Cet hydrogène produit ne sert pas en tant que tels dans cette cellule mais pourrait être stocké ou oxydé à l'aide d'autres catalyseurs afin de générer de l'énergie.

- Le deuxième type de demi-pile, la pile à hydrogène, est basé sur l'oxydation de l'hydrogène : $\text{O}_2 + 2 \text{H}_2 = 2 \text{H}_2\text{O}$

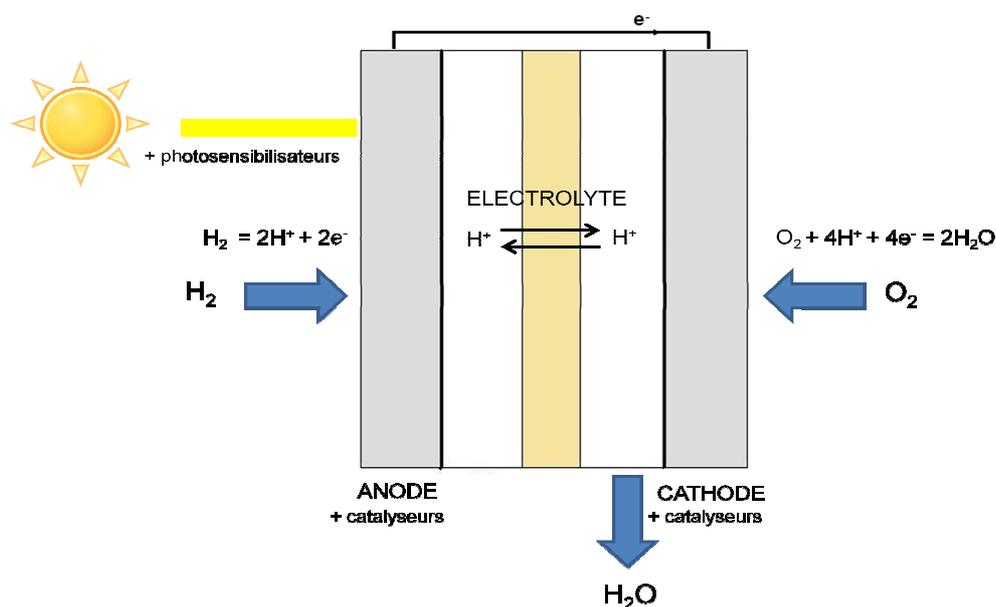


Fig 3. Représentation schématique d'une pile à combustible à hydrogène

A l'heure actuelle, le fonctionnement se fait à l'aide de deux électrodes, dont une anode qui permet d'oxyder l'hydrogène en protons et électrons, à l'aide d'enzymes comme les hydrogénases et de

⁹ T. Maschmeyer, M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 2–6

¹⁰ A. Kay, I. Cesar, M. Grätzel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 15714-15721

¹¹ K. Maeda, M. Higashi, D. Lu, R. Abe, K. Domen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 16, 5858-68

¹² M. W. Kanan, D. G. Nocera, *Science*, **2008**, 321, 1072-1075

¹³ W. J. Youngblood, S.-H. Anna Lee, Y. Kobayashi, E. A. Hernandez-Pagan, P.I G. Hoertz, T. A. Moore, A. L. Moore, D. Gust, T. E. Mallouk, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 3, 926-927

¹⁴ R. Brimblecombe, A. Koo, G. C. Dismukes, G. F. Swiegers, L. Spiccia, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 9, 2892-2894

¹⁵ J. F. Hull, D. Balcells, J. D. Blakemore, C. D. Incarvito, O. Eisenstein, G. W. Brudvig, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 25, 8730-8731

¹⁶ J. A. Cracknell, K. A. Vincent, F. A. Armstrong, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 2439-2461

¹⁷ T. F. Jaramillo, K. P. Jørgensen, J. Bonde, J. H. Nielsen, S. Horch, Ib Chorkendorff, *Science*, **2007**, 100-101

¹⁸ T. Lazarides, T. McCornick, P. Du, G. Luo, B. Lindley, R. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 26, 9192-9193

¹⁹ M. L. Helm, M. P. Stewart, R. M. Bullock, M. Rakowski DuBois, D. L. Dubois, *Science*, **2011**, 333, 863-866

complexes moléculaires.²⁰ A la cathode, protons, électrons (acheminés par les photosensibilisateurs si la cellule est alimentée en énergie solaire) et oxygène se combinent pour être réduits à 4 électrons en eau, avec par exemple des enzymes comme la laccase, des matériaux inorganiques tels que des nanocristaux de Co_3O_4 ²¹ ou des complexes moléculaires, dinucléaires de cuivre par exemple.²²

Dans un cas moins idéal, il est possible de produire de l'hydrogène à partir de solutions acides (les protons ne proviendraient alors pas de l'oxydation de l'eau) et d'électricité (les électrons ne proviendraient alors pas de l'énergie solaire), moyennant un catalyseur, du même type que ceux décrits ci-dessus (hydrogénases, complexes moléculaires), en vue de remplacer le platine.

En plus de l'oxydation de l'eau et de l'oxydation de l'hydrogène, une des clés du problème pour un avenir tourné vers une économie de l'hydrogène apparaît évidente : il s'agit de la production d'hydrogène à partir de protons.

Dans la nature, des enzymes, les hydrogénases, que nous étudieront dans la partie 1 ci-après, sont capables d'effectuer cette réaction à température ambiante et pH neutre dans de l'eau avec des densités de courant identiques à celles du platine.²³

Mais devant les problèmes posés par la manipulation d'organismes vivants (coûts des cultures, sensibilité aux conditions dures, inhibitions à l'oxygène etc...) de nombreux scientifiques se sont attachés à la synthèse de modèles tout d'abord biomimétiques puis bioinspirés, dans le but d'une part de comprendre le mode de fonctionnement de ces enzymes et d'autre part de mettre au point des modèles fonctionnels pour la production d'hydrogène.

C'est cette thématique, totalement inscrite dans la tendance positive actuelle de concevoir les modèles énergétiques futurs plus éocompatibles et tournés vers la protection de l'environnement et des ressources de la terre, afin de mieux s'adapter aux besoins énergétiques sans cesse croissant de la population mondiale sur une planète où les ressources s'appauvrissent, que s'inscrit cette thèse.

Une première partie destinée à mieux appréhender le sujet, nous permettra tout d'abord de décrire le système modèles des hydrogénases que nous allons étudier. Nous nous sommes attachés en particulier à une catégorie d'hydrogénases, les hydrogénases [NiFe], moins étudiées que leurs homologues [FeFe] et plus résistantes aux conditions « dures », comme l'inhibition par l'oxygène.

Elles comportent un site actif bimétallique {Ni-Fe} où le nickel est entouré par quatre cystéines dans un environnement tétraédrique. Nous étudierons par la suite les possibilités qu'offrent ces enzymes en tant que catalyseurs dans des systèmes fonctionnels destinés à la production d'hydrogène, mais aussi les limites.

Après une analyse des modèles structurels et fonctionnels synthétisés à ce jour par les différentes équipes de scientifiques, nous essayerons d'en tirer les principaux enseignements, notamment sur les éléments clés que comportent les modèles fonctionnels les plus actifs.

Lors d'une deuxième partie, nous nous attacherons à détailler les synthèses envisagées afin de préparer de nouveaux complexes fonctionnels. Elles comporteront une partie de mise au point de la stratégie de synthèse des complexes bioinspirés, qui nous permettra de définir les ligands originaux devant être synthétisés et les voies de synthèse envisagées pour la préparation des complexes. Ceux-ci seront principalement thiolates, comme dans l'enzyme, et comporteront des ions métalliques de transitions (Fe, Ni, Ru principalement).

Après caractérisation, les complexes préparés seront étudiés dans une troisième partie par électrochimie, qui est une méthode de choix pour la caractérisation de composés organométalliques.

²⁰ M. L. Helm, M. P. Stewart, R. M. Bullock, M. Rakowski DuBois, D. L. Dubois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16, 5935-5945

²¹ Y. Liang, Y. Li, H. Wang, J. Zhou, J. Wang, T. Regier, H. Dai, *Nature Materials*, **2011**, *10*, 780-786

²² S. Fukuzumi, L. Tahsini, Y.-M. Lee, K. Ohkubo, W. Nam, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 7025-7035

²³ A. K. Jones, E. Sillery, S. P. J. Albracht, F. A. Armstrong, *Chem. Comm.*, **2002**, *8*, 866-867

Elle permet par exemple de tirer des informations sur la stabilité du complexe, les potentiels de réduction et d'oxydation des métaux, le degré d'oxydation des ions métalliques, la nature des ligands, innocents ou non, la décoordination possible de ces ligands etc...

La suite logique sera développée lors de la quatrième partie où seront reportés les résultats des tests en catalyse de production d'hydrogène des complexes selon deux méthodes :

- La cyclovoltammétrie qui permet d'avoir une idée du TOF et du potentiel d'évolution de l'hydrogène à partir de la réduction de solutions acides par les complexes précédemment isolés.
- L'électrolyse, couplée à une détection par GC, qui donne un TOF et un TON bien plus précis, basés aussi sur les phénomènes de diffusion présents à plus grande échelle. Ceci permet également de vérifier que le seul gaz produit est bien de l'hydrogène, de quantifier sa production et le rendement faradique avec lequel elle s'effectue ou encore d'estimer la stabilité de nos catalyseurs en milieux acides dans des solvants organiques.

Enfin, la dernière partie sera l'occasion d'étudier en détail par DFT le mécanisme de production d'hydrogène d'un catalyseur à partir des données obtenues en cristallographie et en électrochimie, avec pour objectif principal de mieux comprendre les raisons de l'activité de nos composés.

Partie 1 : Les hydrogénases ; structures, propriétés, utilisations et modèles des hydrogénases [NiFe]

I. Importance des hydrogénases [NiFe] au sein des hydrogénases

1) La production d'hydrogène et la place des hydrogénases dans les microorganismes.

L'existence de composés organiques prébiotiques sur la terre primitive a été une étape nécessaire vers l'apparition de la vie. Par la suite, des molécules de tailles plus importantes ont été formées, dans une atmosphère soit

- fortement réductrice,²⁴ riche en méthane et/ou en ammoniac
- faiblement réductrice,²⁵ avec dans ce cas un facteur important, qui est la richesse de l'atmosphère en hydrogène²⁶

Cependant, selon De Sterck, les concentrations en NH_3 et CH_4 ont probablement été faibles,²⁷ notamment à cause de leur destruction par l'irradiation des rayons UV et de l'activité volcanique insuffisante pour maintenir leur niveau élevé.

La perte d'hydrogène par l'atmosphère est elle supposée avoir été bien plus lente que prévue, et les modélisations faites par ce groupe montrent que l'atmosphère primaire pourrait avoir contenu jusqu'à 30 % d' H_2 .²⁷

Il est alors raisonnable de penser que les hydrogénases, des enzymes capables d'utiliser l'hydrogène moléculaire, ont été inventées durant la vie primaire sur notre planète.²⁸

Aujourd'hui, une large variété de microorganismes utilisent l'hydrogène comme source d'énergie grâce aux hydrogénases, et les procaryotes peuvent également produire et vivre dans un écosystème basé sur l' H_2 , sans utilisation de carbone organique ni d'oxygène moléculaire.

En particulier, beaucoup de bactéries utilisent l' H_2 comme source d'énergie. Le rendement énergétique le plus élevé est fourni par l'oxydation de l' H_2 par l' O_2 (+ 0,8 V). Comme le montre la figure 4, dans un écosystème classique d'eau stagnante, il y a une diffusion de l'hydrogène du site où les bactéries fermentatrices excrètent l' H_2 vers une hiérarchie de bactéries stratifiées, avec des potentiels propres à leur capacité à oxyder l'hydrogène.

La présence d'accepteurs auxiliaires d'électrons modifie l'environnement microbien ; ainsi, les espèces réductrices de sulfates comme *Desulfovibrio* utilisent l' H_2 pour réduire les sulfates en sulfures.

²⁴ C. F. Chyba, C. Sagan, *Cosmets and the Origin and Evolution of Life*, **1997**, 147-173

²⁵ J. P. Pinto, G. R. Gladstone, Y. L. Yung, *Science*, **1980**, 210, 183

²⁶ V. M. Canuto, J. S. Levine, T. R. Augustsson, C. L. Irnhoff, M. S. Giampasa, *Nature*, **1983**, 305, 281

²⁷ F. Tian, O. B. Toon, A. A. Pavlov, H. De Sterck, *Science*, **2005**, 308, 1014-1017

²⁸ P. M. Vignais, B. Billoud, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 4206-4272

La famille des réducteurs de Fe³⁺ comme *Geobacter* utilisent des oxydes de Fe(III) pour réduire l'H₂, tandis que d'autres utilisent l'H₂ pour réduire les nitrates en N₂.

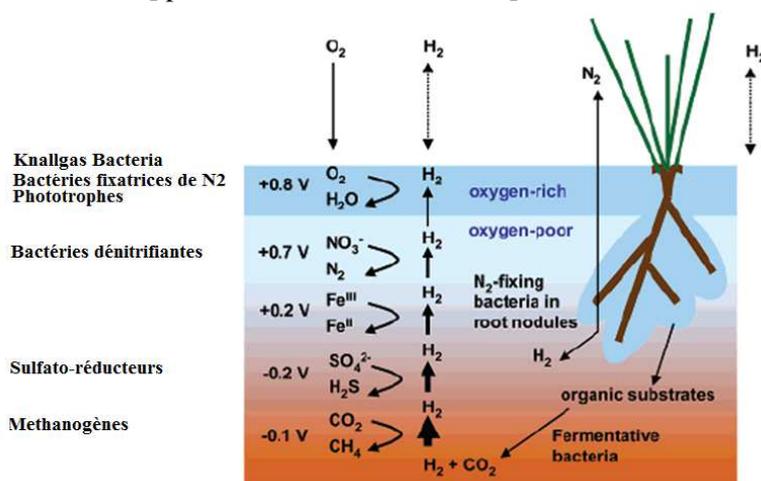


Fig 4. L'hydrogène dans le règne microbien. Adapté de Conrad *et al.*²⁹

Les hydrogénases jouent donc un rôle clé dans le métabolisme énergétique microbien en permettant l'utilisation et/ou la production d'H₂.

Dans les bactéries fermentatrices du type *Clostridia*, la réduction des protons en hydrogène est un moyen de disposer d'équivalents réducteurs.³⁰ D'autres microorganismes, comme par exemple les méthanogènes³¹ ou les bactéries photosynthétiques,³² peuvent utiliser l'hydrogène comme une source d'électrons, de manière aérobie comme anaérobie. Cette fonction métabolique qui utilise l'hydrogène comme substrat réducteur permet par exemple la réduction du CO₂ en méthane chez *Methanobacterium*,³³ en acide éthanóique chez *Acetobacterium*,³⁴ l'hydrogénation du fumarate chez *Vibrio succinogenes*,³⁵ la production de NAD(P)H dans les hydrogénases diaphorases (les diaphorases sont une classe d'enzymes qui réduisent des colorants, comme la flavine, qui vont servir d'accepteurs d'hydrogène) comme chez *Ralstonia eutropha*³⁶ etc...

Enfin, des bactéries fixatrices d'azote contiennent souvent des hydrogénases qui ont pour rôle de recycler l'hydrogène produit par les nitrogénases.³⁷

Le nom « hydrogénase » est donné pour la première fois par Stevenson et Stickland en 1931 après avoir observé la production d'hydrogène par des bactéries du colon et une activité de type hydrogénase : test positif des cultures au bleu de méthylène, réduit en présence d'hydrogène.³⁸ Le méthylviologène est réduit dans l'eau à un potentiel de -0,687 V vs SCE en une espèce réduite bleue intense, à un potentiel proche du potentiel thermodynamique d'oxydation de l'hydrogène selon la réaction :

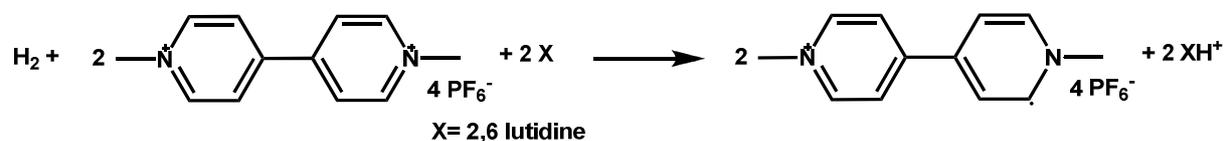


Fig 5. Réaction de réduction du méthylviologène en présence d'hydrogène

²⁹ R. Conrad, *Microbiol. Rev.*, **1996**, 60, 609

³⁰ M.W.W. Adams, L.E. Mortenson, J.-S. Chen, *Biochim. Biophys. Acta*, **1981**, 594, 105-176.

³¹ J. Meyer, B.C. Kelley, P.M. Vignais, *Biochimie*, **1978**, 60, 245-260.

³² R.K. Thauer, *Microbiology*, **1998**, 144, 2377-2406.

³³ T. A. Bobik, R. S. Wolfe, *P.N.A.S.*, **1988**, 85, 60-63

³⁴ W. E. Balch, S. Schoberth, R. S. Tanner, R. S. Wolfe, *Int. J. Sys. Biol.*, **1977**, 27, 4, 355-361

³⁵ M. Bronder, H. Mell, E. Stupperich, A. Kröger, *Arch Microbiol.*, **1982**, 131, 3, 216-23

³⁶ L. Lars, I. Zulkifli, K. A. Vincent, O. Lenz, *PLoS ONE*, **2011**, 6, 10, 1

³⁷ P.M. Vignais, A. Colbeau, J.C. Willison, Y. Jouanneau, *Adv. Microbiol. Physiol.*, **1985**, 26, 155-234.

³⁸ M. Stephenson, L. H. Stickland, *Biochem. J. (London)*, **1931**, 25, 205.

Si les hydrogénases produisent de l'hydrogène, il y a alors réduction simultanée du méthylviologène et oxydation de l'hydrogène, colorant la solution d'hydrogénase (test positif).

Ces enzymes catalysent de manière réversible l'oxydation de l'hydrogène selon la réaction :



Ces fonctions très diverses sont en général associées à des localisations différentes : production d'hydrogène dans le cytosol, consommation d'hydrogène dans le périplasma ou la membrane. De nombreuses variétés d'hydrogénases existent et reflètent l'importance de l'hydrogène dans le métabolisme de nombreux organismes, assurant une réponse rapide et efficace aux variations des besoins énergétiques sous des conditions de croissance différentes.²⁸

Même si la plupart sont capables, *in vitro*, d'effectuer la réaction ci-dessus dans les deux sens, elles sont en général assignées à une voie spécifique selon les besoins de l'hôte.

2) Les différentes familles d'hydrogénases.

Trois familles principales d'hydrogénases existent : les hydrogénases [Fe], les hydrogénases [Fe-Fe] et les hydrogénases [NiFe].

Bien que d'apparence très proches, tant au niveau de l'environnement protéique que du site actif et du mode de fonctionnement, de nombreuses preuves tirées des séquences et des structures permettent d'affirmer que les trois principales classes d'hydrogénases sont phylogénétiquement distinctes³⁹.

a) Les hydrogénases [Fe] ou HmD.

Les hydrogénases sans cluster Fe-S ont été identifiés dans une douzaine d'espèces méthanogènes, la première fois chez *Methanothermobacter marburgensis*, et sont décrites comme des méthylentetrahydromethanoptérin dehydrogénase (Hmd).⁴⁰ Elles sont impliquées dans de nombreuses archae dans la réduction du CO₂ en méthane,⁴¹ en réduisant le N₅,N₁₀-méthylentetrahydromethanoptérin (méthényl-H₄MPT⁺) à l'aide d'hydrogène en N₅,N₁₀-méthylentetrahydromethanoptérin (méthylène-H₄MPT) et un proton.

Dans cette réaction, un hydrure est transféré à partir de l'hydrogène en position pro-R du carbone méthylénique du méthylène- H₄MPT.^{42,43}

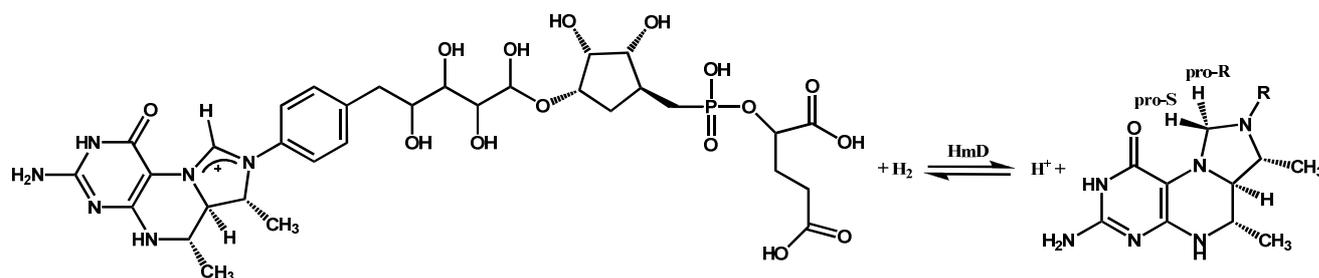


Fig 6. Réduction du méthényl-H₄MPT⁺ par l'enzyme HmD en présence d'hydrogène

³⁹ P. M. Vignais, B. Billoud, J. Meyer, *F.E.M.S. Microbiol. Rev.*, **2001**, 25, 455-501

⁴⁰ C. Zirngibl, W. Van Dongen, B. Schwörer, R. Von Büнау, M. Richter, A. Klein, R.K. Thauer, *Eur. J. Biochem.*, **1992**, 208, 511

⁴¹ S. Shima, R.K. Thauer, *Chem. Rec.*, **2007**, 7, 37-46

⁴² R. K. Thauer, Klein A. R., Hartmann G. C., *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 3031

⁴³ Y. Guo, H Wang, Y. Xiao, S. Vogt, R. K. Thauer, S. Shima, P. I. Volkers, T. B. Rauchfuss, V. Pelmentschikov, D. A. Case, E. E. Alp, W. Sturhahn, Y. Yoda, S. P. Cramer, *Inorg. Chem*, **2008**, 47, 10 3969-3977

Cette capacité à utiliser l'hydrogène range cette enzyme dans la classe des hydrogénases, même si certaines réactivités propres aux hydrogénases ne sont pas présentes (réduction du méthylviologène en présence d'hydrogène, échange de l'hydrogène avec les protons de l'eau...). L'enzyme HmD est un homodimère de 38 kDa, dont la partie C-terminal de chaque sous-unité est reliée à une sous-unité centrale hélicoïdale.⁴⁴

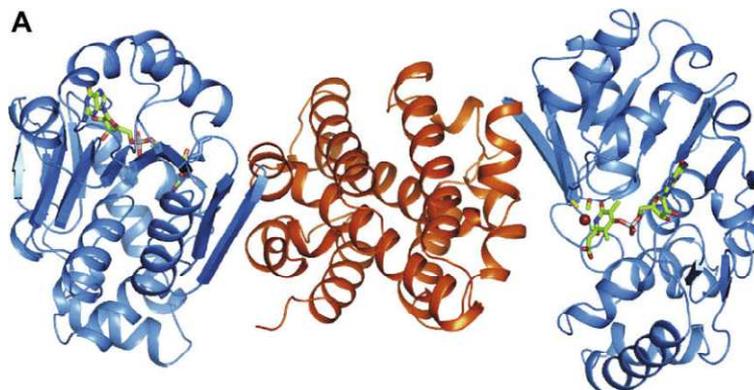


Fig 7. Structure générale d'une enzyme [HmD]

Ces unités périphériques contiennent le site actif de l'enzyme qui est constitué d'un atome de fer de géométrie pyramidale à base carré lié par un thiolate provenant d'une cystéine176, deux CO, un ligand « inconnu » X, un atome d'azote sp^3 d'un cofacteur fer-guanylylpyridinol unique et un acyl (un type de ligand très original),⁴⁵ le 2-pyridinol-6-formylmethyl, provenant de ce cofacteur fer-guanylylpyridinol, en position trans par rapport au ligand réactif (H_2 pour une réaction d'activation ou O_2 pour une réaction d'inhibition).⁴⁶

L'atome de fer du site actif, nécessaire à l'activité enzymatique, n'est pas actif en réduction/oxydation et est de bas-spin, probablement dans un état d'oxydation +II.

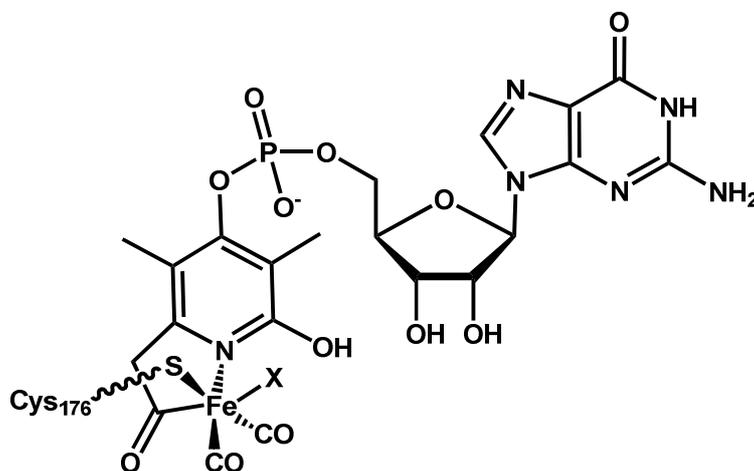


Fig 8. Site actif d'une hydrogénase HmD de *M. jannaschii*

⁴⁴ T. Hiromoto, K. Ataka, O. Pilak, S. Vogt, M.S. Stagni, W. Meyer-Klaucke, E. Warkentin, R.K. Thauer, S. Shima, U. Ermler, *FEBS Letters*, **2009**, 583, 585–590

⁴⁵ O. Pilak, B. Mamat, S. Vogt, C.H. Hagemeier, R.K. Thauer, S. Shima, C. Vornrhein, E. Warkentin, U. Ermler, *J. Mol. Biol.*, **2006**, 358, 798.

⁴⁶ M. T. Stiebritz, M. Reiher, *Inorg. Chem.*, **2010**, 49, 5818–5823.

b) Les hydrogénases [FeFe]

Les premières hydrogénases ont été cristallisées et caractérisées presque simultanément chez deux bactéries anaérobies, respectivement en 1998 et 1999, *Desulfovibrio desulfuricans*⁴⁷ et *Clostridium pasteurianum*.⁴⁸

Chez l'hydrogénase périplasmique [FeFe] de *Desulfovibrio desulfuricans*, l'oxydation de l'hydrogène génère des protons qui créent un gradient à travers la membrane,⁴⁹ couplé à la synthèse d'ATP dans le cytoplasme.

Les hydrogénases [FeFe] sont capables de réduire l'hydrogène, mais encore plus spécifiquement de l'oxyder, et jouent un rôle clé dans le métabolisme énergétique microbien.⁵⁰ Les vitesses de catalyse, des Turn Over Frequencies TOF (s^{-1}), sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous.

Tab 4. Activité catalytiques en TOF des hydrogénases [NiFe] et [FeFe] (en molécules d'H₂ par hydrogénase à 30°C)

	Hydrogénases [NiFe]	Hydrogénases [FeFe]
Production d'H ₂	700	6000-9000
Consommation d'H ₂	700	28000

Les hydrogénases [FeFe] ont un poids moléculaire qui varie de 45 à 130 kDa. Elles sont principalement monomériques, quand les enzymes sont localisées dans le cytoplasme.⁵¹ Elles existent aussi sous forme dimériques, trimériques et tétramériques, quand elles sont localisées dans le périplasma. Elles sont organisées selon des domaines modulés suivant les organismes desquels elles sont isolées, mais présentent la caractéristique commune d'avoir une sous-unité large qui contient un domaine de type ferrédoxine avec deux clusters [4Fe4S] peu éloignés du site actif,¹⁹ communément nommé « cluster H », qui lui varie très peu; les hydrogénases de type *clostridia* peuvent contenir dans un petit domaine annexe deux clusters supplémentaires en addition du domaine catalytique Fe-Fe, un cluster [4Fe4S] et un cluster [2Fe2S].

Les distances inter-clusters sont d'environ 11 Å, comme dans la plupart des enzymes rédox, clusters qui ont pour vocation d'acheminer les électrons au cœur du site actif.

Un tunnel hydrophobe permet également de transporter l'hydrogène (mais aussi les autres gaz tels que le CO, NO, CO₂) depuis l'extérieur de la protéine jusqu'au site actif.⁵¹

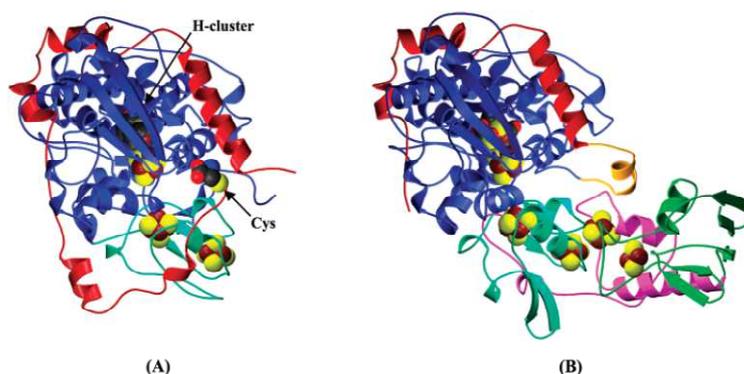


Fig 9. Structure d'hydrogénases [FeFe] de *D. desulfuricans* (A) et *C. pasteurianum* (B)

⁴⁷ J. W. Peters, W. N. Lanzilotta, B. J. Lemon, L. C. Seefeldt, *Science*, **1998**, *4*, 1853-1858

⁴⁸ Y. Nicolet, C. Piras, P. Legrand, C. E. Hatchikian, J. C. Fontecilla-Camps, *Structure*, **1999**, *7*, *1*, 13-23

⁴⁹ P. M. Vignais, A. Colbeau, *Curr. Iss. Mol. Biol.*, **2004**, *6*, 159.

⁵⁰ M. Frey, *Chem.Bio.Chem.*, **2002**, *3*, 153-160

⁵¹ J.C. Fontecilla-Camps, A. Volbeda, C. Cavazza, Y. Nicolet, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 4273-4303

En comparant les structures des sites actifs des deux enzymes issues de *D. desulfuricans* et *C. pasteurianum*, un consensus est apparu dans la description du cluster-H des hydrogénases [FeFe] : chaque fer du centre bimétallique Fe-Fe a pour ligands un CO et un CN-, l'un situé dans la poche hydrophobe, l'autre établissant des liaisons hydrogènes avec la protéine. Un ligand CO pontant entre les deux centres métalliques est présent, ainsi que deux soufres liés à une molécule organique (l'atome central étant noté AC) dont la nature est longtemps restée incertaine; dans les premières études, la présence d'un propanedithiolate avait été envisagée.⁵² Comme il est impossible de faire cristallographiquement la différence entre un atome de carbone, d'azote et d'oxygène, seules des considérations mécanistiques ont rendu plus sensée la présence d'un atome d'azote.⁵²

De plus, il a été calculé pour des modèles de DdH que la distance entre le soufre de la cystéine 178 et l'atome central est d'environ 3,1 Å,⁵² ce qui plaide plus en faveur d'une liaison hydrogène que d'une simple interaction de van der Waals. Si l'atome central (AC) de cette molécule organique était un carbone, ceci plaiderait en faveur d'une liaison S-H-C, ce qui est peu satisfaisant. Par ailleurs, dans la forme CO-inhibée de DdH, la distance O-AC est d'environ 2.5 Å, observation supplémentaire en défaveur d'un carbone comme atome central.

Par ailleurs, une amine secondaire serait idéalement placée pour capter les protons issus de la rupture de l'hydrogène au niveau du Fe_D. Un relais de proton serait possible à partir de cette amine, par diverses protonations et transferts de protons, depuis la cystéine 178 jusqu'à l'évacuation des protons à l'extérieur de l'enzyme,⁵³ acheminement de protons qui ferait intervenir par ailleurs d'autres acides aminés et molécules d'eau.

Enfin, Lubitz *et al.* ont récemment prouvé sans ambiguïté la présence de cet azote par RPE avec une étude du quadrupole nucléaire ¹⁴N et des interactions hyperfines de l'état oxydé actif du cluster H.⁵⁴

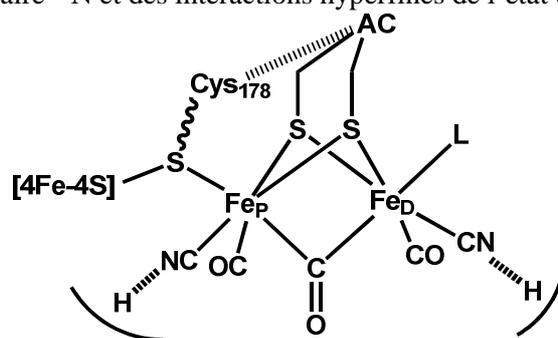


Fig 10. Cluster H ou site actif des hydrogénases [FeFe]

c) Les hydrogénases [NiFe]

La première hydrogénase [NiFe] a été cristallisée pour la première fois en 1987 à partir de *Desulfovibrio vulgaris Miyazaki F.* par Higuchi *et al.*⁵⁵ Des cristaux de meilleure qualité ont permis d'obtenir la première structure d'hydrogénase [NiFe], issue de *D. Gigas*.⁵⁶ Depuis, de nombreuses hydrogénases [NiFe], qui sont les plus répandues des hydrogénases, ont été caractérisées à partir d'organismes comme *Desulfovibrio vulgaris Miyazaki F.*,⁵⁷ *D. fructosovorans*⁵⁸ et *D. desulfuricans*.⁵⁹

⁵² Y. Nicolet, A. L. De Lacey, X. de Verne, M. V. Fernandez, E. C. Hatchikian, J. C. Fontecilla-Camps, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 58, 123, 1596.

⁵³ C. J. Curtis, A. Medaner, R. Clancanelli, W. W. Ellis, B.C. Noll, M. Rakowski Dubois, D. L. Dubois, *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 216-227

⁵⁴ A. Silakov, B. Wenk, E. Reijerse, W. Lubitz, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2009**, 11, 6592-6599

⁵⁵ Higuchi Y., *J. Biol. Chem.*, **1987**, 262, 6, 2823-2825.

⁵⁶ A. Volbeda, M. H. Charon, C. Piras, E. C. Hatchikian, M. Frey, J. C. Fontecilla-Camps, *Nature*, **1995**, 373, 580-587

⁵⁷ H. Ogata, Y. Mizoguchi, N. Mizuno, K. Miki, S. Adachi, N. Yasuoka, T. Yagi, O. Yamauchi, S. Hirota, Y. Higuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 11628-11635

⁵⁸ Y. Montet, P. Amara, A. Volbeda, X. Vernède, E. C. Hatchikian, M. Field, J. C. Fontecilla-Camps, *Nat. Struct. Biol.*, **1997**, 4, 523-526

Toutes sont composées de deux sous-domaines, un large et un petit, de proportions similaires ; par exemple, l'hydrogénase [NiFe] de *D. gigas* est une protéine périplasmique hétérodimérique, composée de deux sous-unités d'environ 60 et 28 kDa.

Elle possède trois clusters [FeS]: un cluster [3Fe4S]_{1+/0} médial et deux clusters [4Fe4S]_{2+/1+}, un proximal (situé à 13 Å du site actif) et un distal, situé presque à la surface de la protéine. Ils sont répartis de façon quasi-linéaire dans la petite sous-unité sur une longueur de 12 Å, adéquate à un transfert d'électrons.⁶⁰

Ces clusters forment, comme dans le cas des hydrogénases [FeFe] décrites précédemment, un « chemin » pour les électrons. La localisation du cluster médial [3Fe4S] est étonnante car son potentiel est bien plus positif (d'environ 400 mV)⁶¹ que celui de l'oxydation de l'hydrogène, ce qui fait qu'il se trouve obligatoirement dans sa forme réduite pendant le cycle catalytique de l'enzyme ; en effet, un transfert d'électron direct entre les deux clusters proximaux et distaux, avec plus de 20 Å de distance, paraît peu probable. Même si le cluster [3Fe4S] sous forme réduite pourrait donner lieu à un transfert rapide des électrons, il apparaît qu'une réduction, soit du cluster proximal soit du cluster distal, permettrait un transfert d'électrons encore plus efficace.

Il est à noter que l'organisation reste très semblable pour les autres hydrogénases, avec toutefois quelques légères modifications; par exemple, chez l'hydrogénase [NiFe] de *D. desulfuricans*, le cluster proximal [4Fe4S] a été modifié en un cluster [4Fe3S3O] original, où un des sulfures a été remplacé par trois atomes d'oxygène.

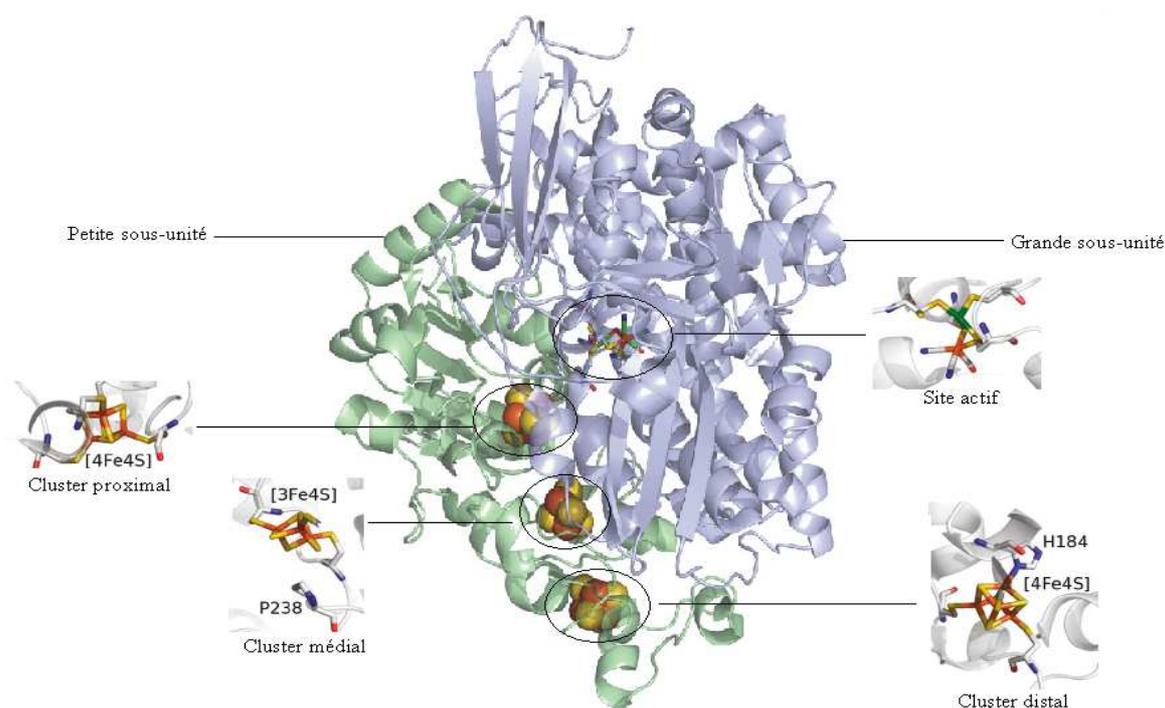


Fig 11. Structure générale d'une hydrogénase de *D. fructusovorans*. Adapté de Bertrand *et al.*⁶³ et de Nicolet *et al.*⁵²

Bien que de petites différences existent au niveau du site actif, il en ressort néanmoins des caractéristiques communes : celui-ci est situé au sein de la grande sous-unité et constitué d'un centre bimétallique Ni-Fe avec deux ligands CN⁻, liés par des liaisons hydrogène aux chaînes latérales de

⁵⁹ M. P. Matias, C. M. Soares, L. M. Saraiva, R. Coelho, J. Morais, J. L. Gall, M. A. Carrondo, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2001**, 6, 63–81

⁶⁰ C. C. Page, C. C. Moser, P. L. Dutton, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2003**, 7, 551

⁶¹ S. Dementin, B. Burlat, V. Fourmond, F. Leroux, P.-P. Liebgott, A. A. Hamdan, C. Léger, M. Rousset, B. Guigliarelli, P. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 26, 10211-21

résidus de la cavité, un ligand CO localisé dans une poche hydrophobe, coordonnés au Fe, ainsi que deux thiolates pontants entre les deux atomes de Ni et Fe et deux ligands thiolates terminaux coordonnés au nickel. Ces ligands CO et CN sont très originaux pour des systèmes biologiques car ils sont toxiques pour la cellule. Le nickel du site actif a une géométrie de type tétraédrique légèrement distordue et pour compléter la sphère de coordination du fer, un autre ligand peut s'ajouter.

Dans les bactéries, la synthèse du site actif Ni-Fe est un processus complexe qui implique au moins sept enzymes de maturation différentes, en plus du phosphate carbamoyl, du GTP et de l'ATP.

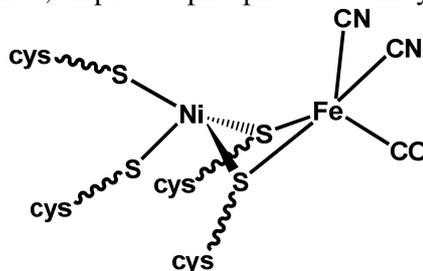


Fig 12. Site actif des Hydrogénases [NiFe] de *Desulfibrio*

La forme oxydée (et inactive) contient un ligand X supplémentaire (OH, O₂, OOH ou H₂O, voire SH ou S₂ comme le suggèrent d'autres études)⁶² par rapport à la forme active qui possède à la place un hydru pontant ou une liaison métal-métal.⁶³ Pour la forme oxydée, la distance Ni-Fe est de 2.8-2.9 Å, ce qui indique l'absence de liaison Ni-Fe, alors que dans la forme réduite, cette distance est de 2.5-2.6 Å et laisse un doute quant à l'existence ou non d'une telle liaison.

D'autres formes inactives d'hydrogénases existent, comme celles inhibées par le CO, avec ce ligand coordonné au site actif, sur le nickel.⁶⁴

Ces formes sont schématisées un peu plus loin (*cf.* fig. 15) dans la partie 3 « états rédox et mécanismes d'activation/inactivation chez les hydrogénases [NiFe] ».

Enfin, un canal hydrophobe permet la circulation d'hydrogène de l'extérieur jusqu'au site actif et plus précisément près d'un site terminal vacant du nickel.^{65,66} Les hydrogénases classiques, comme celle de *D. Gigas*, possèdent en outre une histidine à proximité d'une des cystéines, pontante entre le Fe et le Ni, favorisant une liaison hydrogène, ainsi qu'un supposé ion Mg dans la large sous-unité.⁶⁷

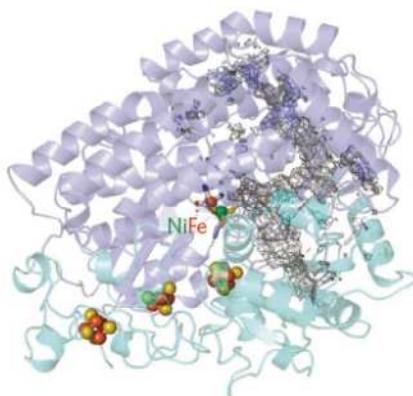


Fig 13. Canal à gaz hydrophobe (gris) chez une hydrogénase [NiFe] de *D. fructusovorans*⁶⁸

⁶² K. A. Vincent, N. A. Belsey, W. Lubitz, F. A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7448–7449.

⁶³ Y. Ohki, K. Tatsumi, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, *31*, 973–985

⁶⁴ M.-E. Pandelia, H. Ogata, L. J. Currell, M. Flores, W. Lubitz, *Biochim. Biophys. Acta*, **2010**, *1797*, 304–313.

⁶⁵ F. Leroux, S. Dementin, B. Burlat, L. Cournac, A. Volbeda, S. Champ, L. Martin, B. Guigliarelli, P. Bertrand, J. Fontecilla-Camps, M. Rousset, C. Léger, *P.N.A.S.*, **2008**, *105*, 32, 11188–11193

⁶⁶ H. Ogata, W. Lubitz, Y. Higuchi, *Dalton Trans.*, **2009**, *37*, 7577–7587

⁶⁷ Y. Higuchi, T. Yagi, N. Yasuoka, *Structure*, **1997**, *5*, 12, 1671–1680

⁶⁸ P.-P. Liebgott, F. Leroux, B. Burlat, S. Dementin, C. Baffert, T. Lautier, V. Fourmond, P. Ceccaldi, C. Cavazza, I. Meynial-Salles, P. Soucaille, J. C. Fontecilla-Camps, B. Guigliarelli, P. Bertrand, M. Rousset, C. Léger, *Nat. Chem. Biol.*, **2010**, *6*, 63–70

Il existe une autre variété d'hydrogénases [NiFe], les hydrogénases [NiFeSe]. Une hydrogénase [NiFeSe], périplasmique, a été obtenue et cristallisée pour la première fois en 1999 à partir de *Desulfomicrobium baculatum*, avec une résolution de 2.15 Å.⁶⁹ Ces enzymes sont généralement hétérodimériques, avec une petite et une grande sous unité de respectivement 26 kDa et 49 kDa.⁷⁰ Elles contiennent trois clusters fer-soufre [4Fe-4S] localisés dans la petite sous-unité, un des clusters Fe-S remplaçant le cluster [3Fe-4S] présent dans les hydrogénases [NiFe]. L'ion Mg suspecté chez les hydrogénases [NiFe] est remplacé par un ion Fe. Leur site actif contenu dans la large sous-unité est bimétallique Ni-Fe, et un des ligands est une peu commune sélénocystéine.

Selon l'organisme hôte, les hydrogénases [NiFeSe] prennent différentes formes ; par exemple, dans l'enzyme isolée à partir de *D. gigas*, une proline remplace le site vacant du fer du cluster [3Fe4S], alors qu'à partir de *D. baculatum* celle-ci est remplacée par une cystéine, ce résidu étant le quatrième ligand du cluster [4Fe4S] médial.

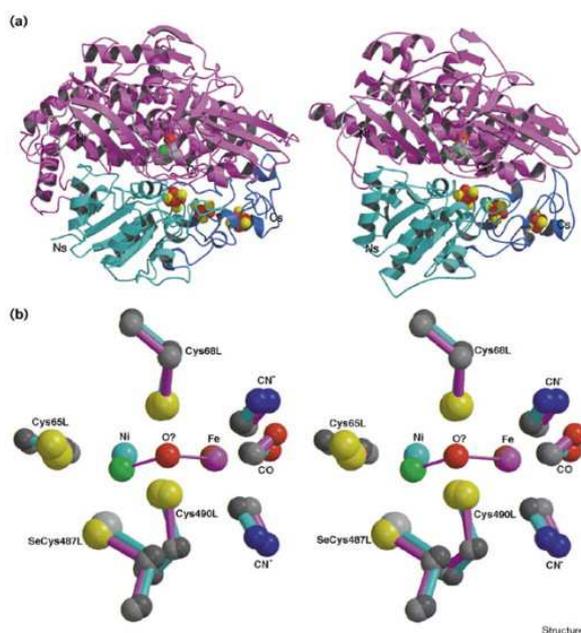


Fig 14. Hydrogénases [NiFeSe] de *D. gigas* (gauche) and *D. baculatum* (droite)

Le rôle de ce ligand sélénium coordonné au nickel du site actif reste à éclaircir, mais il a déjà été démontré pour les subtilisines que le simple fait de remplacer un ligand sérine du site actif par un ligand sélénocystéine modifie la fonction de l'enzyme, qui, d'une protéase, devient une acyl transférase. Une des propriétés du sélénium est d'être plus acide qu'un thiol ; le pKa d'une sélénocystéine se situe aux alentours de 5.2, tandis qu'il est d'environ 8 pour une cystéine. De plus, à un pH physiologique, la fonction séléniol est presque entièrement ionisée tandis que la fonction thiol est encore majoritairement sous forme protonée.⁷¹ Ceci implique qu'une sélénocystéine pourrait plus facilement céder un proton à un accepteur proche. De plus, dans la réaction d'échange proton/deutérium, qui sert de test pour conclure à une activité de type hydrogénase, le rapport H₂/HD est largement supérieur à 1. Le double échange est donc favorisé, ce qui amène à penser que le sélénium présent dans la sphère de coordination du nickel pourrait favoriser des hydrures de nickel plus labiles.⁷²

⁶⁹ E. Garcin, X. Vernede, E.C. Hatchikian, A. Volbeda, M. Frey, J.C. Fontecilla-Camps, *Structure*, **1999**, 7, 5, 557-566.

⁷⁰ M. Teixeira, G. Fauque, I. Moura, P.A. Lespinat, Y. Berlier, B. Prickril, H.D. Jr. Peck, A.V. Xavier, J. Le Gall, J. Moura, *Eur. J. Biochem*, **1987**, 167, 47-58.

⁷¹ M.J. Axley, A. Böck, T.C. Stadtman, *P.N.A.S*, **1991**, 88, 8450-8454.

⁷² G.C. Marganian, P. Mascharak, *Comments in Inorg. Chem.*, **1995**, 18, 1-25.

3) Etats rédox et mécanismes d'activation/inactivation chez les hydrogénases [NiFe]

A l'aide de nombreuses études spectroscopiques d'hydrogénases [NiFe] purifiées, il a été retrouvée une grande variété d'états, selon qu'ils sont actifs ou inactifs, silencieux (diamagnétique) ou non (paramagnétique) en RPE.

Après addition d' H_2 à température ambiante et sous condition anaérobie, l'état inactif Ni-B paramagnétique est converti, *via* des espèces intermédiaires silencieuses en RPE collectivement nommées Ni-SI (SI = silent, soit r = reduced soit a = active) en un mélange de deux espèces actives : Ni-C, paramagnétique, et Ni-R (R = reduced), état stable diamagnétique et totalement réduit.

En utilisant des conditions similaires, l'état Ni-A est converti en quelques minutes en une espèce silencieuse en RPE et inactive appelée Ni-SU (S = silent, U = unready), une forme active se formant après quelques heures sous H_2 .⁷³

Par ailleurs, concernant la coordination du nickel, des mesures d'EXAFS et de DRX ont permis d'établir que le nickel est pentacoordiné dans la plupart des états (Ni-A, Ni-B, Ni-C, Ni-R, Ni-SU), tétracoordiné dans les états Ni-L et Ni-SIa et hexacoordiné dans les états Ni-R' et Ni-R".⁷⁴ Ce nickel est au degré d'oxydation +3 dans la plupart des états paramagnétiques, alors qu'il est au degré d'oxydation +2 dans les états diamagnétiques et au degré d'oxydation +1 dans les états peu communs Ni-L et Ni-CO.

Dans les espèces paramagnétiques, la densité de spin est principalement localisée sur l'atome de nickel et les ligands sulfures, ce qui confirme la nature diamagnétique de l'atome de Fe du site actif. Il reste donc au degré d'oxydation +2 quelque soit l'état de l'enzyme, ce qui est certainement dû à la présence de ligands π -accepteurs σ -donneurs. Les différentes espèces intermédiaires⁵² et les potentiels d'équilibres⁷⁵ sont schématisés ci-dessous (*cf.* fig.15).

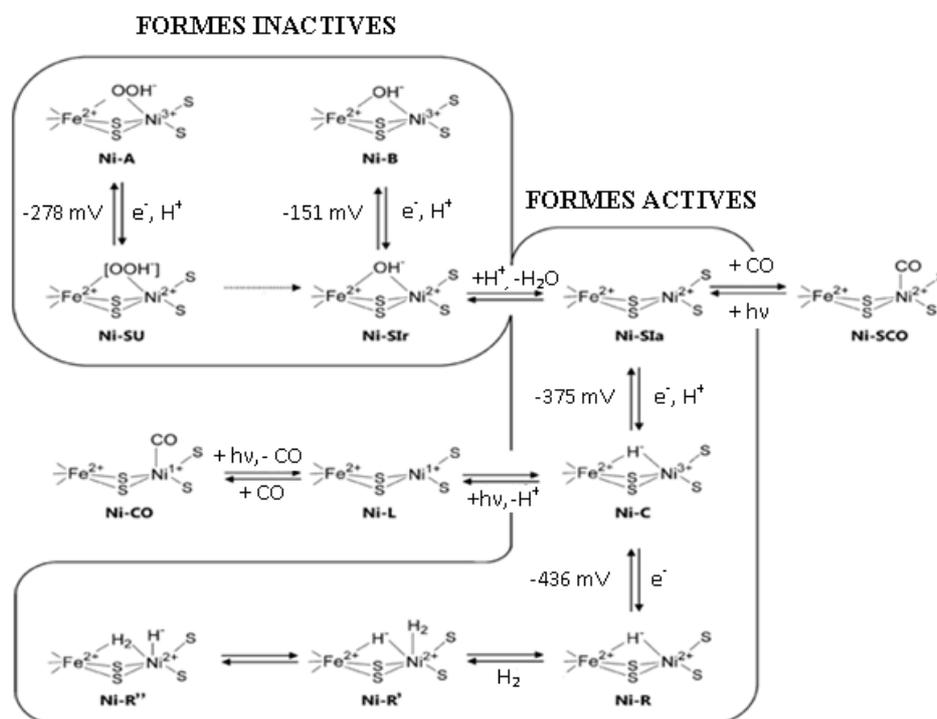


Fig 15. Etats rédox des hydrogénases [NiFe]

⁷³ A. Volbeda, L. Martin, C. Cavazza, M. Matho, B. W. Faber, W. Roseboom, S. P. J. Albracht, E. Garcin, M. Rousset, J. C. Fontecilla-Camps, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2005**, *10*, 239–249

⁷⁴ L. De Gioia, P. Fantucci, B. Guigliarelli, P. Bertrand, *Inorg. Chem.*, **1999**, *38*, 2658-2662.

⁷⁵ M.E. Pandelia, H. Ogata, W. Lubitz, *ChemPhysChem*, **2010**, *11*, 1127 – 1140

Si les différents états actifs des hydrogénases [Ni-Fe] sont clairement établis au sein de la communauté scientifique, la recherche de détails supplémentaires concernant le cycle catalytique d'activation des hydrogénases à proprement parlé fait débat. En effet, à partir des différentes informations structurales et spectroscopiques citées plus haut, plusieurs mécanismes d'activation de l'hydrogène par l'enzyme sont postulés. Plusieurs détails restent à éclaircir:⁷⁵

- Les intermédiaires impliqués dans le site catalytique, et notamment l'intervention ou non de l'état Ni-SIa.
- La fonction du fer dans la polarisation et la rupture de l'hydrogène
- La base qui intervient dans le cycle catalytique : cystéine terminale?⁷⁶ molécule d'eau?⁷⁷ autre site?
- Le rôle de l'état de haut spin Ni²⁺

Il est à noter que la réduction des protons en hydrogène se ferait selon un mécanisme identique, avec les mêmes intermédiaires, mais dans le sens inverse.

Il est aujourd'hui généralement admis que la fixation de l'hydrogène se fait sur l'atome de nickel du site actif, car il se situe à la fin du canal hydrophobe (distance d'environ 4,5 Å pour une hydrogénase [NiFe] de *D. Gigas*) et qu'il contient un site de coordination axial libre.⁷⁸ Par ailleurs, le CO, une molécule inhibitrice des hydrogénases proche de l'hydrogène, se fixe sur le nickel de façon terminale,⁵⁷ laissant supposer un mode de fixation identique pour l'hydrogène.

Dans le cas de cette enzyme, la cystéine 530 (parfois remplacée par une sélénocystéine) est la plus proche de ce tunnel et jouerait le rôle de base dans la rupture hétérolytique de l'hydrogène.

Il est alors possible de retenir deux mécanismes, ayant en commun une activation de l'hydrogène par le nickel, mais avec une différence principale, l'intervention de l'état Ni-Sia comme envisagé par Lubitz⁷⁹ ou l'intervention d'un autre état, NiR, comme décrit par Volbeda.⁸⁰

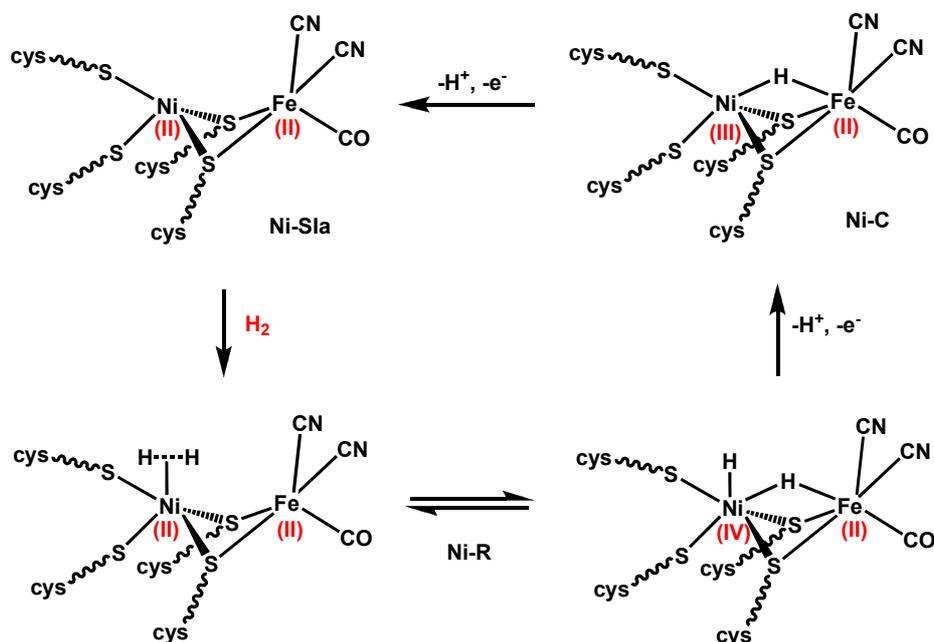


Fig 16. Voie a. Mécanisme pour l'oxydation de l'hydrogène par l'hydrogénase NiFe avec intervention de l'état Ni-SIa. Adapté de Lubitz *et al.*⁷⁹

⁷⁶ E. M. Siegbahn, *Adv. Inorg. Chem.*, **2004**, 56, 101-125

⁷⁷ M. Stein, W. Lubitz, *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 862-877.

⁷⁸ Y. Montet, E. Garcin, A. Volbeda, C. Hatchikians, M. Frey, J.C. Fontecilla-Camps, *Pure & Appl. Chem.*, **1998**, 70, 1, 25-31

⁷⁹ M. Stein, W. Lubitz, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2002**, 6, 243-249

⁸⁰ A. Volbeda, J. C. Fontecilla-Camps, *Top. Organomet. Chem.*, **2006**, 17, 57-82

Pour cette voie, le mécanisme catalytique fait intervenir une activation de l'hydrogène par du Ni(II), à partir de l'état silencieux Ni-S1a. L'état Ni-R peut être en équilibre avec une autre forme qui contient un Ni(IV) et un pont hydrure entre les deux métaux.

Une oxydation à un électron de cet état, faisant intervenir une protonation sur une cystéine voisine (ou molécule d'eau), pas représentée sur ce schéma, conduit à la rupture hétérolytique de la liaison hydrogène. L'état Ni-C obtenu, avec un pont hydrure entre le Ni(III) et le Fe(II), connaît une autre oxydation à un électron, conduisant à la libération d'un hydrure sous forme d'un proton et à la réduction du Ni(III) en Ni(II). L'enzyme retrouve alors son état initial Ni-S1a.

Le mécanisme b décrit par Volbeda *et al.* (cf. fig. 17) fait intervenir un état Ni-C de l'enzyme, contenant déjà un pont hydrure pontant et un Ni(III) qui va coordiner une molécule d'hydrogène.

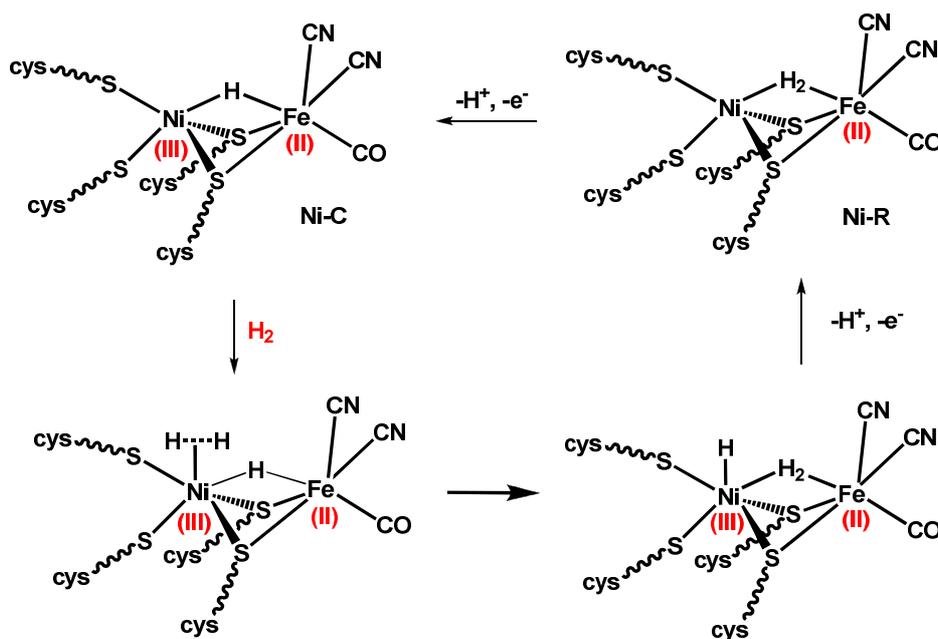


Fig 17. Voie b. Mécanisme pour l'oxydation de l'hydrogène par l'hydrogénase NiFe avec intervention de l'état Ni-C. Adapté de Fontecilla-Camps *et al.*⁸⁰

4) Les hydrogénases [NiFe] et l'oxygène

Bien que les hydrogénases [NiFe] soient plus robustes que les hydrogénases [FeFe] vis-à-vis de l'O₂, elles opèrent sous conditions anaérobies et sont soumises à une désactivation par l'oxygène.⁸¹ Cependant, là où les hydrogénases [FeFe] sont en général dégradées de façon irréversible suite à une exposition à l'oxygène, les hydrogénases [NiFe] ainsi inactivées peuvent être réactivées. Par exemple, une hydrogénase d'*Allochromatium vinosum* (Av) est totalement inactive sous atmosphère d'H₂ contenant 0,5 % d'O₂ mais est très rapidement réactivée par réduction en conditions anaérobies.^{82,83}

L'inhibition des hydrogénases par l'oxygène conduit à deux formes distinctes inactives, l'état « unready » Ni-A qui consiste en une espèce très longue à réactiver, entre quelques minutes et plusieurs heures, et l'état « ready Ni-B » rapidement réactivable, en quelques secondes (cf. fig. 15).

⁸¹ M. Ludwig, J.A. Cracknell, K.A. Vincent, F.A. Armstrong, O. Lenz, *J. Biol Chem*, **2009**, 284, 1, 465-477

⁸² K.A. Vincent, A. Parkin, O. Lenz, S.P.J. Albracht, J.C. Fontecilla-Camps, R. Cammack, B. Friedrich, F.A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 51, 18179-18189,

⁸³ J.A. Cracknell, K.A. Vincent, M. Ludwig, O. Lenz, B. Friedrich, F.A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 424-425

Plus précisément, l'état « unready » Ni-A est formé préférentiellement quand l'oxygène réagit avec l'hydrogénase à des potentiels élevés, ce qui favoriserait une réduction partielle de l'oxygène, et la coordination d'un ligand pontant entre les deux métaux, de type « oxygéné » (oxo, hydroxo, μ -hydroxoperoxyde...). Plusieurs hypothèses, basées sur des études cristallographiques et spectroscopiques (RPE), existent :

- une réduction partielle de l'oxygène pourrait conduire à un peroxyde ou superoxyde qui se coordinerait au site actif
- le peroxyde ou superoxyde oxyderait un ligand cystéine du site actif en sulfoxyde ou sulfonate, tandis que l'hydroxyde résultant se coordinerait au site actif de manière pontante entre les deux métaux

L'état « ready » Ni-B est lui présent quand l'oxygène réagit avec l'hydrogénase à des potentiels rédox plus faibles, ce qui favoriserait une réduction totale de l'oxygène en eau.⁸⁴ Une espèce H_2O ou OH^- serait ainsi disponible pour se coordiner au site actif de l'hydrogénase [NiFe] pendant la formation de l'intermédiaire Ni-B.

Selon leur environnement, les microorganismes peuvent avoir des hydrogénases avec différents niveaux de résistance à l'oxygène.

Plusieurs catégories d'hydrogénases [NiFe] tolérantes à l'oxygène, c'est-à-dire qui sont capables de montrer une activité catalytique d'oxydation de l'hydrogène,⁸⁵ ont été reportées : les hydrogénases liées à la membrane (MBH, membrane Bound Hydrogenase) et les hydrogénases solubles (SH) de la bactérie Knallgas (oxydatrice d'hydrogène) *Ralstonia eutropha*,⁸⁶ les hydrogénases d'*Aquifex aeolicus*⁸⁷ et une hydrogénase de *Rubrivivax gelatinosus*.⁸⁸

En particulier, les MBH de *R. eutropha* H16 (Re H16) et de *R. metallidurans* (Rm CH34) réagissent rapidement et réversiblement avec l'oxygène, une activité d'oxydation étant toujours présente même dans l'air.^{82,83} Par exemple, l'hydrogénase Rm CH34 garde 70 % de son activité initiale sous une atmosphère d' H_2 contenant 0.5 % d' O_2 .⁸⁹

Un autre groupe d'hydrogénases encore plus tolérantes sont totalement actives en présence d'oxygène, comprend les « regulatory hydrogenase » (RH), comme par exemple celle de *Ralstonia eutrophia* (Re MBH)⁹⁰ et les protéines HupUV (Hup « Hydrogen Uptake Protein », un type d'hydrogénase [NiFe]) de *Rhodobacter capsulatus*^{91,92} et de *Bradyrhizobium japonicum*.⁹³

Ces hydrogénases sont toujours « en alerte », prête à réagir avec l'hydrogène, ce qui a été prouvé par l'absence d'une phase d'initiation dans la rupture de l'hydrogène. Plusieurs raisons peuvent expliquer la tolérance de ces enzymes à l'oxygène :

- Un accès restreint de l'oxygène au site actif
- La présence d'un nickel coordonné à une sélélocystéine et non pas une cystéine comme pour certains types d'hydrogénases
- La conversion après exposition à l'oxygène à un état Ni-B uniquement (pas d'état Ni-A), ce qui est le cas pour les hydrogénases de type RH

⁸⁴ S. E. Lamle, S. P.J. Albracht, F. A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 14899-14909

⁸⁵ K.A. Vincent, A. Parkin, F.A. Armstrong, *Chem. Rev.*, **2007**, 4366-4413

⁸⁶ T. Burgdorf, O. Lenz, T. Buhrke, E. van der Linden, A.K. Jones, S.P.J. Albracht, B. Friedrich, *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.*, **2005**, *10*, 181-196.

⁸⁷ M. Guiral, C. Aubert, M. T. Giudici-Orticoni, *Biochem. Soc. Trans.*, **2005**, *33*, 22-24

⁸⁸ P.C. Maness, P.F. Weaver, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2001**, *57*, 751-756

⁸⁹ K.A. Vincent, J.A. Cracknell, O. Lenz, I. Zebger, B. Friedrich, F.A. Armstrong, *P.N.A.S.*, **2005**, *102*, 16951

⁹⁰ M. Bernhard, T. Buhrke, B. Bleijlevens, A.L. De Lacey, V.M. Fernandez, S. P. Albracht, B. Friedrich, *J Biol. Chem.*, **2001**, *276*, 15592- 15597.

⁹¹ S. Elsen, A. Colbeau, J. Chabert, P.M. Vignais, *J. Bacteriol.*, **1996**, *178*, 5174-5181

⁹² S. Elsen, O. Duché, A. Colbeau, *J. Bacteriol.*, **2003**, *185*, *24*, 7111-7119

⁹³ L.K. Black, C. Fu, R.J. Maier, *J. Bacteriol.*, **1994**, *176*, 7102-7106

Une hydrogénase tolérante de *R. eutrophia* présente quant à elle un cluster [4Fe-3S] très original, coordonné par 6 cystéines. Il aurait un rôle de modulateur électronique en adoptant trois états rédox différents (3+, 2+, 1+)^{94,95} à pH physiologique et selon la nature du gaz approchant le site actif, agissant tantôt comme accepteur d'électron pour l'oxydation de l'hydrogène, tantôt comme donneur d'électrons lors de l'attaque d'O₂ au site actif.

En effet, comme l'O₂ est coordonné au site actif dans la forme oxydée, ces électrons ne peuvent pas provenir d'une oxydation de l'H₂, mais d'un flot retour d'électrons.⁸¹

Une hydrogénase semblable, isolée d'*Aquifex aeolicus*,⁹⁶ tolérante à l'O₂, possède également un cluster proximal original, [4Fe4S] comme dans les hydrogénases sensibles, mais pouvant également changer de degré d'oxydation :

- Une première forme rédox (2+/1+) sert le transfert d'électrons, avec un potentiel de réduction bien plus positif que pour les hydrogénases sensibles, ce qui fait que les clusters [FeS] deviennent faiblement donneurs d'électrons vis-à-vis des espèces oxydantes (comme l'O₂), rendant l'enzyme partiellement tolérante à l'O₂.
- Une deuxième forme (3+/2+) qui semble associer avec un potentiel rédox tourné vers le stress oxydatif plutôt que vers la fonction catalytique de l'enzyme.

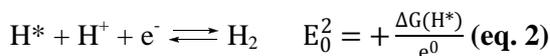
Par ailleurs, ces hydrogénases possèderaient également un réseau étendu de cavités d'eau, qui formeraient un tunnel pour l'évacuation de l'eau formée au site actif par réduction totale à quatre électrons de l'O₂ en eau.

5) Exploitation des propriétés catalytiques et utilisation des hydrogénases

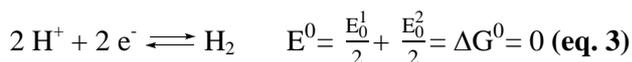
a) Les propriétés catalytiques des hydrogénases

L'activation de l'hydrogène par catalyse avec des métaux implique une rupture de la liaison de la molécule d'hydrogène et la formation d'une liaison métal-hydrogène. Les catalyseurs à base de platine, les plus répandus dans les biopiles, fonctionnent en général en milieu gazeux et à des températures aux alentours de 100°C. Les hydrogénases, elles, fonctionnent à température ambiante et en milieu aqueux, qui est lui limité par la solubilité de l'hydrogène (environ 1 mM).⁸⁵

Quant à la réduction des protons en hydrogène, le mécanisme se fait en deux étapes :



Le bilan global de cette réaction est :



⁹⁴ T. Goris, A.F. Wait, M. Saggiu, J. Fritsch, N. Heidary, M. Stein, I. Zebger, F. Lenzian, F.A. Armstrong, B. Friedrich, O. Lenz, *Nat Chem Biol.*, **2011**, 7, 9, 310-318

⁹⁵ J. Fritsch, P. Scheerer, S. Frielingsdorf, S. Kroschinsky, B. Friedrich, O. Lenz, C. M. T. Spahn, *Nature*, **2011**, 479, 249-252

⁹⁶ M.-E. Pandelia, W. Nitschke, P. Infossi, M.-T. Giudici-Ortoni, E. Bill, W. Lubitz, *PNAS*, **2011**, 108, 15, 6097-6102

Une première réduction à un électron d'un proton donne une espèce fortement réactive H^* (* représente un site de la surface capable de fixer l'hydrogène),⁹⁵ qui réagit avec un proton et un électron pour donner de l'hydrogène. Plus le ΔG de chaque réaction est proche de 0, plus la réaction est favorable. En effet, un ΔG trop grand empêcherait la réaction d'avoir lieu, alors qu'un ΔG trop faible conduirait à une espèce extrêmement stable, difficile à transformer en hydrogène.

Pour qu'une réaction chimique se fasse à température ambiante, aucune des étapes réactionnelles ne doit donc avoir une grande variation de l'énergie libre.

Un calcul de l'énergie libre de la liaison de l'hydrogène au catalyseur permet de comparer l'efficacité de différents métaux en tant que catalyseurs. Il exclut d'emblée des métaux qui forment des liaisons fortes avec l'hydrogène (comme le nickel et le molybdène, cf. fig 18. ci-dessous), ne sont donc pas de bons catalyseurs car le départ de l'hydrogène au cours du cycle catalytique serait trop lent. D'autres métaux qui ne lient pas l'hydrogène, comme l'or, sont aussi exclus car l'étape de transfert proton/électron serait trop difficile d'un point de vue thermodynamique.

Aux vues de ces constatations, les hydrogénases qui nous intéressent sont de très bons catalyseurs car leur énergie libre est proche de 0⁹⁷ et ont des propriétés voisines de celles du platine.

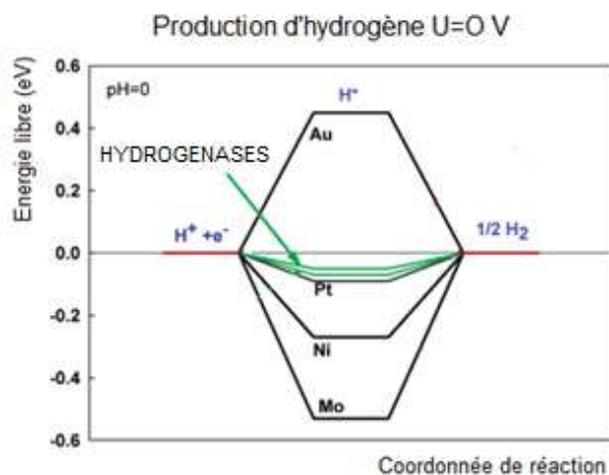


Fig 18. Diagramme de l'énergie libre calculée pour la production d'hydrogène à un potentiel $U=0$ relatif à l'électrode SHE à $pH=0$. Extrait de Nørskov *et al.*⁹⁵

L'activité catalytique de nombreux métaux de transition est aussi souvent représentée selon un diagramme de Volcano, qui représente la densité de courant (en équivalent log.) pour l'interconversion H_2/H^+ en fonction de l'énergie de la liaison métal-hydrogène⁹⁸ (cf. fig. 19) ou en fonction, de l'enthalpie libre de réaction $\Delta G(H^*)$.¹⁷ Pour pouvoir comparer platine et hydrogénase, il faut prendre en compte la taille d'une molécule d'hydrogénase qui est bien plus grande que celle d'un atome de platine, ce qui fait qu'il n'est pas satisfaisant d'exprimer une activité par électrode. Il est alors bien plus juste de raisonner en activité par site actif.

Par exemple, le platine a des densités de courant de l'ordre de 1 à 10 $A.cm^{-2}$ à une surtension de 0,4 V, alors qu'une électrode en PGE (« Pyrolytic Graphite Electrode ») greffée avec une hydrogénase [NiFe]-MBH (« Membrane Bound Hydrogenase ») d'*A. vinosum* a des densités de courant de l'ordre de 3 à 4 $mA.cm^{-2}$ à des surtensions de 0,4-0,6 V, ce qui ramené à la surface de couverture des hydrogénases (environ $10^{-12} mol.cm^{-2}$) donne une activité par site actif d'hydrogénase similaire à celle d'un site actif Pt-Pt.⁸⁵

⁹⁷ B. Hinnemann, P. G. Moses, J. Bonde, K. P. Jørgensen, J. H. Nielsen, S. Horch, I. Chorkendorff, J. K. Nørskov, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 5308-5309

⁹⁸ S. Trasatti, *Electrochim. Acta*, **1994**, *39*, 1739.

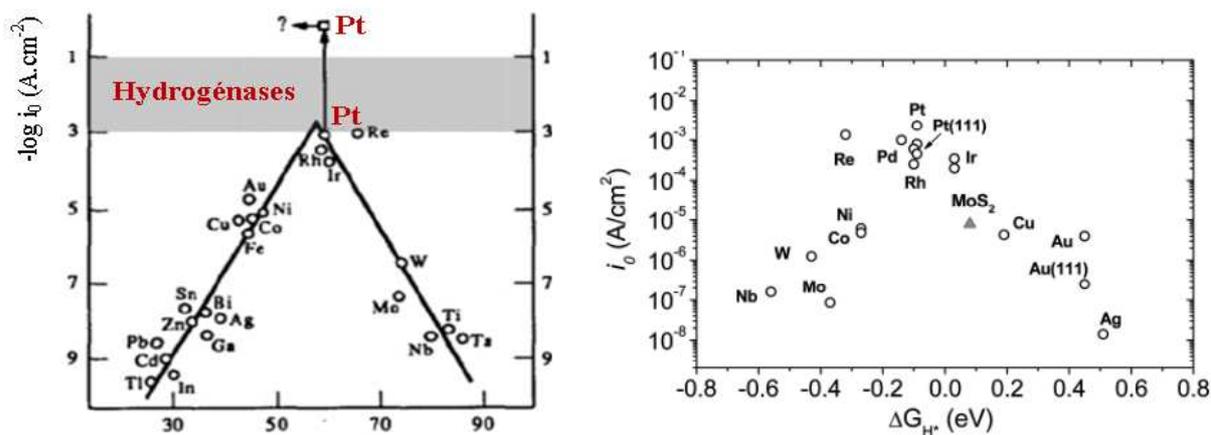


Fig 19. Diagrammes de Volcano pour des métaux de transition et les hydrogénases. Extrait de Trasatti *et al.*⁹⁶

Des travaux comparant l'activité des hydrogénases [NiFe] en oxydation de l'hydrogène avec celle du platine, à des conditions normales de pression et de température, ont été menés en 2002 par le groupe d'Armstrong.²³ Les résultats en oxydation de l'hydrogène pour une PGE-électrode, recouverte d'un film d'hydrogénase [NiFe]-MBH d'A. *Vinosum*, ont été comparés avec ceux obtenus pour des électrodes de PGE identiques ou d'or, recouverte de platine (avec H₂PtCl₆ comme précurseur). Les densités de courant obtenues pour ces trois électrodes sont du même ordre de grandeur, étant toute limitées par la diffusion de l'hydrogène jusqu'à l'électrode. La seule différence est que l'électrode recouverte d'hydrogénase nécessite une surtension plus élevée que celle de platine afin d'atteindre ce courant limite maximal.

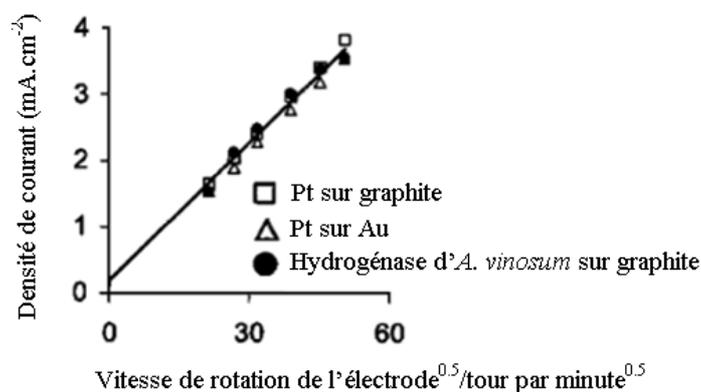


Fig 20. Diagramme de Levich représentant les densités de courants d'électrodes recouvertes d'hydrogénases et de platine à +0.242 V vs. SHE, pH=7, 1 atm. d'H₂

b) Utilisation des hydrogénases en tant que catalyseurs

Les piles à hydrogène sont des piles à combustible extrêmement propres car elles permettent de produire de l'électricité grâce à l'oxydation sur une électrode d'un combustible réducteur, couplée à la réduction sur l'autre électrode d'un oxydant, le tout ne générant que de l'eau.

Ces piles sont constituées de deux électrodes:

- D'une anode alimentée en dihydrogène (soit comprimé ou liquéfié dans des bouteilles, soit récupéré par transformation de méthane ou de méthanol)
- D'une cathode chargée en oxygène, soit pur, soit fourni directement par l'air

A l'anode, l'hydrogène est oxydé grâce à la présence d'un catalyseur, généralement du platine. Il est souvent contenu dans des membranes en polymères, par exemple du Nafion de Dupont de Nemours

pour les PEMFC « Proton Exchange Membrane Fuel Cell », qui prennent la forme d'une fine membrane d'électrolyte rendu conductrice et séparant les deux électrodes.

Cette oxydation génère des protons, qui vont diffuser dans l'électrolyte, et des électrons, dont le passage est bloqué par l'électrolyte. Ils vont alors être obligés d'emprunter un circuit externe et générer ainsi un courant électrique

A la cathode, les électrons, les protons et l'oxygène se combinent pour former de l'eau, généralement évacuée sous forme de chaleur avec l'oxygène résiduel. Une pile à combustible de ce type fonctionne avec une tension électrique d'environ 0.7 à 0.8 V.

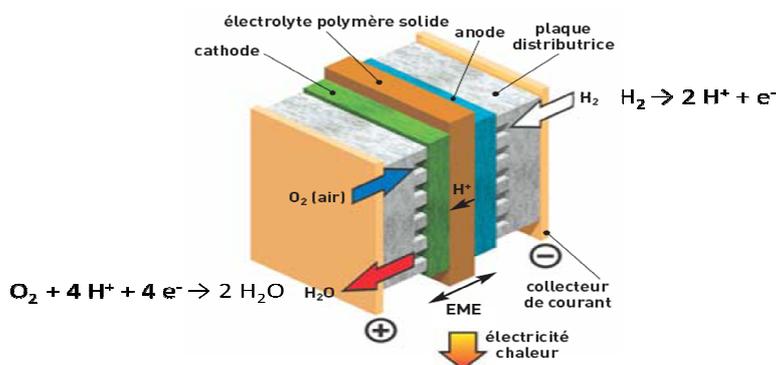


Fig 21. Schéma de fonctionnement général d'une pile à combustible à hydrogène. Adapté de CLEFS CEA⁴

L'idée serait alors d'utiliser les hydrogénases, pouvant catalyser à la fois l'oxydation de l'hydrogène et la réduction de protons en hydrogène. Les protons peuvent par exemple être fournis par des solutions acides, tandis que les électrons peuvent provenir d'un courant électrique où à terme de l'exploitation de l'énergie solaire par l'intermédiaire de photosensibilisateurs.

En effet, les hydrogénases remplissent parfaitement les deux conditions essentielles à l'utilisation de catalyseurs, tant comme combustible que comme oxydant dans des biopiles :

- un TOF élevé, une valeur supérieure à 100 s^{-1} généralement admise. Ce TOF dépasse les 100 s^{-1} pour certaines familles d'hydrogénases,⁸⁵ alors que pour le platine il est estimé à 15 s^{-1} (en évaluant le volume d'un atome de Pt à 10 \AA^3 et une densité de courant de 10 mA.cm^{-2})
- une surtension faible, ce qui est vrai pour les hydrogénases [NiFe] qui fonctionnent avec une surtension très proche de celle de leur substrat

Ainsi, une hydrogénase [NiFe] de *R. metallidurans*, tolérante à l'oxygène, a été greffée sur une électrode PGE (pyrolytic graphite edge) et employée en tant qu'anode dans une biopile alimentée en hydrogène, la cathode étant constituée d'une laccase, une enzyme multi-cuivre qui catalyse la réduction à quatre électrons de l'oxygène en eau, avec des surtensions d'environ 100/200 mV

Ce montage permet d'oxyder l'hydrogène et de libérer des protons et des électrons, eux-mêmes captés par la laccase qui en présence d'oxygène est capable de les réduire en eau et ainsi de faire fonctionner cette biopile.⁹⁹ Les conditions de travail sont douces, puisqu'un tel montage opère à $\text{pH} = 5$, à température ambiante, en milieu aqueux et dans une atmosphère air/3% H_2 . La puissance générée, avec un pic $5 \mu\text{W.cm}^{-2}$, a été suffisante pour alimenter une montre pendant 24 heures.

⁹⁹ F. A. Armstrong, N. A. Belsey, J. A. Cracknell, G. Goldet, A. Parkin, E. Reisner, K. A. Vincent, A. F. Wait, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 36–51

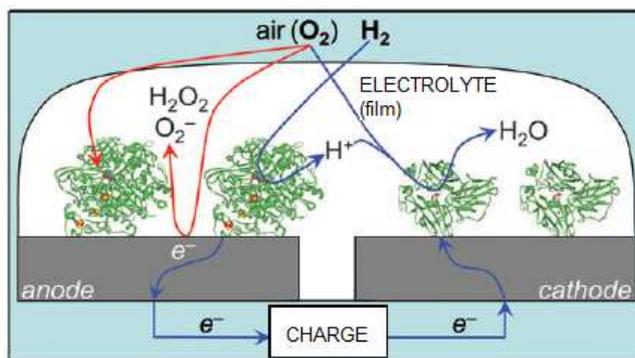


Fig 22. schéma d'une biopile à hydrogène fonctionnant avec une hydrogénase [NiFe] de *R. metallidurans* tolérante à l'O₂ greffée à l'anode.

L'idéal serait de pouvoir utiliser des hydrogénases, non seulement pour catalyser l'oxydation de l'hydrogène dans les biopiles à hydrogène, mais également pour catalyser la production d'hydrogène (par exemple couplée dans une demi-pile à la photolyse de l'eau), le système devenant alors théoriquement auto-alimenté en hydrogène.

Dans cet esprit, des hydrogénases [NiFeSe] de *D. baculatum* ont été greffées sur des particules de TiO₂ sur lesquelles sont attachés des sensibilisateurs au ruthénium, avec de la triéthanolamine comme donneur sacrificiel d'électrons.¹⁰⁰ Ce montage produit de l'hydrogène avec des TOF d'environ 50 mol H₂.s⁻¹.(n_{tot}(H₂ase))⁻¹ à pH = 7 et à une température de 25°C. Il est très stable, tant en conditions anaérobie qu'aérobie, mais la production d'hydrogène n'est pas encore couplée à un système de type biopile où l'hydrogénase servirait également de catalyseur pour l'oxydation de l'hydrogène.

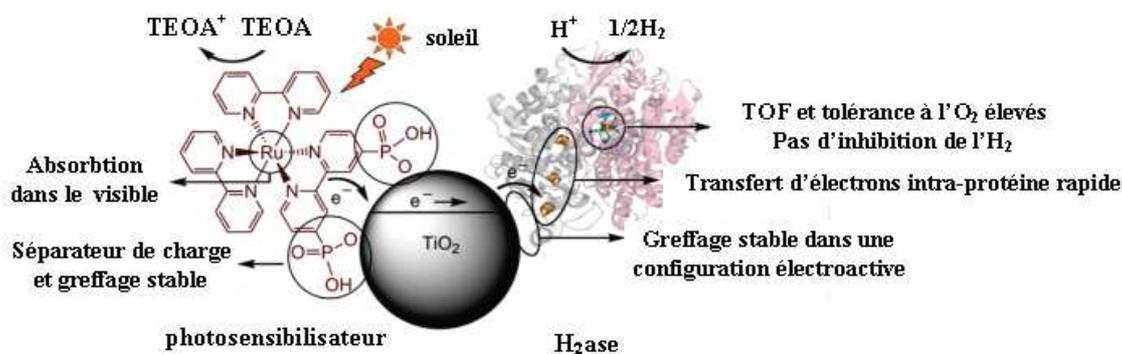


Fig 23. système de nanoparticule hybride enzyme-TiO₂ producteur d'H₂ à partir des rayons solaires, avec une hydrogénase [NiFeSe] de *Desulfomicrobium baculatum* comme catalyseur et un complexe de ruthénium comme photosensibilisateurs.

Le greffage d'hydrogénases [NiFe] et de CO déshydrogénases sur des microparticules de graphite a également démontré une grande efficacité dans la catalyse d'une réaction du gaz à l'eau (WGS) qui, à partir d'une réaction entre du monoxyde de carbone et de l'eau, donne à température ambiante du dioxyde de carbone et de l'hydrogène. Les estimations pour un tel système donnent des TOF d'environ 2.5 s⁻¹ à 30°C par site actif, alors que par exemple des nanomatériaux CeO₂ ont des TOF par site d'environ 3.9 s⁻¹ à 240°C.¹⁰¹

¹⁰⁰ E. Reisner, D. J. Powell, C. Cavazza, J. C. Fontecilla-Camps, F. A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 18457-18466

¹⁰¹ O. Lazarus, T. W. Woolerton, A. Parkin, M. J. Lukey, E. Reisner, J. Seravalli, E. Pierce, S. W. Ragsdale, F. Sargent, F. A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 14154-14155

c) Amélioration des propriétés catalytiques : hydrogénases tolérantes à l'oxygène, naturellement et par mutations d'acides aminés à proximité du site actif

Le problème de sensibilité à l'oxygène des hydrogénases [NiFe] est un inconvénient majeur pour leur utilisation dans des procédés de type biopile ou tout simplement en production d'H₂. Les hydrogénases naturellement résistantes à l'oxygène semblent très séduisantes pour une utilisation dans des bioprocédés qui oxydent ou produisent de l'hydrogène, mais au moins deux obstacles majeurs s'y opposent. Le premier est que ces hydrogénases résistantes à l'oxygène sont bien moins actives en production d'hydrogène que les hydrogénases [NiFe] classiques, non résistantes à l'oxygène, et ceci d'autant plus que l'hydrogénase est résistante à l'oxygène. Par exemple, les hydrogénases de type RH sont quasiment inactives en production d'hydrogène. Le deuxième inconvénient majeur est qu'il est très difficile de produire des hydrogénase [NiFe] actives de façon hétérologue (ou recombinantes) car la machinerie d'expression des enzymes est spécifique de l'hôte.

Ainsi, la meilleure solution serait d'augmenter la résistance à l'oxygène d'enzymes endogènes. Les premiers travaux ont été effectués dans le but de limiter l'accès de l'oxygène au sein du site actif par le tunnel à gaz.

L'existence de ce dernier dans les hydrogénases [NiFe], le tunnel le plus conservé ayant une taille de 30 Å, a été proposée sur la base d'études cristallographiques et de simulations.⁵¹ Elles suggèrent un canal préférentiel pour l'hydrogène depuis la surface de la protéine jusqu'au site actif, qui correspond à la présence de cavités hydrophobes dans les structures RX. Plusieurs travaux ont prouvé que la structure de ce tunnel est déterminante dans la sensibilité des hydrogénases à l'oxygène, mais il n'est pas prouvé si le taux d'inhibition est limité par l'accès de l'O₂ ou par sa réaction au site actif.

A la fin du tunnel hydrophobe des hydrogénases sensibles à l'oxygène, à proximité du site actif, deux résidus hydrophobes sont conservés, le plus souvent une valine en position 74 et une leucine en position 122. Ils sont respectivement remplacés chez les hydrogénases tolérantes du type RH par une isoleucine et une phénylalanine, également hydrophobes, mais plus encombrants. Ainsi, en réduisant le canal, l'accès de l'O₂ au site actif serait limité et l'inhibition de ces enzymes à l'oxygène moindre. Cette hypothèse a été étayée par deux groupes qui ont montré que des mutations I/F à V/L chez des hydrogénases du type RH (Re MBH) les rendaient bien plus sensibles à l'oxygène,^{102,103} environ d'un facteur 4.

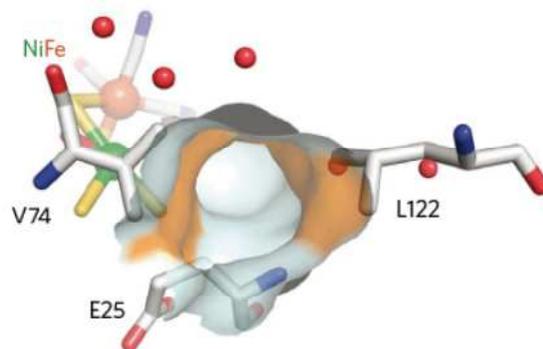


Fig 24. Tunnel hydrophobe d'une enzyme [NiFe] de *D. fructusovorans* dont l'embouchure au site actif est définie par les chaînes latérales des acides aminés Val74 et Leu122 (en rouge sont représentées les cavités hydrophiles). Extrait de Léger *et al.*⁶⁸

¹⁰² O. Duche, S. Elsen, L. Cournac, A. Colbeau, *F.E.B.S. J.*, **2005**, 272, 3899–3908

¹⁰³ T. Buhcke, O. Lenz, N. Krauss, B. Friedrich, *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 23791–23796

L'enzyme de *D. fructusovorans*, abondante, de structure connue et génétiquement modifiable, est souvent utilisée. Afin de déterminer le taux de diffusion des gaz au sein des hydrogénases, deux techniques sont employées :

- La voltammetrie cyclique en film (PFV « protein film voltammetry) qui donne accès aux cinétiques de capture et de relargage de l'inhibiteur compétitif CO de l'H₂. Dans cette technique, l'enzyme est absorbée à une électrode qui agit comme puit ou comme donneur d'électron. Le transfert direct d'électrons (sans médiateur) et l'activité d'oxydation d'H₂ sont mesurés sous forme d'un courant.
Ceci se fait en mesurant le courant d'oxydation de l'H₂ après que la concentration en CO (ou en O₂) ait vite augmentée suite à l'ajout d'aliqots de solution saturées de ces inhibiteurs à la cellule électrochimique, puis baissée jusqu'à concentration nulle par balayage de H₂. Cette analyse est basée sur l'hypothèse que la coordination du CO est un processus bimoléculaire, tandis que le CO est relargué selon une cinétique de premier ordre.
- Une interprétation du rendement dans des réactions d'échange isotopique ; pour cela, du D₂ est mis à buller dans la cellule électrochimique jusqu'à la concentration en O₂ désirée. L'enzyme, préalablement réduite à l'aide de méthylviologène, est ensuite injectée et l'activité de type hydrogénase calculé à partir de la vitesse d'échange isotopique décrite précédemment:¹⁰⁴ comme l'HD est un intermédiaire dans le chemin réactionnel allant du D₂ au H₂, et comme l'HD s'échappant du site actif est en compétition avec la formation d'H₂, le plus lentement le transport de HD se fait, le moins de HD est dissocié et peut être détecté, et donc le moins active est l'hydrogénase.

Les premiers travaux ont portés sur la mutations des acides aminés V74 et L122 de sorte à mimer le tunnel présent chez les hydrogénases résistantes à l'O₂ de type RH¹⁰⁵ et limiter l'accès de l'O₂ au site actif. Ainsi, un mutant a été préparé en mutant la leucine et la valine par une phénylalanine et une isoleucine, écrit sous l'abréviation L122F-V74I. Il est à noter que les mutations n'ont pas affecté la structure générale de l'enzyme ni le rendement de purification (environ 0,7 mg par litre de culture). Si cette mutation n'affecte pas non plus le k_{cat} (correspondant à l'activité d'oxydation d'H₂ mesurée à 1 atm d'H₂ avec une solution de methyl viologène à 50 mM) qui est de 800 s⁻¹, alors qu'il est de 750 s⁻¹ pour l'enzyme sauvage, la résistance à l'oxygène n'est pas améliorée car l'enzyme est instantanément inactivée à 22 μM d'O₂, exactement comme pour l'enzyme sauvage. L'inhibition par le CO se fait également à la même vitesse que pour l'enzyme native, tout comme sa réactivation.

Comme ces mutations basées simplement sur l'encombrement stérique du chemin d'accès au site actif par le canal à gaz ne se sont pas révélés efficaces, il a fallu raisonner sur la nature même des acides aminés et leurs interactions avec les espèces inhibitrices.

Ainsi, deux méthionines furent introduites à la place de ces résidus (mutant V74M, L122M et V74ML174M, aussi appelé MM),¹⁰⁶ inspiré par leur rôle dans le stress oxydant de par leur forte réactivité avec les espèces réactives de l'oxygène (ROS « Reactive Oxygen Specie) et par l'affinité des atomes de soufre pour des espèces oxygénées par formation de liaison S-O.

Les mutant L122M et V74IL122F sont autant inhibés par l'oxygène que l'enzyme sauvage, et ne présentent donc aucun intérêt.

En revanche, les mutants V74M et MM restent actif en présence de concentrations initiales en O₂ de 122 μM et 150 μM d'O₂, concentrations proches de celle que l'on retrouve dans une solution à l'air, d'environ 200 μM.

¹⁰⁴ L. Cournac, G. Guedeney, G. Peltier, P.M. Vignais, *J. Bacteriol.*, **2004**, *186*, 1737-1746

¹⁰⁵ F. Leroux, S. Dementin, B. Burlat, L. Cournac, A. Volbeda, S. Champ, L. Martin, B. Guigliarelli, P. Bertrand, J. C. Fontecilla-Camps, M. Rousset, C. Léger, *PNAS*, **2008**, *105*, *32*, 11188-11193

¹⁰⁶ S. Dementin, F. Leroux, L. Cournac, A. L. de Lacey, A. Volbeda, C. Léger, B. Burlat, N. Martinez, S. Champ, L. Martin, O. Sanganas, M. Haumann, V. M. Fernandez, B. Guigliarelli, J. C. Fontecilla-Camps, M. Rousset, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 10156-10164

Cette conservation de l'activité est néanmoins à nuancer, car lorsqu'il est précisé que le mutant reste actif, il l'est à 10 % de son activité sans ajout d'O₂.

Ces mutations ont également permis de réduire la diffusion du CO d'un facteur 2 pour le mutant MM (mais en contrepartie avec une réactivation deux fois plus lente), le k_{cat} mesuré pour l'oxydation de l'H₂ baissant un peu, à 530 s⁻¹.

Le mutant V74M présente environ la même inhibition au CO, avec un k_{cat} de 590 s⁻¹, tandis que le mutant L122M n'a aucun effet, tant sur l'inhibition du CO que sur l'oxydation de l'H₂ (750 s⁻¹).

Alors que le mutant MM a un canal moins étroit que le mutant V74IL122F, il ralentit bien plus la diffusion des gaz, ce qui confirme l'hypothèse énoncée plus haut pour l'inhibition par l'oxygène : protection du site actif vis-à-vis de l'oxydation (et donc ralentissement l'inactivation de l'enzyme) en réagissant, ou du moins en interagissant avec les ROS (par exemple avec les peroxydes coordonnés afin de leur fournir une voie de libération par ce tunnel à gaz).

L'inhibition par le CO peut s'expliquer par d'autres phénomènes, comme la présence de cavités hydrophiles à proximité du canal à gaz qui dévierait la diffusion des gaz et réarrangeraient les acides aminés mutés, et par le fait que le transport des gaz serait aussi dynamique et pas seulement statique.

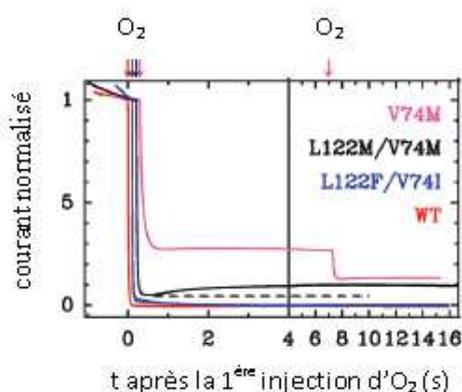


Fig 25. Activité des hydrogénases, suivie par PFV, en oxydation d'H₂ en présence de conditions oxydantes

De nombreux mutants de l'hydrogénase [NiFe] de *D. fructusovorans* ont été construits et purifiés, par mutation aux positions 74 et/ou 122.⁶⁸

Les modifications des taux de diffusion suite à des mutations qui gardent les chaînes des acides aminés apolaires proviennent uniquement de l'encombrement stérique dû à la taille de ces derniers (volume de Van Der Waals) ; par exemple, en augmentant la chaîne latérale d'un CH₂ des résidus à la position 74 le taux de diffusion du CO diminue d'un facteur 30.

Mais pour d'autres acides aminés, la diffusion est aussi limitée par des phénomènes de polarité. En effet, en gardant le volume de VdW quasiment constant mais en remplaçant une fonction acide carboxylique par une fonction amide pour deux acides aminés de même taille, glutamate (E) muté en glutamine (Q) ou aspartate (D) muté en asparagine (N), l'inhibition est déjà diminuée par un facteur 12.

Parmi ces mutants, le V74Q, avec une glutamine à la place d'une valine, est très intéressant car le taux d'inhibition par le CO est de 3 ordres de grandeur plus faible ($k_{CO(in)} = 5.4 \pm 1,1 \text{ s}^{-1}\text{mM}(\text{CO})^{-1}$) que pour l'enzyme sauvage ($k_{CO(in)} = 63\,000 \pm 42\,000 \text{ s}^{-1}\text{mM}(\text{CO})^{-1}$) et meilleur que le mutant V74M ($k_{CO(in)} = 19 \pm 6 \text{ s}^{-1}\text{mM}(\text{CO})^{-1}$)

Quant à l'inhibition par l'O₂, elle est 8 fois inférieure ($k_{O_2(in)} = 4 \pm 1 \text{ s}^{-1}\text{mM}(\text{O}_2)^{-1}$) à celle retrouvée chez l'enzyme native ($k_{O_2(in)} = 6.5 \pm 1,5 \text{ s}^{-1}\text{mM}(\text{O}_2)^{-1}$).

Des résultats inattendus ont ensuite été obtenus en préparant le mutant V74C, où la valine a été changée par une cystéine, qui présente un phénotype très similaire à celui observé chez les enzymes résistantes MBH.¹⁰⁷

La constante de vitesse pour la fixation du CO est environ 10 fois plus faible que celle de l'enzyme sauvage à 9°C et 20 fois plus faible à 40°C, alors que la constante de libération du CO est la même. Son inhibition à des concentrations d'O₂ de 5 à 10 µM est largement limitée, même si à partir de 30 µM l'enzyme devient totalement inhibée.

6) Des limites difficiles à surmonter

Toutes les expériences menées sur les hydrogénases afin de les utiliser dans des procédés destinés à produire de nouvelles sources d'énergie se heurteront tôt ou tard, malgré les promesses qu'elles offrent, à la manipulation même des enzymes qui sont un matériau sensible et fragile, ayant une gamme de température d'utilisation peu étendue, difficile et coûteux à isoler et purifier. La comparaison avec des catalyseurs robustes, dont la synthèse peut être faite à très grande échelle, reste difficile à soutenir....

Même si les hydrogénases peuvent être sélectionnées de telle façon à ne retenir que les plus stables (entre autre vis-à-vis de l'inhibition par des gaz tels que le CO ou l'O₂), toutes ces applications demandent un greffage (sur des électrodes, nanomatériaux etc...) qui rende l'ensemble bien plus résistant.

A l'heure actuelle, des stabilités maximales de 60 jours toutes enzymes rédox confondues peuvent être atteintes, Blanford *et al.* ayant isolés une laccase sur une électrode de graphite pyrolytique modifiée avec un anthracène. De Lacey *et al.* ont reporté qu'une hydrogénase de *D. gigas* attachée de manière covalente sur une électrode recouverte de nanotube de carbone garde une activité catalytique raisonnable jusqu'à 30 jours.¹⁰⁸

Ce greffage doit donc être amélioré, tout comme la couverture des enzymes sur ce matériaux qui reste faible, ce qui aux vues de leurs tailles importantes semble être l'obstacle le plus difficile à surmonter, quelque soient les progrès dans ce domaine. Ainsi, le rendement en termes de densité de courant par unité d'électrode reste souvent très faible.

Par exemple, même avec une enzyme « optimisée » ayant une surface moyenne de 100 nm² et un TOF de 500 s⁻¹, la densité de courant produite sera de seulement 80 µA.cm⁻¹.¹⁰⁹ En se basant sur ces estimations, environ 6000 couches seraient nécessaires pour obtenir un courant de 0.5 A.cm⁻¹. Ainsi, même si les hydrogénases ont une activité par site actif comparable à celle du platine, leur activité réelle sera bien plus faible. Il faudrait alors construire des « électrodes 3D », où les enzymes seraient emprisonnées dans un hydrogel rédox ou alors immobilisées sur des larges surfaces de carbone conducteur.

Dans le but d'obtenir des systèmes avec les avantages des hydrogénases mais sans leurs inconvénients, les scientifiques ont cherché à élaborer des molécules s'inspirant des hydrogénases.

Dans un premier temps, leurs efforts se sont portés sur la synthèse de modèles structurels, en essayant de les copier aux plus près et également si possible d'obtenir une activité de type hydrogénase. Le but recherché est de comprendre le fonctionnement de ces enzymes et les raisons de leur activité, en restant concentré sur l'aspect de la production d'hydrogène par réduction des protons.

¹⁰⁷ P.-P. Liebgott, A. L. de Lacey, B. Burlat, L. Cournac, P. Richaud, M. Brugna, V. M. Fernandez, B. Guigliarelli, M. Rousset, C. Léger, S. Dementin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 986-977

¹⁰⁸ C.F. Blanford, R.S. Heath, F.A. Armstrong, *Chem. Comm.*, **2007**, 1710-1712.

¹⁰⁹ S.C. Barton, J. Gallaway, P. Atanassov, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 4867-4886.

II. Modèles structuraux des hydrogénases [NiFe]

Si les études biochimiques concernant les hydrogénases [NiFe] sont au moins autant avancées que celles concernant les hydrogénases [FeFe], il n'en va pas de même pour l'étude de modèles structurels des hydrogénases [NiFe].

Un des défis qu'il convient de relever pour accomplir la synthèse de complexes [NiFe] biomimétiques des hydrogénases [NiFe] est l'assemblage des deux centres métalliques Ni et Fe en une seule molécule, avec une distance NiFe comprise entre 2.5 et 3 Å comme pour la vaste majorité des hydrogénases [NiFe], que ce soit dans leur forme active ou inactive¹¹⁰ (tab. 5).

Tab 5. Distances Ni-Fe et angles NiS₂Fe retrouvées chez les formes actives et inactives d'hydrogénases [NiFe]

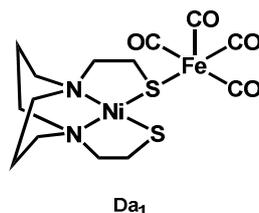
Hydrogénase	Distance Ni-Fe (Å)	Angle NiS ₂ Fe (°)
<i>D. desulfuricans</i>	2.97	99.15
<i>D. fructusovorans</i>	3.23	46.14
<i>D. vulgaris miyazaki</i>	2.55	97.82
<i>D. vulgaris miyazaki</i> , forme réduite	2.60	92.85
<i>D. fructusovorans</i> , forme oxydée inactive	2.92	79.88
<i>D. fructusovorans</i> , forme oxydée active	2.74-2.88	91.02-98.08
<i>D. gigas</i> , forme oxydée	2.90	79.41
<i>D. gigas</i> , forme réduite	2.53	88.95

De tels complexes bimétalliques ont été obtenus pour la première fois en préparant un précurseur de nickel comportant des ligands azotés et soufrés. Ces derniers permettent la formation d'un pont avec le précurseur de fer, pauvre en électrons et chargé positivement, ou possédant des ligands électroattracteurs, comme des carbonyles par exemple.

Afin de se rapprocher au plus près de la forme native du site actif de ces enzymes, d'autres paramètres importants sont à prendre en considération comme :

- La géométrie tétraédrique déformée du nickel dans sa forme active (alors qu'il est pseudo pyramidal à base carrée dans son état oxydé) et son environnement S₄ purement thiolate.
- La nature du motif {fer} qui comporte des ligands CO et CN et est de géométrie pseudo pyramidal à base carré dans sa forme active.

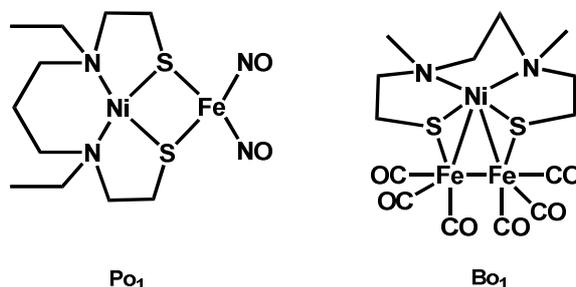
Peu après la publication de la première structure d'hydrogénase [NiFe], Darensbourg *et al.* ont synthétisé le premier complexe modèle [NiFe], comportant le motif {Ni μ SFe}, un complexe¹¹¹ [Ni(bme-daco)Fe(CO)₄] (Da₁), obtenu par réaction entre du bme-daco et du [Fe₂(CO)₉]. Il comporte une seule liaison thiolate entre les deux métaux, séparés par une distance de 3.76 Å, plus longue que dans les hydrogénases. Les ligands carbonyles autour du Fe(0), de géométrie trigonale bipyramidale, le maintiennent probablement dans cet état 0.



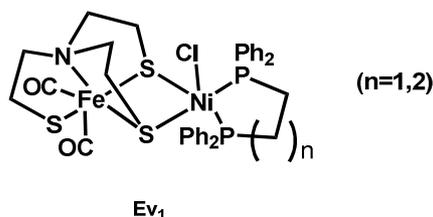
¹¹⁰ W. Zhu, A. C. Marr, Q. Wang, F. Neese, D. J. E. Spencer, A. J. Blake, P. A. Cooke, C. Wilson, M. Schröder, *P.N.A.S.*, **2005**, *102*, *51*, 18280-18285

¹¹¹ C.-H. Lai, J. H. Reibenspies, M. Y. Darensbourg, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, *20*, 2390-2393

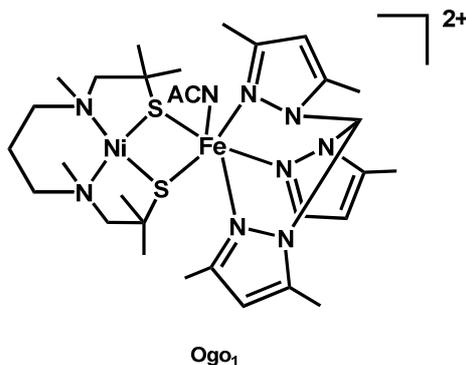
Pohl *et al.* ont synthétisé un complexe, (Po₁), comportant un pont dithiolate entre le nickel et le fer, coordonné par deux ligands NO terminaux, ayant une distance Ni-Fe raccourcie (2.797 Å),¹¹² proche de celle de l'enzyme. Le complexe isolé par Bouwman *et al.* (Bo₁)¹¹³, certes trinuécléaire, a été un très bon modèle puisque la distance de 2.51 Å est la plus proche de celle retrouvée chez l'enzyme.



En utilisant un dérivé de fer de type [FeNS₃], qu'ils ont fait réagir avec divers précurseurs de Ni(II) ([Ni(ddpe)Cl₂] par exemple), Evans *et al.* ont eu accès à divers complexes dinucléaires [Ni-Fe], dont la distance Ni-Fe est comprise entre 3.02 et 3.36 Å.¹¹⁴ Un exemple, (Ev₁), avec deux ligands CO sur le fer, est donné ci-dessous. Les complexes ainsi synthétisés ont un atome de nickel de géométrie trigonale bipyramide et un atome fer de géométrie octaédrique.



Récemment, un complexe bimétallique de [Ni-Fe] avec deux thiolates pontants et un ligand acétonitrile sur le fer, (Ogo₁), fut isolé par l'équipe d'Ogo *et al.* en faisant réagir dans de l'acétonitrile un complexe de [Ni(II)-bme-pda] avec un complexe de [Fe(II)(Tm)*-(H₂O)₃](BF₄)₂.¹¹⁵



Un autre complexe dinucléaire intéressant (Sc₁), puisque la distance Ni-Fe de 2.54 Å se rapproche de celle trouvée dans la forme réduite de l'enzyme, a été préparé par le groupe de Schröder, en utilisant un ligand de type N₂S₃.¹⁰⁸ Dans le même article, la synthèse d'un complexe dithiolate [(dppe)Ni(pdt)] de Ni(II) a permis la préparation de deux complexes bimétalliques, par traitement avec différents précurseurs de fer. L'un d'eux, (Sc₂), obtenu par réaction avec du [CpFe(CO)₂I], ressemble fortement au site actif de l'enzyme, la distance Ni-Fe étant de 2.47 Å et l'angle FeS₂Ni de

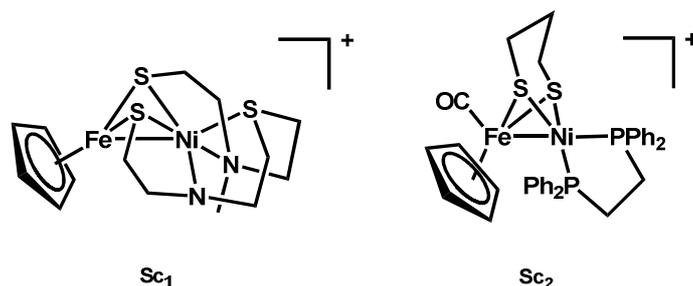
¹¹² F. Osterloh, W. Saak, D. Haase, S. Pohl, *Chem. Comm.*, **1997**, 10, 979-980

¹¹³ E. Bouwman, R. K. Henderson, A. L. Spek, J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, 2, 217-219

¹¹⁴ M. C. Smith, J. E. Barclay, S. C. Davies, D. L. Hugues, D. J. Evans, *Dalton Trans.*, **2003**, 21, 4147-4151

¹¹⁵ K. Ichikawa, T. Matsumoto, S. Ogo, *Dalton Trans.*, **2009**, 22, 4304-4309

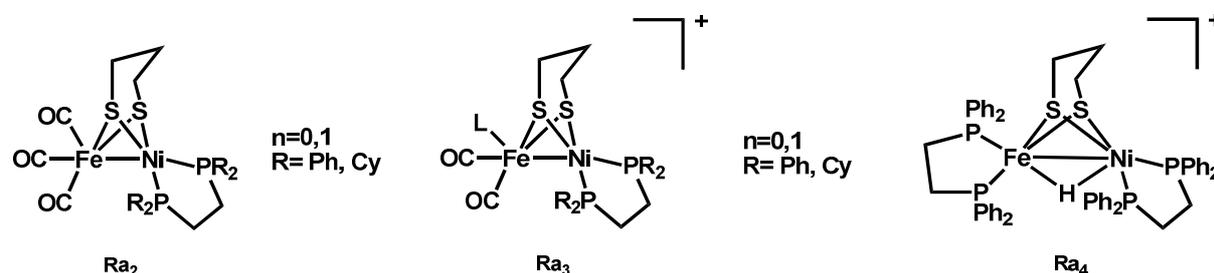
80.3°. Ceci pourrait être dû à la présence de deux ligands bidentates, au lieu d'un seul ligand tétradentate, qui confère au complexe une certaine flexibilité.



Récemment, Rauchfuss *et al.* ont développé une nouvelle voie de synthèse permettant l'isolation de plusieurs complexes bimétalliques [Ni-Fe] similaires au complexe (Sc_2), comme le [(NiFe(pdt)(dcpe)(CO)₃], (Ra_2), par ajout de [Ni(SR)₂diphosphine] sur du [FeI₂(CO)₄] et par réduction ultérieure avec du cobaltocène.¹¹⁶ Le nickel et le fer y adoptent tous deux une géométrie plan carrée, mais la présence de ligands diphénylphosphines sur le nickel (comparé aux ligands de type N₂S₂ par exemple) semble permettre au nickel d'alterner, au cours du mécanisme catalytique, entre géométrie pyramide à base carré (avec un hydruure pontant), tétraédrique et plan carré, ce qui pourrait expliquer l'activité en réduction des protons de ces composés (*cf* modèles fonctionnels).

L'addition de FcBF₄ conduit à leurs dérivés cationiques correspondants, et par suite d'additions de divers ligands, pour l'heure au nombre de 10, (L=PR₃, R= P(OPh)₃, PPh₃, PMePh₂ etc....) à divers complexes bimétalliques, (Ra_3).¹¹⁷

La réaction de NBu₄BH₄ permet quant à elle d'accéder à des complexes hydrures, comme (Ra_4), le premier de ce type pour des modèles [Ni-Fe], qui, chose surprenante, est plus stable que le complexe dicationique formé précédemment.^{118,119}



Même si ces complexes sont intéressants car ils rassemblent plusieurs caractéristiques clés du site actif des hydrogénases [NiFe] (pont dithiolate pontant entre le nickel et le fer, distance Ni-Fe d'environ 2.5-2.6 Å pour les meilleurs, ligands CO/CN sur le fer), ils ne tiennent pas compte de la géométrie tétraédrique autour du nickel et encore moins de l'environnement uniquement soufré tétrathiolate autour du nickel. En effet, chez l'enzyme, la géométrie du nickel varie entre tétraédrique et plan carrée, alors qu'elle est ici pyramidale à base carrée, avec un environnement constitué de quatre cystéines.

Plusieurs complexes comportant un environnement purement soufré ont été synthétisés. Un complexe très intéressant avec deux ligands thiolate sur le nickel, qui est de géométrie tétraédrique déformée, (Da_2), a été préparé par l'équipe de Darensbourg.¹²⁰ La distance Ni-Fe de 2.80 Å est courte, mais trop longue pour une liaison métal-métal.

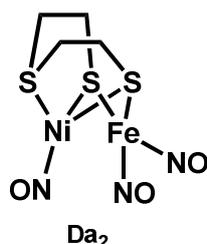
¹¹⁶ M. E. Carroll, B. E. Barton, D. L. Gray, A. E. Mack, T. B. Rauchfuss, *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 9554-9563

¹¹⁷ D. Mark, J. Nilges, M. Chakbarti, P. A. Lindahl, T. B. Rauchfuss, M. Stein, *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 2338-2348

¹¹⁸ B. E. Barton, C. M. Whaley, T. B. Rauchfuss, D. L. Gray, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 6942-6943

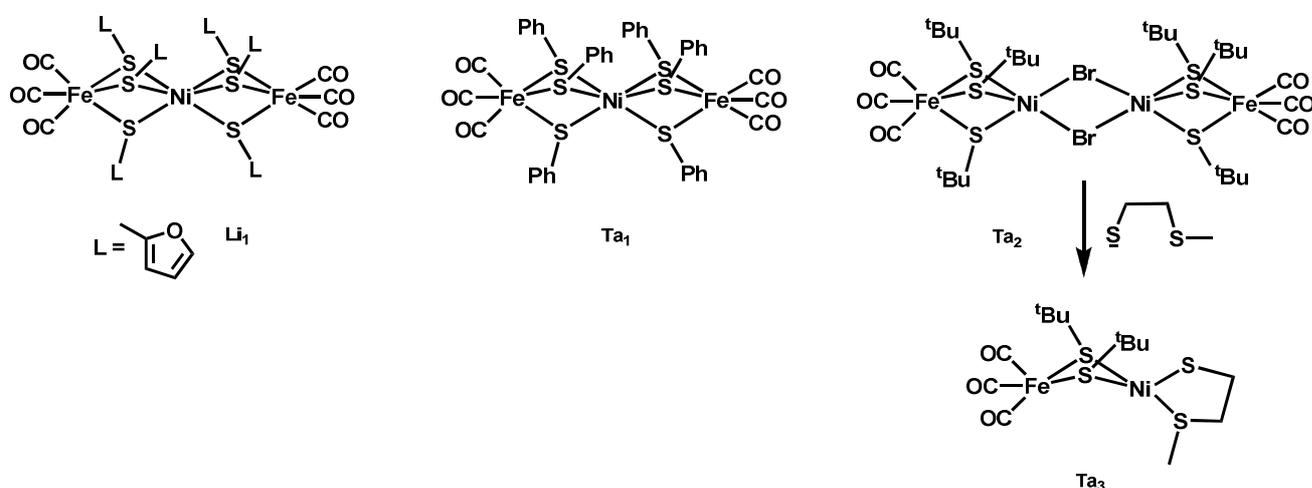
¹¹⁹ B. E. Barton, T. B. Rauchfuss, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14877-14885

¹²⁰ W. Liaw, C.-Y. Chiang, G.-H. Lee, S.-M. Peng, C.-H. Lai, M. Y. Darensbourg, *Inorg. Chem.*, **2000**, *39*, 3, 480-484



Liaw *et al.* ont synthétisé un précurseur monomérique de fer thiolate/carbonyle, *fac*-[Fe(CO)₃(SR)₃], par addition oxydative de disulfures sur du [HFe(CO)₄]. Ils l'ont fait réagir sur un sel de Ni(II) et ont ainsi isolé un complexe trinucéaire NiFe₂, avec un environnement polysoufré, un nickel de géométrie octaédrique légèrement déformée et une distance Ni-Fe de 3.12 Å.¹²¹

L'équipe de Tatsumi a récemment mis au point une méthode de synthèse « one pot », donnant le même type de complexes trinucéaire linéaires [NiFe₂] (Ta₁)¹²² que ceux obtenus par l'équipe de Liaw. Ils sont générés par l'addition d'un thiolate aromatique (NaSPh) avec un mélange 1:2 de [Ni(EtOH)₄Br₂] et de [Fe(CO)₄Br]. Le simple changement pour un sel ^tBuSNa avec le même mélange Ni/Fe conduit au complexe tétranucéaire [Fe₂Ni₂] (Ta₂).



Ces derniers peuvent être facilement convertis en complexe dinucéaires [Ni-Fe] (Ta₃) par ajouts de ligands bidentates donneurs, par exemple à base de soufre, notamment thiolate/thioether, pour avoir un environnement S₄ totalement soufré autour du nickel (*cf.* ci-après). Les distances Ni-Fe restent toujours très supérieures à celle que l'on retrouve chez l'enzyme (au dessus de 3 Å). Ces complexes sont thermiquement instables (manipulés à -40°C), l'atome de fer est toujours de géométrie octaédrique quelque soit le ligand additionné sur le complexe tétranucéaire, et la géométrie du nickel varie de plan carré à octaédrique, en passant par pyramidal à base carrée déformée.

Tatsumi *et al.* ont préparé un complexe [(CO/CN)Fe-NiS₄] (Ta₄) avec deux thiolates pontants en faisant réagir un complexe de fer préformé par addition de [Fe(CO)₃(CN)₂Br]⁻ et de pdt²⁻ sur du [Ni(PPh₃)Br(S₂CNR₂)].¹²³ Une extension de l'approche synthétique en utilisant un ligand S₃ tpdt²⁻ a conduit à un complexe [NiFe], (Ta₅), qui possèdent deux ligands CN et un ligand CO sur le fer,¹²⁴ exactement comme pour l'hydrogénase [NiFe]. Ces deux complexes ont un atome de fer de géométrie octaédrique et un atome de nickel de géométrie plan carré. Bien que n'étant pas de bons modèles du site actif des hydrogénases réduites, ils s'avèrent être de très bons modèles de la forme oxydée d'hydrogénases telle que celles de *D. gigas* et *D. fructusovorans*. puisque les distances Ni-Fe (3.03 et 3.29 Å respectivement), Fe-S_{pont} et Ni-S_{pont} se rapprochent de celles qui y sont retrouvées.

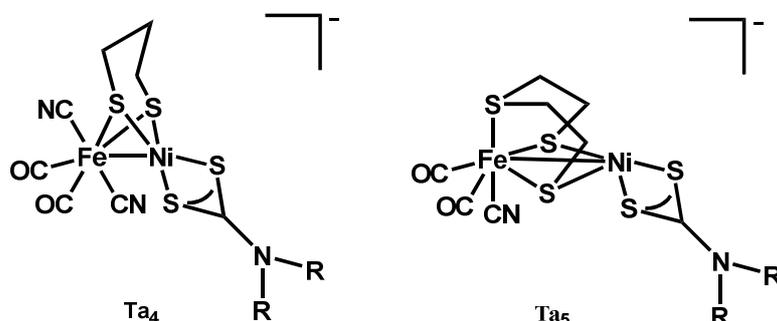
¹²¹ W. Liaw, J.-H Lee, H.-B. Gau, C.-H Chen, G.-H Lee, *Inorg. Chimica. Acta*, **2001**, 322, 1–2, 99–105

¹²² Y. Ohki, K. Yasumura, K. Kuge, S. Tanino, M. Ando, Z. Li, K. Tatsumi, *P.N.A.S.*, **2008**, 105, 227652–7657

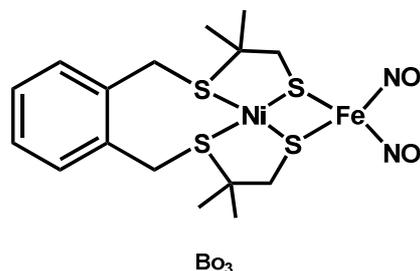
¹²³ Z. Li, Y. Ohki, K. Tatsumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 8950–8951

¹²⁴ S. Tanino, Z. Li, Y. Ohki, K. Tatsumi, *Inorg. Chem.*, **2009**, 48, 2358–2360

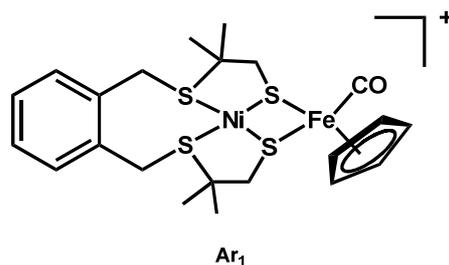
Par ailleurs, les bandes CO et CN du spectre infrarouge du deuxième complexe sont similaires à celles déterminées pour l'état Ni-A de l'hydrogénase [NiFe] de *A. vinosum*. Cependant, le nickel et le fer ont une sphère de coordination de 4 et 6, alors que dans la forme inhibée par le CO la coordination de CO au nickel fait que les deux centres métalliques ont une sphère de coordination de 5.



Dans la poursuite des recherches sur les complexes bimétalliques incorporant un motif {NiS₄}, Bouwman *et al.* ont fait réagir du [Ni(xbsms)],¹²⁵ qui contient deux thiolates et deux thioéthers, avec différents précurseurs de fer. Ils ont ainsi obtenu quatre complexes, un complexe tétranucléaire [Ni(xbsms)FeCl₂]₂ et trois complexes binucléaires (mais non cristallisés), dont un exemple, (Bo₃), avec deux ligands NO sur le Fe, est représenté ci-dessous.¹²⁶ Ce dernier rassemble deux caractéristiques intéressantes des hydrogénases [NiFe] : l'environnement S₄ autour du nickel (mais avec seulement 2 thiolates, les 2 autres ligands étant des thioéthers) et le pont dithiolate entre le nickel et le fer, alors que d'autres caractéristiques comme la géométrie autour du nickel et l'environnement autour du fer ne sont pas respectées.



Artero *et al.* ont utilisé le [Ni(xbsms)] comme précurseur en le faisant réagir sur d'autres précurseurs de fer et ont obtenu des complexes bimétalliques,¹²⁷ comme par exemple le [Cp(CO)Fe(xbsms)Ni]⁺, (Ar₁).

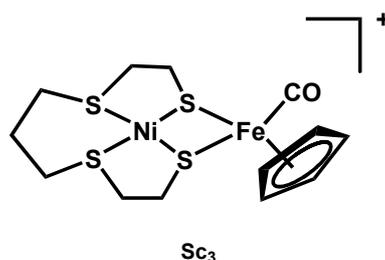


D'autres complexes thiolate-thioéther ont été reportés par d'autres équipes, en utilisant des précurseurs de nickel de structures proches de celle du [Ni(xbsms)]. Schröder *et al.* ont préparé un complexe cationique de Ni(II), avec des thiolates et des thioéthers alkyles, (Sc₃), dont la distance Ni-Fe de 3.17 Å est grande par rapport à celle retrouvée chez l'enzyme.

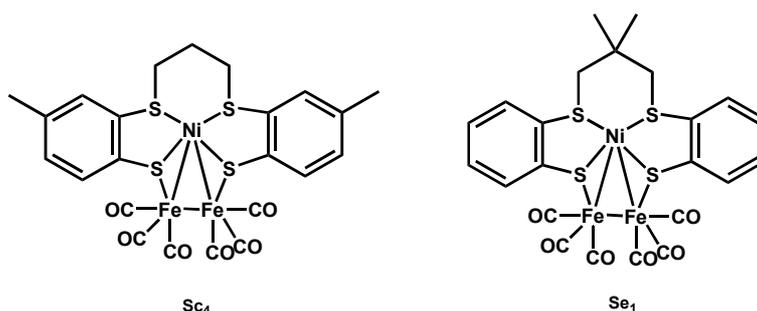
¹²⁵ J. A. W. Verhagen, D. D. Ellis, M. Lutz, A. L. Spek, E. Bouwman, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 1275–1280.

¹²⁶ J. A. W. Verhagen, M. Lutz, A. L. Spek, E. Bouwman, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 21, 3968-3974

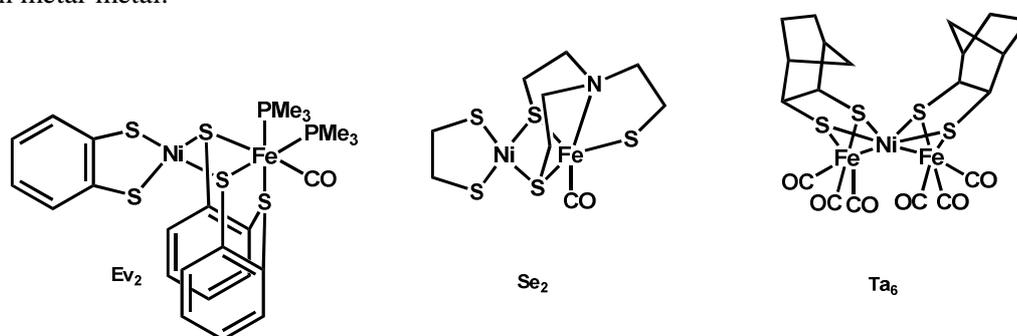
¹²⁷ S. Canaguier, M. Field, Y. Oudart, J. Pécaut, M. Fontecave, V. Artero, *Chem. Comm.*, **2010**, 46, 5876-5878



En utilisant des précurseurs de Ni(II) de structures très voisines, l'équipe de Schröder¹²⁸ et de Sellmann¹²⁹ ont isolé des complexes [NiFe] similaires, (Sc₄) et (Se₁), où chaque atome de fer est substitué par trois ligands CO, avec des distances Ni-Fe courtes, comprises entre 2.48 et 2.50 Å, qui se sont révélés avoir une activité catalytique de réduction des protons (*cf* ci-après).



Les premiers complexes [NiFe] présentant un environnement S₄ purement thiolate autour du nickel ont été préparés par les équipes d'Evans (Ev₂),¹¹² et de Sellmann (Se₂).¹³⁰ D'autres complexes plus originaux avec un environnement S₄ thiolates autour du nickel (mais les quatres thiolates étant pontant avec les deux atomes de fer), ici avec des ligands de type norbornane-dithiolate, ont été synthétisés par l'équipe de Tatsumi,¹³¹ à partir de précurseurs de nickel de type [Ni(ndt)₂]²⁻ mis à réagir sur des précurseurs de fer carbonyle, (Ta₆), avec une distance Ni-Fe de 2.43-2.46 Å qui montre une liaison métal-métal.



Ces modèles fonctionnels inspirés des hydrogénases ont permis de comprendre en partie leur fonctionnement. Cependant, toute la lumière n'est pas encore faite, et la synthèse de modèles fonctionnels, moins biomimétiques mais rassemblant néanmoins des caractéristiques clés des hydrogénases comme l'environnement soufré purement thiolate si possible autour du nickel, devrait permettre de mieux comprendre leur fonctionnement. Ces modèles auront également pour but d'obtenir une activité conséquence de production d'hydrogène, avec des systèmes qui seront plus facile à obtenir à grande échelle et plus résistants aux conditions de catalyse (température, oxygène, pression, solvants etc...).

¹²⁸ Q. Wang, J. E. Barclay, A. J. Blake, E. S. Davies, D. J. Evans, A. C. Marr, E. J. L. McInnes, J. McMaster, C. Wilson, M. Schröder, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 3384-3389

¹²⁹ D. Sellmann, F. Lauderbach, W. Heinemann, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, *2*, 371-377

¹³⁰ D. Sellmann, F. Lauderbach, F. Geipel, F. W. Heinemann, M. Moll, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3141 – 3144

¹³¹ S. Pal, Y. Ohki, T. Yoshikawa, K. Kuge, K. Tatsumi, *Chem.-A. Asian J.*, **2009**, *4*, 6, 961

III. Modèles fonctionnels des hydrogénases

[NiFe]

1) Les paramètres importants pour définir une activité catalytique de réductions des protons en hydrogène

Afin d'évaluer les performances catalytiques des catalyseurs modèles d'hydrogénases [NiFe], plusieurs paramètres sont mesurés et calculés. Les plus utiles et les plus répandus sont la surtension, le TOF (Turn Over Frequency), le TON (Turn Over Number) et le rendement faradique. Des mesures de stabilité (à l'air, en milieu acide, en condition d'électrolyse) sont également utiles pour évaluer les performances d'un catalyseur.

a) Evaluation de la surtension par voltammetrie cyclique

La surtension est généralement définie de deux façons totalement différentes. La première, utilisée principalement par les électrochimistes de surface étudiant des électrodes, des surfaces modifiées ou des catalyseurs enzymatiques, décrit la surtension comme la force que nécessite une réaction électrochimique pour avoir lieu.

Elle est utilisée par exemple pour définir les phénomènes de corrosion ; en reportant le $\log(I)$ en fonction du potentiel et en extrapolant les droites de Tafel à partir des courants cathodiques et anodiques (les droites de Tafel sont les tangentes à la courbe obtenue dans le domaine anodique et cathodique), le point d'intersection de ces deux droites va donner accès au courant et au potentiel de corrosion, la résistance de polarisation étant déterminée au voisinage immédiat du potentiel de corrosion.

Cependant, lorsque les réactions électrochimiques sont limitées cinétiquement sur les électrodes couramment utilisées (hormis sur du platine), comme c'est le cas pour la réaction de réduction des protons en hydrogène, elles ne s'effectuent pas à un potentiel prédit thermodynamiquement mais à un potentiel plus négatif. Ce surplus de potentiel nécessaire, aussi appelé « surtension », est relié à une énergie d'activation, paramètre cinétique très utile pour évaluer l'activité de catalyseurs.

Ainsi, la surtension est couramment exprimée en calculant la différence entre le potentiel de réduction des protons en hydrogène E_{her} (her pour « Hydrogen Evolution reaction ») expérimental mesuré lors d'expériences de voltammetrie cyclique et le potentiel E_{her} théorique qui serait nécessaire si aucune énergie n'était perdue pendant le processus catalytique.

Des efforts d'uniformisation pour l'évaluation de la surtension en production d'hydrogène de différents catalyseurs ont été effectués par plusieurs équipes, notamment Evans *et al.*¹³² et Artero *et al.*¹³³ Le calcul de la surtension se fait alors en prenant pour potentiel expérimental le potentiel de réduction des protons par ajouts d'acides. En effet, l'activité de catalyseurs destinés à la production catalytique d'hydrogène est souvent évaluée par expérience classique de voltammetrie cyclique à une électrode stationnaire (carbone vitreux par exemple) et en observant l'apparition d'une vague de réduction catalytique et irréversible (due au fait que l'hydrogène produit par réduction des protons n'est pas réoxydé) au fur et à mesure de l'ajout d'acides plus ou moins forts utilisés comme sources de protons.

¹³² G. A. N. Felton, R. S. Glass, D. L. Lichtenberger, D.H. Evans, *Inorg. Chem.*, **2006**, 45, 9181-9184

¹³³ V. Fourmond, P.-. Jacques, M. Fontecave, V. Artero, *Inorg. Chem.*, **2010**, 49, 10338-10347

Même si aucune méthode n'est standardisée pour définir ce potentiel de réduction, le concept développé par Artero *et al.* est maintenant admis ; il est calculé en prenant le potentiel de demi-vague de la vague de réduction des protons à 10 équivalents d'acide, là où l'intensité correspond à la moitié. Dans ce papier, il a été démontré que cette méthode permet d'aboutir au même résultat, mais de manière plus simple qu'avec l'autre méthode. Cette dernière consiste à prendre le maximum de la première dérivée de la vague de réduction, en retranchant 15 mV car il a été montré que la valeur théorique pour le potentiel de demi-vague est toujours supérieur de 15 mV à la pratique, méthode utilisée par exemple par Evans *et al.*¹³³

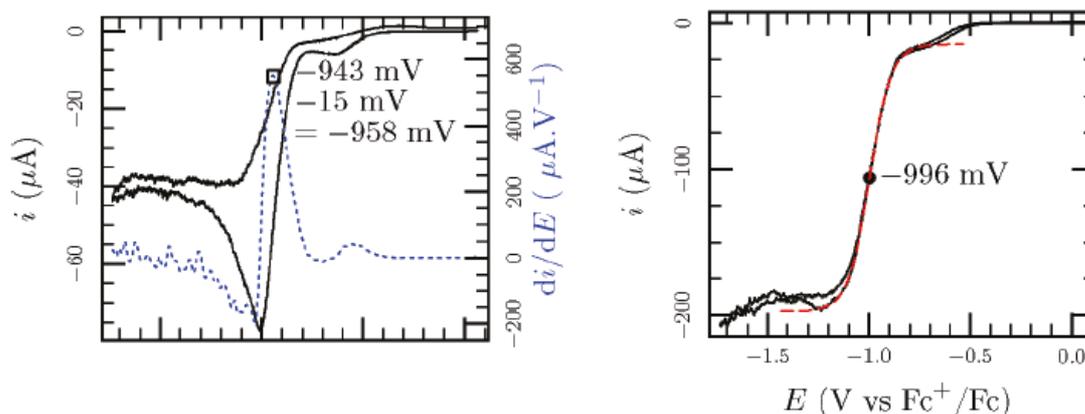
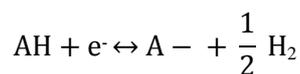


Fig 26. Evaluation de la surtension des catalyseurs selon les deux méthodes décrites ci-dessus. A gauche : méthode d'Evans *et al.*¹³³ A droite : méthode d'Artero *et al.*;¹³² Conditions: 3mM anilinium tetrafluoroborate, 0.3mM [Co(DO)-(DOH)pnBr2], vitesse de balayage de 100 mV/s. Adapté de

La surtension en découle alors par calcul de la différence :

$$\text{surtention} = E_{1/2}^{\text{exp}} - E_{1/2}^{\text{th}} \quad (\text{eq. 4})$$

Le potentiel théorique de réduction à demi-vague représente le potentiel pour lequel la moitié du courant maximal de réduction de l'acide est atteint, pour une électrode idéale.



Cette électrode est en équilibre thermodynamique avec la réaction ci-dessus à un potentiel donné par l'équation de Nernst :

$$E = E_{\text{AH}/\text{H}_2, \text{A}^-}^0 + RT \ln \left[\frac{[\text{AH}]}{[\text{A}^-]} \left(\frac{p_0}{p_{\text{H}_2}} \right)^{1/2} \right] \quad (\text{eq. 5})$$

La résolution mathématique de cette équation, en tenant compte du pK_a de l'acide utilisé, permet de calculer le potentiel standard $E_{\text{AH}/\text{H}_2, \text{A}^-}^0$ (assimilé au potentiel théorique $E_{1/2}$ vu ci-dessus), relié à la constante de dissociation de l'acide AH, selon l'équation suivante :

$$E_{\text{AH}/\text{H}_2, \text{A}^-}^0 = E_{\text{H}/\text{H}_2}^0 - \frac{2.303RT}{F} \text{pK}_a \text{ avec } \frac{RT}{F} = 25.69 \text{ mV (à } 25^\circ\text{C)} \quad (\text{eq. 6})$$

Le potentiel $E_{\text{H}/\text{H}_2}^0$ est une constante physico-chimique qui dépend du solvant utilisé et d'autres paramètres, les valeurs dans trois solvants usuels sont données dans le tableau ci-dessous. Les pK_a

d'acides couramment utilisés,¹³⁴ dans deux solvants adaptés à l'électrochimie (DMF et acétonitriles) sont données tab.7. (*La détermination du pK_a du TFA dans le DMF a été calculée¹³⁵ et est proche de la valeur du pK_a extrapolé, 4.9, à partir du pK_a du TFA dans le DMSO qui est égal à 3.45).

Tab 6. potentiels E_{H/H₂}⁰ (V) pour différents solvants usuels en électrochimie

Solvant	E _{H/H₂} ⁰ (V)
Acétonitrile	-0.07
DMF	-0.62
DMSO	-0.67

Tab 7. pK_a de différents acides selon le solvant utilisé, DMF ou acétonitrile

Acide	Solvant	Pka	solvent	Pka
pTsOH	CH ₃ CN	8.7	DMF	2.6
TCA	CH ₃ CN	10.6	DMF	3.5
DMFH ⁺	CH ₃ CN	6.1	DMF	5.7
anilinium	CH ₃ CN	10.7	DMF	3.7
TFA	CH ₃ CN	12.7	DMF	6±0.3*
Triéthylammonium	CH ₃ CN	18.6	DMF	9.2
HBF ₄	CH ₃ CN	0.1 ¹³⁶	DMF	3.4
Acide acétique	CH ₃ CN	22.3	DMF	13.2

b) Calcul du TOF par voltammétrie cyclique

Le calcul du TOF par voltammétrie cyclique fait intervenir les valeurs du courant de pic *i_p*, correspondant à un échange à un électron (*n* = 1) pour le catalyseur, par exemple une réduction Ni(II)/Ni(I) à un électron pour les complexes mononucléaires de Ni(II). Des simulations de cyclovoltammogrammes sont en général effectuées afin de s'assurer que ce processus électrochimique se fait bien à un électron, ce qui est aussi réalisable par voltammétrie à électrode tournante.

Celui-ci est mesuré en absence d'acide et dépend de la vitesse de balayage et de la concentration en catalyseur, sa valeur étant corrigé par un facteur de dilution tout au long de l'ajout d'acide. Son expression est reportée ci-dessous :

$$i_p = 0.446nFA[cat]\sqrt{\frac{D\gamma nF}{RT}} \quad (\text{eq. 7})$$

Avec *F* la constante de Faraday, [cat] la concentration en catalyseur, *D* le coefficient de diffusion, *γ* la vitesse de balayage, *R* la constante des gaz parfaits et *T* la température.

Quand les mesures d'électrochimie sont réalisées en présence d'acide et qu'un processus catalytique de réduction des protons s'opère, une augmentation du courant cathodique de réduction des protons est observée. Ce courant catalytique *i_c* est de premier ordre en concentration de catalyseur et en concentration de H⁺ et indépendant de la vitesse de balayage. Il est calculé selon l'équation :

$$i_c = nFA[cat]\sqrt{DK_{obs}} \quad (\text{eq. 8})$$

Avec *K_{obs}* la constant la constante de réaction.

¹³⁴ G. A. N. Felton, R. S. Glass, D. L. Lichtenberger, D. H Evans, *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 9181-9184

¹³⁵ V. Fourmond, S. Canaguier, B. Golly, M.J. Field, M. Fontecave, V. Artero, *Energy Environ. Sci*, **2011**, *4*, 2417-2427

¹³⁶ K. Isutzu, *Acid-base dissociation in dipolar aprotic solvents*, **1990**, *35*

En assumant que deux électrons sont nécessaires au processus de réduction des protons en hydrogène ($n'=2$) il vient :

$$\frac{i_c}{i_p} = \frac{2}{0.4463} \sqrt{\frac{kRT}{F\gamma}} \quad (\text{eq. 9})$$

Avec $RT/F = -25.69$ mV, le TOF est alors calculé par l'équation :

$$k = 1.93\gamma \left(\frac{i_c}{i_p}\right)^2 \quad (\text{eq. 10})$$

Ce TOF (appelé « k » dans l'équation ci-dessus et exprimé en s^{-1}) se calcule à partir rapport i_c/i_p qui, tracé en fonction de la concentration en acide, permet de déterminer la valeur en acide pour laquelle il devient constant (donc maximal). Il convient au préalable de déterminer une vitesse pour laquelle le courant i_c ne dépend plus de la vitesse de balayage, chose en pratique souvent impossible à obtenir.

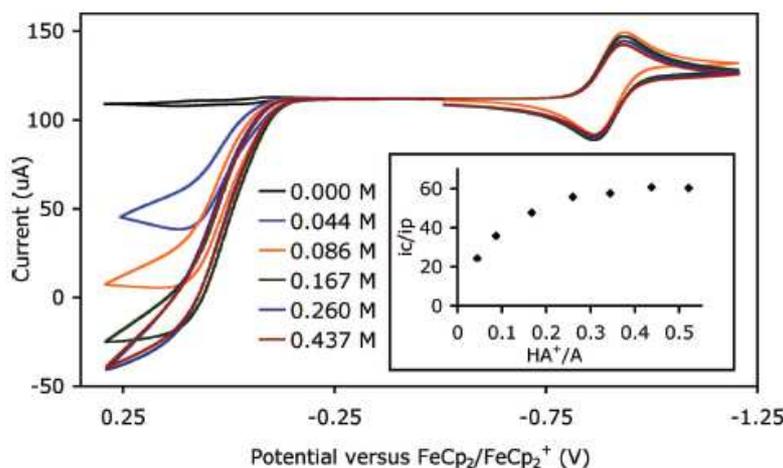


Fig 27. exemple de tracé de i_c/i_p en fonction de la concentration en acide, obtenu en traçant les cyclovoltammogrammes par ajout croissant d'acide $\text{DMFH}^+(\text{OTf})$ sur une solution à $3.2 \cdot 10^{-4}$ M d'un complexe de $[\text{Ni}(\text{P}^{\text{Ph}}_2\text{N}^{\text{Ph}}_2)_2(\text{CH}_3\text{CN})](\text{BF}_4)_2$. Adapté de Dubois *et al.*¹³⁷

c) Calcul du TOF et du TON par électrolyse

La coulométrie à potentiel contrôlé, ou électrolyse, permet de mesurer la charge (souvent exprimé en C, 1 C étant équivalent à 1 A.s) qui traverse l'électrode utilisée pour la mesure pendant une durée t et à un potentiel fixe.

Pour l'évaluation des catalyseurs en production d'hydrogène, le catalyseur est mis en solution avec un large excès d'acide, généralement celui qui a montré en voltammetrie cyclique le meilleur compromis surtension/TOF/stabilité et électrolysé à un potentiel choisi, légèrement supérieur au E_{her} observé en voltammetrie cyclique.

Souvent, les expériences d'électrolyse sont couplées à une détection par chromatographie en phase gazeuse (CPG) qui permet de s'assurer que le seul gaz produit est de l'hydrogène et de quantifier sa production au fur et à mesure de l'expérience. Ainsi, l'intégration des pics d'hydrogène observé donne accès au nombre de moles d'hydrogène produit, qui, divisé par le nombre de moles de catalyseur, évalue le nombre de cycles catalytiques que le catalyseur est capable d'effectuer, appelé Turn Over Number (TON).

En faisant le rapport entre le TON total et la durée de l'expérience, le Turn Over Frequencies (TOF), autrement dit le nombre de cycle que le catalyseur effectue en une période de temps donné (souvent exprimé en $\text{TON} \cdot \text{h}^{-1}$ ou $\text{TON} \cdot \text{s}^{-1}$) est immédiatement accessible.

¹³⁷ A.D. Wilson, R.K. Shoemaker, A. Miedaner, J. T. Muckerman, D. L. DuBois, M. Rakowski DuBois, *P.N.A.S.*, **2007**, *104*, *17*, 6951–6956

En général, le TON et le TOF sont grandement limités par les phénomènes de diffusion des espèces électroactives au sein de la cellule, ce qui fait qu'ils sont souvent largement inférieurs à ceux calculés par expérience de voltammétrie cyclique. En effet, trois phénomènes contribuent au transport de matière en solution :

- la convection, assurée par une agitation de la solution pour les systèmes en équilibres thermiques
- la migration, qui donne une vitesse limite propre à chaque espèce en solution sous l'action d'un champ électrique
- la diffusion, qui est souvent le facteur limitant en expérience d'électrolyse. Elle provient du fait qu'au voisinage de l'électrode, et surtout en conditions poussées (de type électrolyse comparé à une expérience non destructrice de voltammétrie cyclique), il se produit à cause des réactions électrochimiques, qui conduisent à une consommation ou une accumulation de certaines espèces. Ainsi, il apparaît un gradient de concentration entre le cœur de la solution et l'électrode, qui entraîne un flux de diffusion.

d) Calcul du rendement faradique

Le rendement faradique donne le pourcentage d'électrons qui vont être destinés à la réduction des protons; un rendement faradique de 100 % permet d'estimer que tous les électrons fournis au catalyseur servent à la production d'hydrogène. Lorsque ce rendement n'est pas quantitatif, cela signifie qu'une partie des électrons est destinée à d'autres réactions électrochimiques (par exemple à cause du solvant ou d'espèces électroactives présentes dans le milieu réactionnel) ou tout simplement que le catalyseur se dégrade au cours de l'électrolyse.

Il est calculé à partir de la charge totale Q qui traverse le conducteur pendant l'expérience d'électrolyse (Q est tracé en fonction du temps).

D'après la loi de Faraday, la charge totale Q (en coulombs C) est égale au nombre de moles d'électrons passant dans le système, multiplié par la constante de Faraday (égale à environ $96\,485\text{ C}\cdot\text{mol}^{-1}$), selon la relation :

$$Q = F \times n(e^-) = 96485 \times n(e^-) \text{ (eq. 11)}$$

Comme la quantité théorique de moles d'électrons produite pour la réaction de réduction des protons en hydrogène est égale à 2 moles d'hydrogène, il vient :

$$n_{\text{H}_2}^{\text{th}} = \frac{Q}{192\,970} \text{ (eq. 12)}$$

Ainsi, le rapport entre la quantité d'hydrogène produite expérimentalement, évaluée par intégration des pics mesurés en chromatographie gaz, et la quantité d'hydrogène théoriquement produite par conversion de tous les électrons en hydrogène, donne le rendement faradique du processus catalytique.

$$\varphi = \frac{n_{\text{H}_2}^{\text{exp}} \times Q}{192\,970} \text{ (eq. 13)}$$

2) Complexes [Ni-Fe] actifs en catalyse

Parmi tous les complexes Ni-Fe synthétisés par le passé, peu se sont révélés actifs en catalyse de réduction des protons en hydrogène ; ils sont au nombre de quatre aujourd'hui.

Le premier est le trinucéaire Ni_2Fe (Se_1) synthétisé par Sellmann en 2004.¹²⁹ L'activité catalytique ne fut pas reportée par électrochimie ni par électrolyse mais par deux autres méthodes spectroscopiques : IR et RMN. L'IR se base sur l'étude de la vibration $\nu(\text{CO})$ du complexe ; cette bande originellement à

1916 cm^{-1} se déplace à 1976 cm^{-1} après traitement et réduction par NBu_4BH_4 . La réaction fut aussi suivie par RMN ^1H qui présente quatre signaux d'une espèce diamagnétique avant addition de HBF_4 , et un seul signal à 4.6 ppm après, attribué au dihydrogène libre, les autres disparaissant, dû au probable paramagnétisme du complexe cationique obtenu.

Schröder *et al.* ont observé pour leur complexe trimétallique NiFe_2 , (Sc_4) par électrochimie, la réduction catalytique des protons dans une solution du complexe dans du dichlorométhane,¹³⁸ en utilisant de l'acide trifluoroacétique (TFA) comme acide (jusqu'à 50 mM) avec un i_c/i_p maximal calculé d'environ 12.

Des analyses par GC confirment que le seul gaz produit est de l'hydrogène, tandis que des analyses par électrolyse à un potentiel de -1.64 V vs Fc/Fc^+ donnent un TOF de 6 h^{-1} , le complexe s'avérant instable et se dégradant après 1 h d'électrolyse.

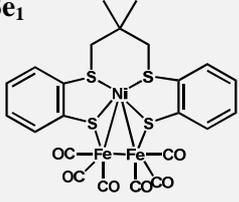
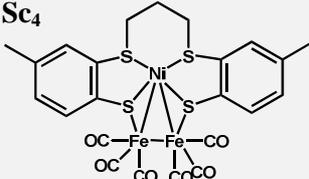
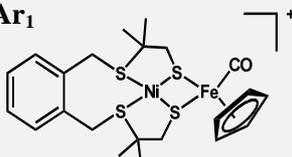
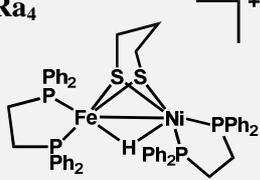
Des analyses par UV/Vis et IR (déplacement des bandes $\nu(\text{CO})$) ont également permis de montrer l'oxydation quantitative du complexe en un complexe anionique après ajout de 1.1 équivalent de TFA, et donc par déduction de prouver la réduction des protons.

Le complexe $[\text{Ni}(\text{xbsms})\text{FeCp}(\text{CO})](\text{BF}_4)$ d'Artero *et al.*¹²⁷ (Ar_1) a été le premier à montrer une activité de réduction des protons dans le DMF réellement efficace, par ajout successifs de TFA, (l'acide Et_3NHCl n'étant pas assez fort pour observer une activité catalytique), avec une surtension de 760 mV et un i_c/i_p maximal de 13 à 13 équivalents d'acide. Grâce à des expériences d'électrolyse menées sur 4 h., dans le DMF, sur électrode de mercure, avec du TFA comme acide (100 équivalents), à un potentiel de -1.83 V vs Fc/Fc^+ , environ 36 TON furent accomplis en 4 h. (équivalent à un TOF d'environ 9 h^{-1}), avec un rendement faradique de 70 %. Une analyse par GC a prouvé que le seul gaz formé est du dihydrogène.

Enfin, un complexe [Ni-Fe-hydrure], le $[\text{HNiFe}(\text{pdt})(\text{dppe})(\text{CO})_3]^+$, synthétisé par Rauchfuss *et al.* en 2009, (Ra_4) se révéla actif en terme de réduction des protons.¹¹⁸ D'autres complexes du même type, où seuls les ligands phosphines et thiolates varient (dppe ou dcpe et edt ou pdt), ont été synthétisés et ont montré une activité catalytique très intéressante;^{118,119} ces complexes ont des surtensions comprises entre 590 et 260 mV pour le meilleur d'entre eux ($\text{L} = \text{PPh}_2\text{Py}$), et des TOF définis par voltammétrie cyclique compris entre 20 et 310 s^{-1} . Ces résultats encourageants n'ont été confirmés par aucune expérience d'électrolyse ni de mesure de production d'hydrogène.

¹³⁸ A. Perra, E. S. Davies, J. R. Hyde, Q. Wang, J. McMaster, M. Schröder, *Chem. Comm.*, **2006**, 1103-1105

Tab 8. Comparatif des quatres complexes [NiFe] actifs en production d'hydrogène

Catalyseur	TESTS IR/RMN	ELECTROCHIMIE			ELECTROLYSE	
		Ic/ip	TOF(s-1)	η (mV)	TON	TOF (h ⁻¹)
Se₁ 	Vibration CO déplacée Détection d'hydrogène libre par RMN	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sc₄ 	Oxydation totale du composé après ajout de TFA	12	n.d.	n.d.	6 après 1 h.	6 (dégradation après 1 h.)
Ar₁ 	n.d.	13	n.d.	760	36 après 4 h.	9
Ra₄ 	n.d.	n.d.	20-310	590-260	n.d.	n.d.

Il est intéressant de noter que la plupart de ces complexes (hormis ceux de Rauchfuss (Ra₄)) ont un environnement purement soufré de type S₄ autour du nickel (pour ceux de Sellmann Se₁ et Schröder Sc₄ purement thiolate), mais qu'aucun n'arrive à respecter la géométrie tétraédrique autour du nickel. Par ailleurs, les deux complexes de Sellmann et Schröder sont certes actifs, mais sont des modèles plus éloignés des hydrogénases [NiFe] car ce sont des complexes trinucéaires.

A l'exception du complexe Ar₁ dont les expériences d'électrolyse montrent des activités catalytiques de réduction des protons en hydrogène intéressantes, peu peuvent être considérés comme de bons catalyseurs (l'activité catalytique intéressante en CV des complexes de Rauchfuss n'a malheureusement pas été confirmée par des mesures d'électrolyse).

Des complexes non plus biomimétiques mais bioinspirés, quitte à s'éloigner largement du modèle du site actif des hydrogénases [NiFe], ont été synthétisés, en tenant compte toutefois de quelques paramètres retrouvés chez l'enzyme qui semblent important pour l'activité : un atome de nickel de géométrie tétraédrique, des complexes bimétalliques, un environnement soufré ou du moins des ponts thiolates entre les deux métaux.

3) Complexes bioinspirés actifs en production d'hydrogène

Plusieurs complexes bimétalliques [NiRu] ont été synthétisés en remplaçant le fer par un atome de ruthénium et se sont révélés être de bons catalyseur pour la production d'hydrogène.¹³⁹ Le choix du

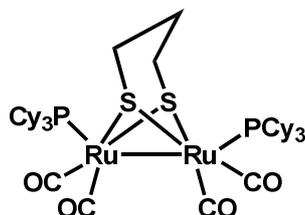
¹³⁹ S. Canaguier, V. Artero, M. Fontecave, *Dalton Trans.*, **2008**, 3, 315–325

ruthénium s'explique pour plusieurs raisons ; une des premières est que les complexes de ruthénium sont fréquemment utilisés comme catalyseurs d'hydrogénation ou de transfert d'hydrogène, car le Ru(II) peut coordonner facilement des ligands durs comme mous, incluant le dihydrogène et les hydrures. Cette propriété est nécessaire pour un métal afin de remplir le rôle que tient le fer dans la réaction de réduction des protons catalysée par les hydrogénases [NiFe]. La synthèse de complexes de ruthénium contenant des ligands très variés est aussi bien plus facile que celle de complexes de fer (II) similaires.

De plus, le fer (II) de l'enzyme native ne change pas de degré rédox au cours du cycle catalytique, ce qui laisse suggérer que le rôle des ligands carbonyles et cyano du site actif se limite à la seule modulation de l'environnement électronique du fer. Par suite, le motif {Fe(CO)(CN)₂} présent dans l'enzyme servirait seulement à moduler les propriétés électroniques du nickel et éventuellement de coordonner de manière pontante les ligands impliqués dans le cycle catalytique (hydrures ou hydrogène). Ainsi, d'autres motifs ayant des propriétés semblables et contenant des métaux différents pourraient être utilisés pour synthétiser de nouveaux complexes fonctionnels.¹³⁹

Le ruthénium, isoélectronique du fer, a souvent des propriétés similaires mais s'avère bien plus stable, notamment parce que sa sphère de coordination reste intacte au cours de réactions rédox.

Enfin, l'équipe de Rauchfuss a par ailleurs démontré que des analogues di-ruthénium du site actif des hydrogénases [Fe-Fe] permet d'activer l'hydrogène et de former facilement des complexes hydrures stables,¹⁴⁰ chose impossible avec des complexes di-fer similaires.



Le groupe d'Artero *et al.* a utilisé des précurseurs organométalliques de richesse électronique comparable au motif {Fe(CO)(CN)₂}, comme du {Ru(*p*-cymène)Cl}⁺ ou du {Ru(CO)₂Cl₂}¹³⁶ en gardant un précurseur de nickel commun, le [Ni(xbsms)].

Un des premiers catalyseurs Ni-Ru actif a été le composé [Ru-(*p*-cymène)Cl]Cl qui travaille avec des surtensions de 870 mV et effectue un TON de 19.6 en 3 h d'électrolyse.

Le remplacement du ligand arène par un ligand Cp permet de passer de 870 mV à 660 mV, bien que 30 % de l'activité soit perdu après 1 h. d'électrolyse.

L'utilisation de ligand Cp* plus électrodonneur et plus encombrant a permis d'éliminer ce problème de stabilité, d'améliorer la vitesse de fonctionnement du catalyseur et de baisser la surtension d'environ 50 mV par rapport au complexe [Ni(xbsms)-RuCp(CH₃CN)](PF₆) correspondant.¹⁴¹

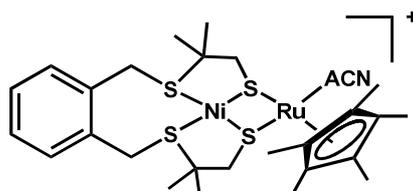
Une comparaison des performances catalytiques a permis d'établir une relation structure-activité pour la surtension et la vitesse de catalyse de ces complexes, et il semble que la surtension et la dégradation du catalyseur baissent d'autant plus que la densité électronique et l'encombrement stérique autour du ruthénium augmentent.

A ce jour, le complexe [Ni(xbsms)-RuCp*(CH₃CN)](PF₆)¹⁴² est celui qui présente la meilleure efficacité en catalyse, avec une surtension de 620 mV et un TON total de 27.8 après 3 h. d'électrolyse en présence d'Et₃NHCl dans du DMF. Un comparatif de quelques-uns de ces catalyseurs est présenté ci-dessous.

¹⁴⁰ A. K. Justice, R. C. Linck, T. B. Rauchfuss, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 13214-13215

¹⁴¹ S. Canaguier, L. Vaccaro, V. Artero, Rainer. Ostermann, J. Pécaut, M. J. Field, M. Fontecave, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 9350 – 9364

¹⁴² S. Canaguier, M. Fontecave, V. Artero, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, *7*, 1094–1099



Tab 9. comparaison des propriétés catalytiques de différents complexes [NiRu]

	Surtension (mV)	TON _{tot} sur 3 h	TOF (h ⁻¹)	TOF ₀ (h ⁻¹)	Réf.
[Ni(xbsms)Ru(CO) ₂ Cl ₂]	880	8.9	3	3.6	139
[Ni(xbsms)Ru(<i>p</i> -cym)Cl](Cl)	870	19.6	6.5	5.5	139
[Ni(xbsms)RuCp(dmsol)](PF ₆)	660	13	4.3	7	141
[Ni(xbsms)RuCp(CO)](PF ₆)	870	15.8	5.3	6.7	141
[Ni(xbsms)RuCp*(CH ₃ CN)](PF ₆)	620	27.8	9.3	11.1	142
[Ni(xbsms)RuCp*(O ₂)](PF ₆)	740	19.8	6.6	13.4	142
[Ni(xbsms)RuCp*(CO)](PF ₆)	820	6.6	2.2	2.9	142

Le groupe de Dubois *et al.* a été particulièrement actif dans le développement de catalyseurs efficaces dans la production catalytique d'hydrogène, contenant uniquement des métaux de la première série de transition, les plus abondants et les moins coûteux.

Ainsi, divers complexes de fer, cobalt ou nickel, et contenant deux ligands P^R₂N^{R'}₂, se sont avérés catalyser la réduction des protons en hydrogène.

Il a déjà été démontré que dans les hydrogénases [Fe-Fe] un atome d'azote présent grâce à un ligand azadithiolate sert de base, efficace pour le transfert de protons, la formation d'un hydrure et la rupture hétérolytique de l'hydrogène. La réactivité d'un complexe [FeP^R₂N^{R'}₂] et de son hydrure correspondant a mis en évidence un échange intermoléculaire entre le D₂O et l'hydrure métallique de ce complexe, qui est permis par l'amine secondaire du ligand PNP qui assure un relai de proton rapide.¹⁴³ D'autres études sur le même type de composés ont permis de confirmer le rôle d'une base dans l'échange rapide proton/hydrure pour des complexes fer-diphosphines, qui étaient déjà connus comme des complexes formant rapidement des complexes d'hydrures et d'hydrogène.¹⁴⁴

L'étude d'un complexe modèle, le complexe de fer *trans*-[HFe(PNP)(dmpm)(CH₃CN)]BPh₄,¹⁴⁵ a démontré, par ajout d'un équivalent d'acide, qu'il est d'abord protoné sur l'atome d'azote du ligand PNP (conduisant à deux formes *endo* et *exo*, selon la position du groupement méthyle de l'azote). La forme *endo* subit un échange intramoléculaire rapide proton/hydrure, depuis le ligand PNPH⁺ vers le ligand hydrure du complexe, pour former un complexe dihydrogène, suivant par le clivage hétérolytique de ce dernier, libérant du dihydrogène.

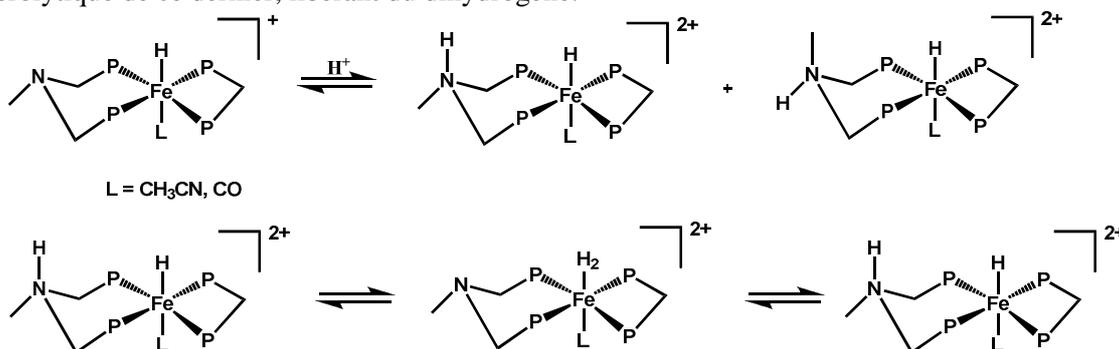


Fig 28. Etude des différents états de protonation par ajout d'acide sur un complexe mononucléaire de fer(II) comportant un groupement amine dans sa sphère de coordination

¹⁴³ C.J. Curtius, A. Miedaner, R. Ciancanelli, W.W. Ellis, B.C. Noll, M.R. DuBois, D.L. DuBois, *Inorg Chem*, **2003**, *42*, 216-227.

¹⁴⁴ G. J. Kubas, J.P. Jr Fackler, *Modern Inorg. chem.*, **2001**, 159

¹⁴⁵ R. M. Henry, R. K. Shoemaker, D. L. DuBois, M. Rakowski DuBois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9, 3002-3010

En présence de deux équivalents d'acide, le principe reste le même :

- une première protonation intervient sur le ligand PNP, conduisant à deux isomères, dont la forme *endo* connaît un échange intramoléculaire protons/hydrures pour aboutir au complexe $[\text{HFe}(\text{PNHP})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$
- une deuxième protonation sur l'hydrure métallique permet la formation d'un complexe $[(\text{H}_2)\text{Fe}(\text{PNHP})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$

Le ligand en *trans* du ligand-hydrure semble également jouer un rôle clé, ce qui a été prouvé en étudiant un complexe analogue, le ligand CH_3CN en *trans* étant remplacé par un ligand CO .

La protonation de ce dernier dans de l'acétone d_6 avec un excès d'acide triflique résulte en une seule protonation, celle du ligand PNP, aucun complexe d'hydrogène n'étant observé.

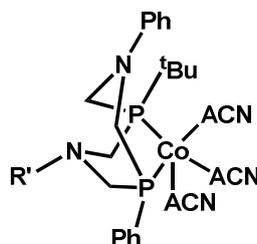
Les échanges *intra* et *inter* moléculaires rapides qui sont proposés pour expliquer la présence d'un intermédiaire dihydrogène ne sont pas non plus observés.

Enfin, là où l'échange $\text{Fe-H}/\text{D}_2\text{O}$ est très rapide pour le complexe octaédrique précédent de fer avec un ligand acétonitrile en *trans* de l'hydrure, il est ralenti de plusieurs ordres de grandeurs dans le cas où ce ligand CH_3CN est échangé pour un ligand CO .

Ces différences sont attribués au fait qu'un ligand dihydrogène en *trans* du CO est plus acide qu'un ligand dihydrogène en *trans* d'un ligand CH_3CN .¹⁴⁶ Ainsi, la barrière d'énergie nécessaire à la formation d'un intermédiaire dihydrogène par un échange de protons à partir du ligand PNPH^+ est plus importante dans le cas de ce complexe et la formation d'un complexe d'hydrogène doublement protoné est donc défavorable.

Des complexes utilisant des ligands du même type et du cobalt(II) ont été synthétisés par le même groupe, qui peuvent être représentés sous forme générale $\text{Co}(\text{P}^{\text{tBu}}_2\text{N}^{\text{R}'}_2)(\text{CH}_3\text{CN})_n(\text{BF}_4)_2$ ($n=2, 3$ et $\text{R}'=\text{Ph}, \text{Bz}$). La variation des ligands du phosphore ou de l'azote apportent des changements dans la structure et la réactivité de ces complexes.

En particulier, le complexe $[\text{Co}(\text{P}^{\text{tBu}}_2\text{N}^{\text{Ph}}_2)(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{BF}_4)_2$ ¹⁴⁷ a montré d'excellentes propriétés catalytiques pour la formation d'hydrogène, puisqu'il fonctionne avec une surtension de 160 mV et un TOF de 160 s^{-1} en utilisant du tétrafluorobure de bromoanilinium comme source de protons.



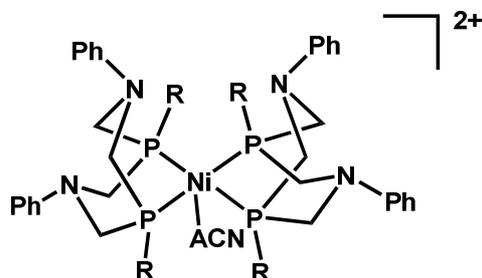
Des complexes mononucléaires de nickel du type $[\text{NiP}_2\text{N}_2]$ ont également été synthétisés par le groupe de Dubois *et al.* Selon la nature des substituants sur l'azote, le phosphore et le nickel (avec un ligand CH_3CN en *trans* de l'hydrure qui permet d'augmenter l'activité de type hydrogénase comme reporté pour les complexes mononucléaire de fer), et donc selon les caractéristiques des premières et deuxièmes sphères de coordination du nickel, l'activité de ces complexes se trouve changée. La fine modulation de chacune de ces caractéristiques leur a permis de sélectionner les modifications importantes pour avoir une bonne activité catalytique et retenir ainsi un complexe modèle, qui offre le meilleur compris surtension/TON/TOF.

Chronologiquement, le premier complexe à avoir permis une avancée notable en terme de performance catalytique, a été le complexe $[\text{Ni}(\text{P}^{\text{Ph}}_2\text{N}^{\text{Ph}}_2)]$ ^{20,137} où le ligand $\text{P}^{\text{Ph}}_2\text{N}^{\text{Ph}}_2$ est le 1,3,5,7-

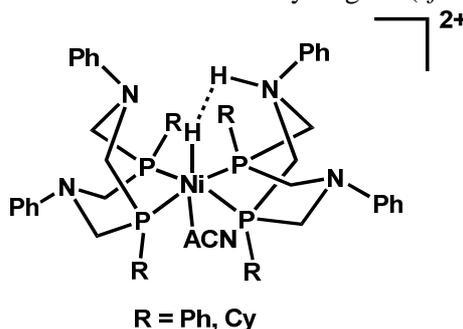
¹⁴⁶ S. E. Landau, R.H. Morris, A.J. Lough, *Inorg. Chem.*, **1999**, 38, 6060-6068

¹⁴⁷ E.S. Wiedner, J.Y. Yang, W.G. Dougherty, W.S. Kassel, R.M. Bullock, M. Rakowski DuBois, D.L. DuBois, *Organometallics*, **2010**, 29, 21, 5390-5401

tétraphényl-1,5-diaza-3,7-diphospacyclooctane. Dans des solutions de DMFH⁺, il catalyse la réduction des protons avec un TOF estimé en CV à 350 s⁻¹, comparable à celui retrouvé chez les hydrogénases [NiFe] qui est d'environ 500-700 s⁻¹,¹⁴⁸ et sa surtension se situe aux alentours de 300 mV. Un autre complexe, où le phosphore porte un groupement cyclohexyle et l'azote un groupement benzyle, s'avère lui plus efficace pour l'oxydation de l'hydrogène, alors que le TOF pour la production d'hydrogène est de seulement 5 s⁻¹.¹⁴⁹



Par la suite, une série de complexes du même type, en gardant le résultat préliminaire ci-dessus en tête, a été synthétisée par le même groupe en faisant varier les substituants sur l'atome de phosphore du ligand P₂N₂,¹⁵⁰ afin d'évaluer l'importance de la première sphère de coordination sur l'activité catalytique. L'influence de l'amine sur la protonation et le transfert de protons sera discutée plus tard. Sur la base d'études expérimentales et théoriques, il a été proposé que l'intermédiaire réactionnel pour des complexes du type [Ni(P^R₂N^{R'}₂)₂(CH₃CN)]²⁺ représenté ci-dessous, est nécessaire pour la formation de la liaison H-H pendant la formation du dihydrogène (cf. fig. 28).



La capacité du métal à devenir fortement donneur d'hydrure influe donc sur l'efficacité du catalyseur, capacité aussi dépendante des substituants de la première sphère de coordination, tant par les propriétés électroniques des phosphines que par l'interaction stérique entre deux groupements phosphines voisins.

Lorsque le complexe comporte des groupements encombrants, l'activité catalytique diminue ; ceci est d'autant plus vrai lorsque le groupement encombrant est un alkyl (comparaison entre n-butyl et 2,4,4-triméthylpentyl) plutôt qu'un aryl (comparaison entre phenyl et benzyl). Cet encombrement stérique semble avoir pour effet de bloquer l'accès de l'acide à la position *endo* de l'azote, donc la protonation de l'azote (du ligand PNP comme vu ci-avant).

Enfin, il est à noter que l'ajout d'eau augmente de manière notable l'activité catalytique, et ce d'autant plus que les groupements présents sur le phosphore sont encombrants, effet accentué pour les groupements alkyles (*n*-Butyl par exemple).

¹⁴⁸ C. Léger, A. K. Jones, W. Roseboom, S. P. J. Albracht, Fraser A. Armstrong, *Biochemistry*, **2002**, *41*, 15736-15746

¹⁴⁹ K. Frazee, A. D. Wilson, A. M. Appel, M. Rakowski DuBois, D. L. Dubois, *Organometallics*, **2007**, *26*, 3918-3924

¹⁵⁰ U. J. Kilgore, M. P. Stewart, M. L. Helm, W. G. Dougherty, W. S. Kassel, M. Rakowski DuBois, D. L. DuBois, R. Morris Bullock, *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 10908-10918

Ceci pourrait venir du fait que dans ce cas les molécules d'eau prennent le rôle de relai à protons, qui n'est plus assurée par les amines.

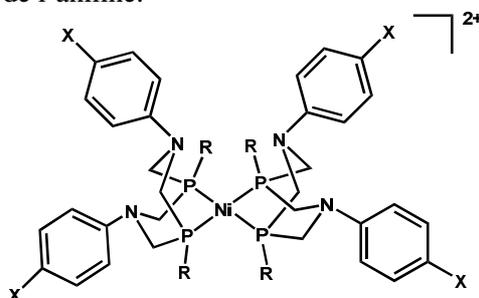
Un comparatif des activités catalytiques de différents catalyseurs selon le type de substituants présents sur le phosphore, par ajout [(DMF)H]OTf, est donné ci-dessous.

Les valeurs entre parenthèses représentent l'effet de l'ajout d'eau dans le milieu sur le TOF.

Tab 10. comparaison des propriétés catalytiques de différents complexes $[[Ni(P^R_2N^{Ph}_2)(CH_3CN)]^{2+}$ selon le groupement R du phosphore, en présence d'acide [(DMF)H]OTf et d'eau (entre parenthèses)

R	TOF (s ⁻¹)	Surtension (mV)
<i>n</i> -butyl	46 (1820)	450 (500)
2-phenylethyl	31 (1080)	330 (450)
2,4,4-trimethylpentyl	<1 (69)	360 (450)
Phenyl	590 (720)	300 (320)
Benzyl	7 (130)	410 (460)

En tenant compte de ces résultats, Dubois *et al.* ont synthétisé plusieurs complexes du type $[Ni(P^{Ph}_2N^{C_6H_4X})_2](BF_4)_2$ ¹⁵¹ afin d'évaluer quelles sont les améliorations de l'activité catalytique apportées par un changement dans la seconde sphère de coordination, plus préciser en faisant varier la nature des substituants en *para* de l'aniline.



Il a alors été démontré que ceci affecte à la fois les propriétés rédox et la force thermodynamique pour la production d'hydrogène, et donc à terme les propriétés électrocatalytiques (entre autres le TOF) du catalyseur.

La variation dans une large gamme de la basicité au sens de Brønsted permise par ces différents dérivés modifie le caractère électrodonneur du groupement X en position N-aryl.

Le changement de ce groupement sur l'amine module aussi l'encombrement stérique sur le métal et ses propriétés électroniques.

En résumé, le rendement catalytique augmente d'autant plus que le caractère électrodonneur de l'amine baisse, et donc d'autant plus que la basicité de l'amine augmente, car ceci favorise le relargage de l'hydrogène.

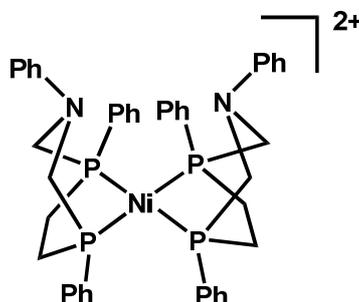
En présence de [(DMF)H]OTf et d'eau (valeurs entre parenthèses), deux complexes apparaissent les plus intéressants, tant en terme de surtensions pour le premier (X=Br) qu'en terme de vitesse pour le deuxième (X=CH₂P(O)(OEt)₂). Un récapitulatif est donné dans le tableau ci-dessous.

¹⁵¹ U. J. Kilgore, J. A. S. Roberts, D. H. Pool, A. M. Appel, M. P. Stewart, M. Rakowski DuBois, W. G. Dougherty, W. S. Kassel, R. M. Bullock, D. L. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 5861-5872

Tab 11. comparaison des propriétés catalytiques de différents complexes $[[Ni(P^{\text{Ph}}_2N^{\text{R}}_2)_2]^{2+}$ selon le groupement R sur l'azote, différentes amines substituées par des groupements X en position para, en présence d'acide $[(DMF)H]OTf$ et d'eau (entre parenthèses)

X	TOF (s^{-1})	Surtension (mV)
OMe	310 (480)	310 (330)
Me	590 (770)	340 (360)
$CH_2P(O)(OEt)_2$	500 (1850)	320 (370)
H	590 (720)	300 (320)
Br	740 (1040)	280 (290)
CF_3	95 (120)	300 (300)

Enfin, très récemment, la même équipe a synthétisé un complexe contenant un ligand cyclique à sept atomes de carbone, $P^{\text{Ph}}_2N^{\text{Ph}}_2$, avec une seule amine « pendante »,¹⁹ ce qui permet d'éviter la formation d'isomères non productifs pendant la réduction et la protonation de ce complexe. En effet, même si la forme protonée de ce dernier peut être *endo* ou *exo*, la stabilisation par une seconde interaction N-H n'est plus possible.

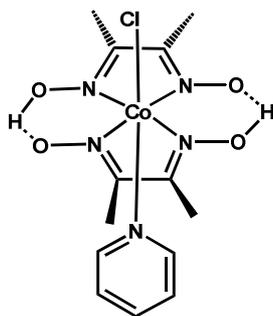


La surtension calculée pour ce complexe est d'environ 625 mV et le TOF exceptionnellement élevé (comparé aux $720 s^{-1}$ du complexe ci-dessus où X = H et R = phényle) puisque qu'il est de $33\,000 s^{-1}$ en présence d'acide $[(DMF)H]OTf$ et supérieur à $100\,000 s^{-1}$ en ajoutant de l'eau. Ce résultat est néanmoins à nuancer car il représente un TOF mesuré en voltammétrie cyclique et non pas un TOF mesuré par électrolyse, qui donne des TON faibles, compris entre 5.6 et 11.4 pour une durée d'expérience non indiquée. Par contre, les rendements faradiques sont quantitatifs et le volume d'hydrogène maximal produit estimé à 5.7 ml.

Artero *et al.* ont synthétisé des complexes mononucléaires de cobalt, des cobaloximes, qui sont des complexes pseudomacrocycliques bis (dialkylglyoximate) de cobalt, préparés au départ en tant que modèles biomimétiques de la vitamine B12.¹⁵² Les complexes préparés peuvent être écrits sous forme générale $[Co(LH)_2R_1R_2]X$ où L = dmg, gH ; $R_1, R_2 = Py, BF_2, OH_2, Cl, PBu_3$; X = \emptyset ou PF_6 . Le plus intéressant, puisqu'il effectue 100 TON par électrolyse sur électrode de mercure en 2.5 h. à -0.90 V (vs Ag/AgCl) avec du chlorure de triéthylamine comme acide, est le complexe $[Co(dmgH)_2pyCl]$ représenté ci-dessous.¹⁵³

¹⁵² G. N. Schrauzer, *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 97

¹⁵³ M. Razavet, V. Artero, M. Fontecave, *Inorg. chem.*, **2005**, *44*, *13*, 4786-4795



L'inconvénient majeur de ces catalyseurs est leur instabilité en milieu acide ($\text{pH} < 5$), bien que des conditions acides fortes ne soient pas forcément obligatoires à leur utilisation pour la réduction catalytique des protons en hydrogène. Leur activité et leur stabilité peuvent être améliorées en modifiant les substituants en position axiale et/ou équatoriale.

Pour pallier à ces problèmes d'instabilité par hydrolyse en milieu acide et améliorer les propriétés catalytiques, notamment la surtension, Artero *et al.* ont synthétisé des complexes de cobalt et de nickel diimine-dioxime,¹⁵⁴ qui sont d'excellents catalyseurs en production d'hydrogène et opèrent à des surtensions très faibles, d'environ 200 mV. Ils effectuent plusieurs dizaines de TON en général, quelque soient les ligands axiaux et équatoriaux, et lorsque le métal utilisé est du cobalt.

Par exemple, des solutions millimolaires dans de l'acétonitrile de $[\text{Co}(\text{DO})(\text{DOH})\text{pnBr}_2]$ et de $[\text{Co}(\text{DO})_2\text{BF}_2]\text{pnBr}_2]$ (complexes qui ont des TON de respectivement 40 et 20 par électrolyse sur électrode de mercure à environ -0.8 V vs Fc/Fc^+ avec du $p\text{-CN}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NH}_3(\text{BF}_4)$ comme source de proton), en présence de 30 équivalents de cet acide, ne montrent pas de dégradation, tant par suivi RMN qu'UV-visible. En comparaison, des solutions de $[\text{Co}(\text{dmgBF}_2)_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ se décomposent dans les mêmes conditions avec des demi-vies de 15 h.

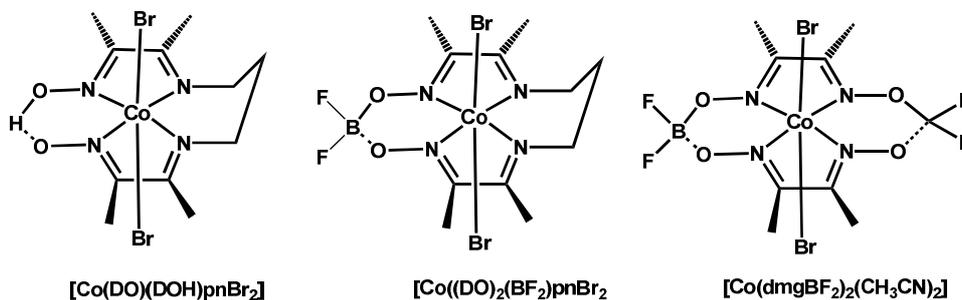


Fig 29. Cobaloxamines actives en réduction des protons en hydrogène

Ces résultats peuvent être comparés avec les activités de nombreux complexes de nickel plan carrés, mono ou polynucléaires. Par exemple, Crabtree *et al.* ont synthétisé en 1992 un complexe mononucléaire de nickel présentant trois types de ligand azotés différents autour du nickel, effectuant 12.7 TON en 12 h d'électrolyse sur électrode de graphite à -1.1 V vs SCE à $\text{pH} = 2$.¹⁵⁵ Un autre, un complexe bis-cyclame de nickel(II), a été préparé par Sauvage *et al.* en 1988¹⁵⁶ et présente une activité 8 fois supérieure au complexe équivalent monomérique ; il effectue 100 TON par électrolyse à -1.5 V vs SCE sur électrode de mercure à $\text{pH} = 7$ en milieu tampon phosphate.

¹⁵⁴ P.-A. Jacques, V. Artero, J. Pécaut, M. Fontecave, *P.N.A.S.*, **2009**, *106*, 49, 20627-20632

¹⁵⁵ L. L. Efron, H. H. Thorp, G. W. Brudvig, R. H. Crabtree, *Inorg. Chem.*, **1992**, *31*, 9, 1722-1724

¹⁵⁶ J. P. Collin, A. Jouaiti, J. P. Sauvage, *Inorg. Chem.*, **1988**, *27*, 1986-1990

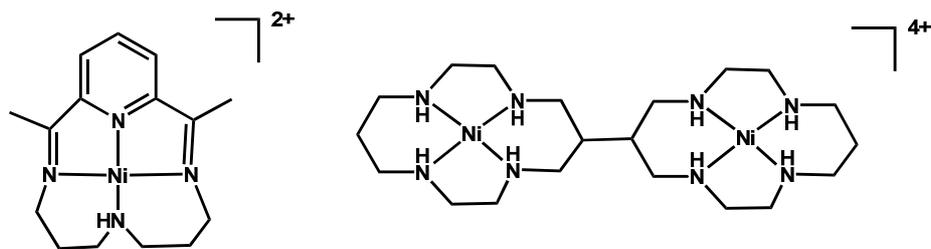


Fig 30. Complexes de nickel-cyclames actifs en réduction des protons en hydrogène

Un greffage de certains de ces complexes a été accompli par l'équipe d'Artero *et al.* sur des nanotubes de carbone ; ces électrodes modifiées rendent possible une catalyse hétérogène, augmentant largement l'activité de ces catalyseurs.¹⁵⁷ Ainsi, un complexe mononucléaire de nickel(II) de Dubois¹³⁷, greffé sur une surface Ni-ITO-MWCNT, avec du DMFH⁺ comme acide, dans de l'acétonitrile, catalyse la réduction des protons avec une surtension de 200 mV et des TON supérieurs à 20 000 en 1 h. (TOF d'environ 6 s⁻¹ mesuré par électrolyse), des rendements faradiques d'environ 94 % et pas de perte notable d'activité.

Même si les complexes synthétisés sont encore loin de présenter des activités catalytiques de réduction des protons en hydrogène comparables à celles des hydrogénases [NiFe], plusieurs catalyseurs offrent des perspectives intéressantes.

Devant les enzymes, certains de ces catalyseurs ont des avantages, notamment une certaine robustesse en milieu acide, dans les solvants organiques classiques et une vitesse de catalyse intéressante.

Les complexes de Ni-Ru synthétisés par Artero *et al.* montrent l'importance du ruthénium dans l'activité catalytique, complexes dont les structures restent encore proches de celle des enzymes.

D'autres systèmes (complexes mononucléaires de nickel synthétisés par Dubois *et al.*, cobaloximes synthétisés par Artero *et al.*) s'en éloignent beaucoup plus, mais se sont avérés très efficaces en catalyse, bien plus que les complexes biomimétiques.

Certaines caractéristiques de ces complexes apparaissent essentielles :

- La présence d'une base adjacente comme c'est le cas pour les complexes mononucléaires de type NiP₂N₂ synthétisés par Dubois *et al.*^{19,20}
- La présence de ponts thiolates entre les deux métaux, entre Ni et Ru ou Fe, comme par exemple pour les complexes de type [Ni(xbsms)RuXACN]PF₆ (Ru = *pcym*, Cp, Cp*) synthétisés par Artero *et al.* et d'un environnement souffré autour du nickel^{139,141,142}
- La présence de ligands donateurs d'électrons sur le ou les ions métalliques du complexe, avec une augmentation de l'activité d'autant plus que les effets donateurs augmentent (*cf.* augmentation de l'activité entre [Ni(xbsms)RuXACN]PF₆ où X = Cp et X = Cp*)¹⁴²

D'autres, qui semblent tout aussi importante pour l'activité catalytique, ont néanmoins été oubliées ou impossible à respecter, comme l'environnement tétrathiolate autour du nickel et sa géométrie tétraédrique, les complexes synthétisés à ce jour étant tous plan-carré. Cette constatation a guidé notre approche, que nous allons détailler dans la partie suivante, afin d'élaborer de nouveaux catalyseurs et de nouveaux ligands utiles pour la synthèse de complexes originaux actifs en catalyse.

¹⁵⁷ European patent application EP-08 290 988.8

Partie 2 : Synthèse de complexes inspirés du site actif des hydrogénases [NiFe]

I. Stratégie générale pour la synthèse de complexes [Ni(II)Ru(II)] comportant un motif {NiS₂μS₂Ru}

Les éléments clés qui semblent favoriser une activité de type hydrogénase, surtout en réduction des protons, ont été tirés d'une étude approfondie du site actif de nombreuses hydrogénases [NiFe], schématisé ci-dessous, ainsi que de leurs modèles structurels et fonctionnels.

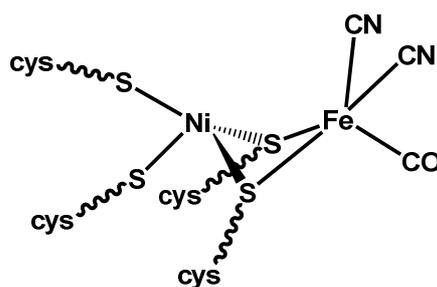


Fig 31. Représentation simplifiée du site actif d'une hydrogénase [Ni-Fe]

Il nous est apparu important de synthétiser des complexes qui tiennent compte de plusieurs paramètres :

- Contenir un complexe de nickel de géométrie tétraédrique, comme dans l'enzyme native, et non pas plan carré comme dans les modèles existants
- Comporter si possible quatre ligands thiolate, donateurs d'électrons, et non pas des ligands thioéther par exemple, qui ne contribuent pas assez à enrichir l'environnement électronique autour du Ni(II)
- Posséder deux ligands thiolates autour du nickel suffisamment réactifs vis-à-vis d'un second complexe ou sel métallique (Fe(II) comme dans l'enzyme ou Ru(II) comme dans certains modèles) afin d'accéder à des complexes bimétalliques comportant deux ligands thiolate pontants
- Avoir des ligands fortement σ donateurs sur l'atome de fer ou de ruthénium, comme c'est le cas pour l'enzyme avec les ligands CN⁻

Afin de respecter l'environnement tétrathiolate S₄ autour du nickel, la méthode la plus simple consiste à préparer un complexe mononucléaire de nickel [NiS₄]²⁺, dont deux des ligands thiolates pourront se coordiner sur un complexe de Fe(II), l'assemblage des deux complexes par ces deux ponts sulfures conduisant au complexe [Ni-Fe] recherché. Cependant, avec un nombre élevé de fonctions thiols dans le ligand de départ, la synthèse directe de complexes mononucléaires [NiS₄]²⁺ pose de nombreux problèmes de polymérisation et les isoler représente un challenge.

Afin de construire de tels systèmes binucléaire $S_2Ni(\mu-S)_2MétL$ pour lesquels l'atome de Ni (II) est lié par quatre ligands thiolate et relié à un deuxième complexe organométallique riche en électron à travers deux ponts $\mu-S$, d'autres approches existent :

- Une condensation d'un complexe $[LNiS_3]^+$ avec un complexe organométallique monothiolate de Fe(II) (ou d'un autre métal (II))
- Une condensation d'un complexe $[L_2NiS_2]$ avec un complexe organométallique dithiolate

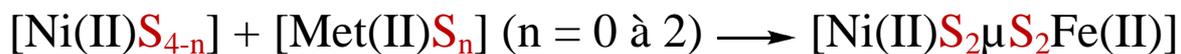


Fig 32. Equation générale de la voie de synthèse de complexes Ni-Fe tétrathiolates obtenu par assemblage de complexes de Ni(II) et Fe(II)

Dans un premier temps, nous avons remplacé l'atome de Fe(II) par un atome de Ru(II), dont les complexes offrent de nombreux avantages par rapport à ceux de fer (stabilité accrue, meilleure capacité à former des hydrures, etc...) (cf. paragraphe sur les modèles fonctionnels d'hydrogénases [NiFe]).

En plus des thiolates, d'autres ligands présents dans les complexes de Ru(II) (ligands π accepteurs et σ donateurs riches en électrons, comme les arènes, carbènes ou cyclopentadiénide pour modéliser respectivement les ligands CO et CN de l'enzyme) et de Ni(II) permettrons de moduler leurs propriétés électroniques, de favoriser la géométrie tétraédrique du nickel, d'introduire un relais de protons dans la sphère de coordination du nickel, améliorant souvent l'activité de ces modèles (vis-à-vis de la réduction des protons) ou encore d'apporter un effet chélate plus important, favorisant la formation de complexes mononucléaires.

Le partage des fonctions thiolates entre les deux complexes et leur assemblage final sont envisagés de la même manière qu'expliquée ci-dessus pour la synthèse de complexes Ni(II)-Fe(II) tétrathiolates autour du nickel.

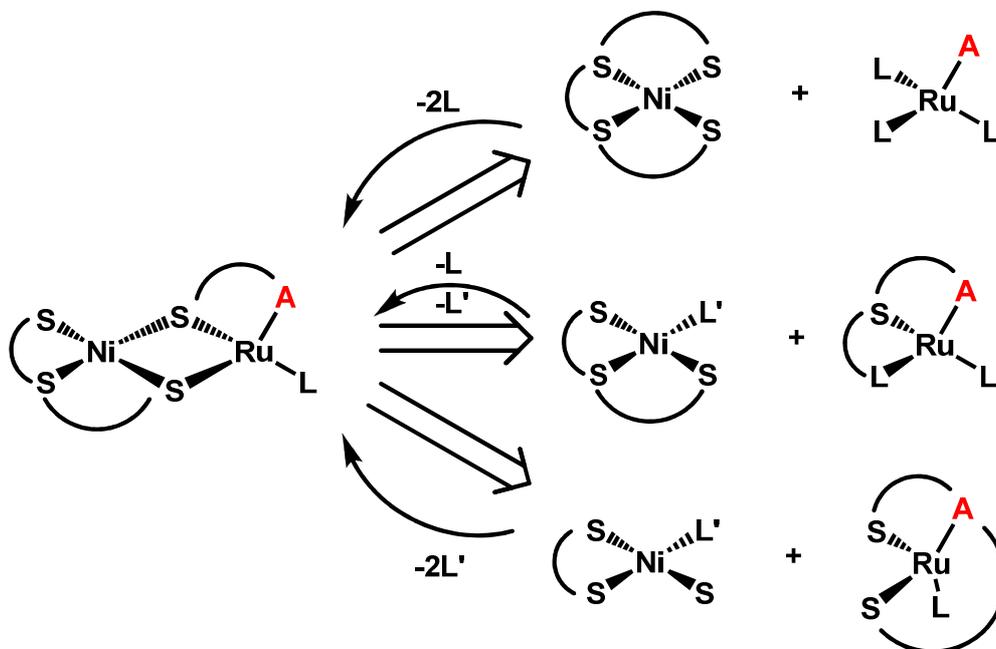


Fig 33. Différentes approches pour la synthèse de complexes bimétalliques avec un motif $S_2Ni(\mu-S)_2MétL$. **A** représente le ligand arène/Cp/carbène

II. Conception des complexes de ruthénium (II) et des ligands associés

En plus des sulfures que doit porter le complexe bimétallique, il est possible de moduler les propriétés électroniques du complexe de ruthénium selon les ligands présents dans la première sphère de coordination.

L'équipe de M. Fontecave et V. Artero a montré, dans le cas de complexes modèles [NiRu], que plus les ligands autour du ruthénium sont donneurs d'électrons, plus la surtension pour réduction des protons diminue.^{158,159} L'encombrement stérique joue sur la stabilité du catalyseur, amélioré d'autant plus que l'encombrement stérique est important, et ainsi sur l'activité du catalyseur en électrolyse (nombre de TON qu'il effectue).

Tab 12. Comparatif de l'activité de réduction des protons de complexes [Ni(xbsms)Ru] selon les ligands présents sur le complexe de ruthénium

	Surtension (mV)	TON _{tot} sur 3 h	Réf.
[Ni(xbsms)Ru(CO) ₂ Cl ₂]	880	8.9	136
[Ni(xbsms)Ru(<i>p</i> -cym)Cl](Cl)	870	19.6	138
[Ni(xbsms)RuCp(dmsO)](PF ₆)	660	13	139
[Ni(xbsms)RuCp*(CH ₃ CN)](PF ₆)	620	27.8	139

Pour les quatre types de ligands du ruthénium (CO, *p*-cym, Cp, Cp*), combinés avec le même complexe de nickel [Ni(xbsms)], la meilleure activité est observée avec le ligand pentaméthylcyclopentadienyl (Cp*). Il est celui qui augmente le plus la densité électronique et l'encombrement stérique autour du ruthénium, baissant respectivement la surtension et augmentant la stabilité et l'efficacité catalytique (TON/TOF).

Par exemple, le remplacement des ligands CO par un ligand Cp* triple le TON et baisse la surtension de 260 mV.

Le complexe possédant un ligand de type arène a un TON plus élevé que celui avec un Cp (19,6 vs. 13), du en partie à son encombrement stérique plus important. Par contre, étant moins σ donneur que le ligand Cp, sa surtension est bien plus grande (870 mV vs. 660 mV).

Le faible effet donneur apporté par les ligands CO, en comparaison aux autres ligands (*p*-cym, Cp et Cp*) fait que sa surtension est la plus élevée des quatres, alors que son encombrement stérique faible ne permet pas d'obtenir des TON importants. Il est celui qui donne les plus mauvais résultats en termes d'activité catalytique.

De cette étude, deux catégories de ligands nous sont apparus très intéressantes :

- Les ligands Cp, fortement σ donneurs ; les ligands Cp*, plus encombrant et donneurs d'électrons, pourraient également être introduits suivant la même stratégie utilisée pour introduire les ligands Cp
- Les ligands arènes, certes moins σ donneurs, mais fortement encombrants, influeraient sur la stabilité du catalyseur et la vitesse de catalyse

Le ligand carbène, non reporté ici, est très fréquemment utiliser en catalyse organométallique et influencerait de manière certaine sur l'activité des catalyseurs.

Très fortement σ donneur, il présente aussi l'avantage d'être grandement modifiable. Les groupements présents sur chacun des deux azotes du noyau hétérocyclique peuvent être introduits de manière

¹⁵⁸ Y. Oudart, V. Artero, J. Pecaut, C. Lebrun, M. Fontecave, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, 18, 2613-2626

¹⁵⁹ S. Canaguier, M. Fontecave, V. Artero, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 7, 1094-1099

indépendante et choisis afin de moduler l'encombrement stérique et/ou la force du caractère électrodonneur du ligand carbène final.

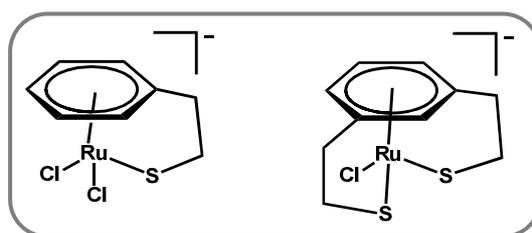
Dans un premier temps, nous avons étudié les structures et réactivités de catalyseurs de ruthénium existants qui comportent des ligands Cp, arènes et carbènes, afin de nous en inspirer pour la conception de complexes de ruthénium originaux, qui par ailleurs comporteront des ligands thiolates afin d'être mis à réagir sur le complexe de nickel.

Cette étude sera aussi l'occasion d'analyser les voies de synthèse qui ont été utilisées pour synthétiser de tels complexes et de reporter également d'autres stratégies qui ont permis de les préparer.

Enfin, en comparant les avantages et inconvénients de chacune des stratégies mises en œuvre, nous envisagerons à chaque fois la voie de synthèse la plus adaptée pour la préparation de ces complexes de Ru(II) contenant ces trois types de ligands.

1) Complexes de type arène-ruthénium

Bien que les ligands de type η^6 -arene soient isoélectroniques des ligands η^5 -cyclopentadiényles et en général plus faciles à synthétiser, ils sont moins utilisés en chimie organométallique que les ligands cyclopentadiényles ou carbènes. Ils présentent cependant de nombreux avantages, comme une importante réactivité tant au niveau du métal que de l'arène, ce qui fait qu'ils sont des précurseurs très utiles, ainsi qu'une grande stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse, ce qui favorise par exemple le développement de chimie en milieu aqueux. Nous avons alors pensé à ce type de ligand et à la synthèse de deux précurseurs de ruthénium (II) originaux, monothiolate et dithiolates, de type arène-ruthénium ci-dessous :



a) Mise au point de la stratégie de synthèse

La synthèse de complexes arène-ruthénium peut s'effectuer selon différentes méthodes, principalement par réaction entre un diène et du trichlorure de ruthénium RuCl_3 pour donner l'arène ruthénium recherché ou par échange d'un ligand contenant un noyau aromatique, échangé avec le noyau arène d'un complexe de ruthénium.

La première voie de synthèse nécessite la réduction d'un noyau aromatique en diène, la méthode de Birch (Na/NH_3) étant la méthode de choix (en général un mélange de plusieurs régioisomères est obtenu, selon les groupements électrodonneurs ou électroattracteurs présents sur le cycle aromatique).¹⁶⁰ Les composés à réduire ne doivent pas contenir de groupements trop sensibles à la réduction. Ce diène est ensuite chauffé en présence de $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ afin d'obtenir le complexe dimérique arène-ruthénium(II) correspondant, avec des ligands chloro pontants. Les fonctions polaires (thiols, amines, etc...) doivent être protégées ou protonées¹⁶¹ afin d'éviter tout problème de coordination résultant de la formation de mélange complexe de produits, entre autres due à la chélation d'amines ou de thiols libres avec du Ru(III).

¹⁶⁰ Birch A. J., Mukherji S. M., *J. Chem. Soc.*, **1949**, part VI, 2531-2536

¹⁶¹ Y. Miyaki, T. Onishi, H. Kurosawa, *Inorga Chimica Acta*, **2000**, 300-302, 369-377

Le complexe final monométallique est isolé après la rupture du complexe bimétallique, soit par ajout d'une base soit par coordination d'une ou plusieurs fonctions présentes dans le ligand de départ. Un exemple de cette voie de synthèse est présenté ci-dessous.¹⁶²

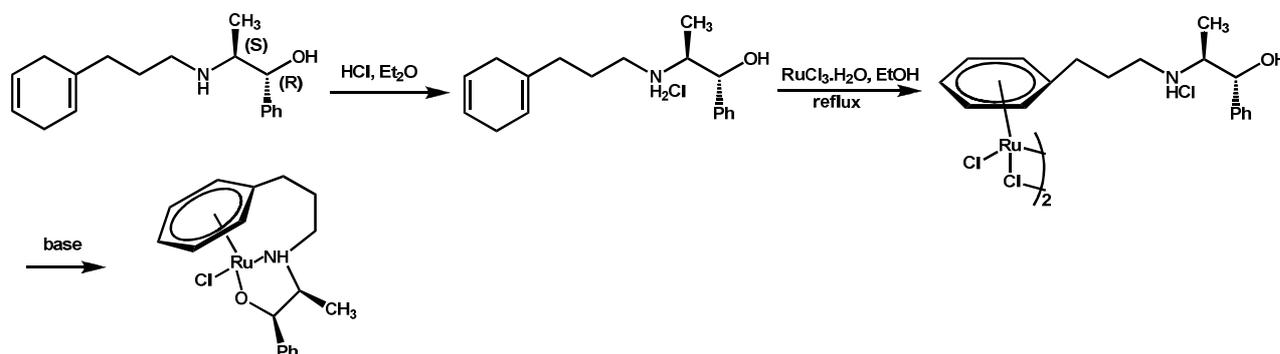


Fig 34. Préparation d'un complexe arène-ruthénium(II) d'amino alcool par réaction du diène correspondant avec du RuCl_3

Une autre stratégie consiste à chauffer un ligand aryl fonctionnalisé en présence d'un complexe dimérique arène-ruthénium, dans une réaction d'échange d'arènes. Il est souvent nécessaire de travailler en large excès de ligands entrants, et l'utilisation d'arènes ruthénium de départ plus labiles permet d'augmenter les rendements de cette réaction, souvent faibles avec des arènes pauvres en électrons (du type $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ ou $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$).

Alors qu'avec des complexes arènes de ce type la réaction reportée ci-dessous ne se produit pas, l'utilisation d'un complexe arène-ruthénium plus labile comportant un groupement ester sur la partie aromatique permet d'obtenir le produit final de manière quantitative.¹⁶³

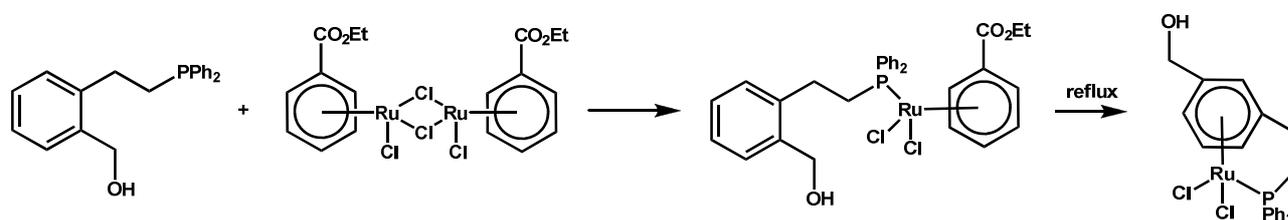


Fig 35. Préparation de complexes arène-ruthénium par réaction d'échange d'arène avec un arène-ruthénium labile comportant un groupement ester

Enfin, dans des cas très spécifiques, il est possible de former des complexes arène-ruthénium de type $\text{Ru}(\text{II})-(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_5)$ directement à partir d'un ligand comportant un noyau aromatique et de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$.¹⁶⁴ Dans cet exemple, la présence d'un groupement pyridyle permet d'induire un effet « template » intramoléculaire suffisamment fort pour ne pas avoir à passer soit par un échange d'arène, soit par une coordination du ligand contenant un noyau aromatique préalablement réduit.

¹⁶² J. Hannedouche, G. J. Clarkson, M. Wills, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 986-987

¹⁶³ B. Therrien, T. R. Ward, M. Pilkington, C. Hoffmann, F. Gilardoni, J. Weber, *Organometallics*, **1998**, *17*, 330-337

¹⁶⁴ C. Zheng, K. Kim, T. Matsumoto, S. Ogo, *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 2218-2225

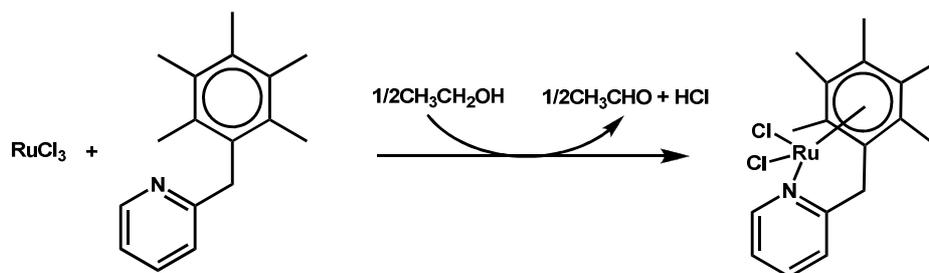
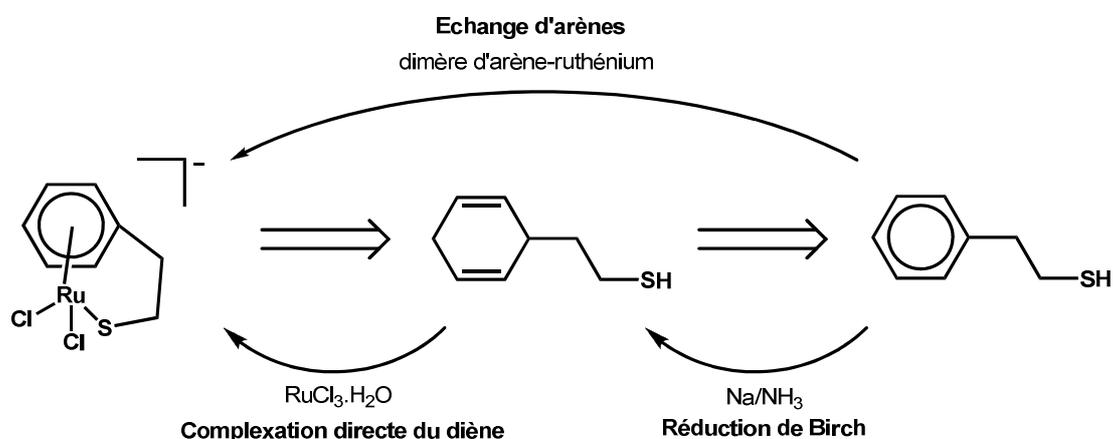


Fig 36. Synthèse d'un complexe arène-ruthénium par réaction directe d'un composé aromatique avec du RuCl_3

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons envisagé deux voies de synthèse pour les complexes mono et dithiolates arènes de ruthénium, soit par échange d'arène soit par coordination d'un ligand diène sur du trichlorure de ruthénium.

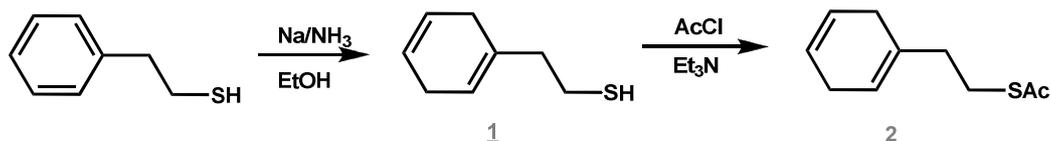


La même approche est envisagée pour la synthèse du complexe dithiolate arène-ruthénium à partir du ligand aryl dithiolate.

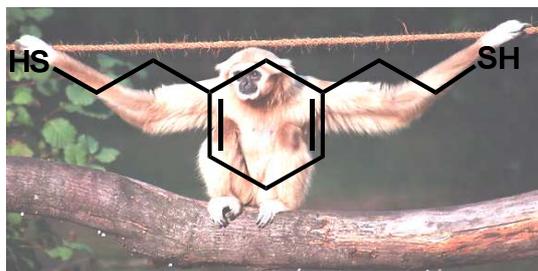
b) Préparation du 2-(cyclohexa-1,4-dienyl)ethanethiol 1 et du 2-(cyclohexa-1,4-dienyl)ethyl ethanethioate 2

Le ligand monothiolate de type aryl, le 2-(cyclohexa-1,4-dienyl)ethanethiol 1, est préparé par réduction de Birch, ce produit étant l'isomère majoritaire, avec une conversion d'environ 75 % du phénylthane thiol de départ.

Ce thiol a aussi été protégé par acétylation classique avec du chlorure d'acétyle en 2-(cyclohexa-1,4-dienyl)ethyl ethanethioate 2 afin d'éviter les réactions secondaires engendrées par la présence d'un thiol, pouvant par exemple se coordonner directement sur le RuCl_3 et empêcher ainsi la formation du complexe arène de ruthénium (comme c'est le cas avec des amines par exemple, qui doivent être protonées ou protégées avant la coordination avec le RuCl_3).¹⁶²



c) Préparation du 2,2'-(cyclohexa-3,6-diene-1,3-diyl)diéthanethiol 12: le 1^{er} membre du « bestiaire », le « Gibbon » 6

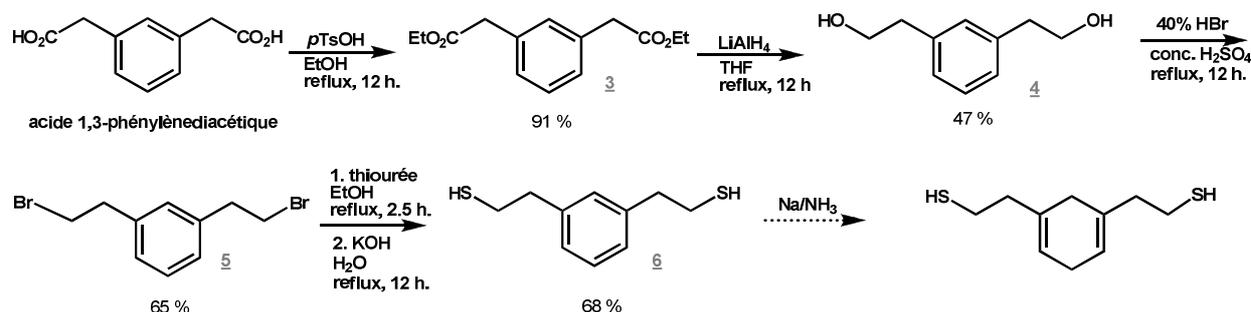


Selon une stratégie développée au laboratoire par Constance Bochot et optimisée, notamment en terme de purification, le nouveau ligand dithiolate 2,2'-(1,3-phénylène)diéthanethiol 6 a été préparé en quatre étapes à partir d'acide 1,3-phénylène diacétique commercial.

Il est transformé tout d'abord en ester éthylique 3 selon une procédure classique d'estérification par catalyse acide. Il est ensuite réduit en diol correspondant 4 avec du tétrahydruroaluminat de lithium LiAlH_4 . La bromation de cet alcool primaire en composé dibromo 5 est réalisée par chauffage avec de l'acide bromhydrique HBr et de l'acide sulfurique H_2SO_4 concentrés.

La dernière étape fait intervenir de la thiourée pour former dans un premier temps l'ion isothiuronium, hydrolysé en milieu basique en thiol, et conduire au composé recherché 6.

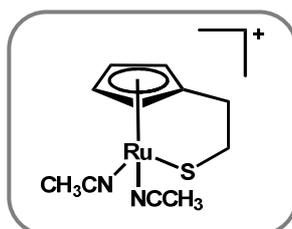
Une dernière étape, une réduction de Birch identique à celle accomplie pour le phénylétane thiol, peut être envisagée afin de conduire au 2,2'-(cyclohexa-3,6-diene-1,3-diyl)diéthanethiol, un ligand potentiel pour la formation de complexe arène-ruthénium S_2 .



2) Complexes de type cyclopentadiényle-ruthénium

Le groupement cyclopentadiényle (Cp) est très utilisé en chimie organométallique,¹⁶⁵ un exemple parmi tant d'autres étant l'allylation de phénols accomplie avec des catalyseurs de type (diphosphine) $\text{Ru}(\text{II})\text{CpCl}$.^{166,167}

Afin d'incorporer également un ligand thiolate, nous avons opté pour la synthèse d'un complexe Cp-ruthénium monothiolate du type:



¹⁶⁵ R. H. Crabtree, *The Org. Chem. of the Trans. Metals*, **2005**

¹⁶⁶ J.A. van Rijn, M. Lutz, L.S. von Chrzanowski, A.L. Spek, E. Bouwman, E. Drent, *Adv. Synth. Cat.*, **2009**, *351*, 1637 – 1647.

¹⁶⁷ Thèse de J. A. Van Rijn, **2010**, *Catalytic allylation of phenols Chloride-free route towards epoxy resins*

a) Mise au point de la stratégie de synthèse

La synthèse de complexes du type Cp-Ru fait apparaître deux stratégies principales :

- L'ajout de ligands additionnels sur des complexes Cp-Ru déjà formés
- La synthèse de cyclopentadiènes fonctionnalisés suivie par la coordination du ou des ligands au métal

La première est la moins explorée mais semble offrir un accès à de nombreux dérivés¹⁶⁸ à partir de métaux variés.¹⁶⁹ Le principe repose sur la synthèse d'un complexe sandwich de type arène-Cp, qui comporte un groupement halogéné, pouvant être substitué par divers groupements qui vont jouer le rôle de ligand auxiliaire. La coordination des ligands sur le métal, souvent par photolyse, conduit au complexe Cp recherché.

Par exemple, un complexe Cp-Ru avec un ligand picolinate a été obtenu suivant cette méthodologie.¹⁷⁰

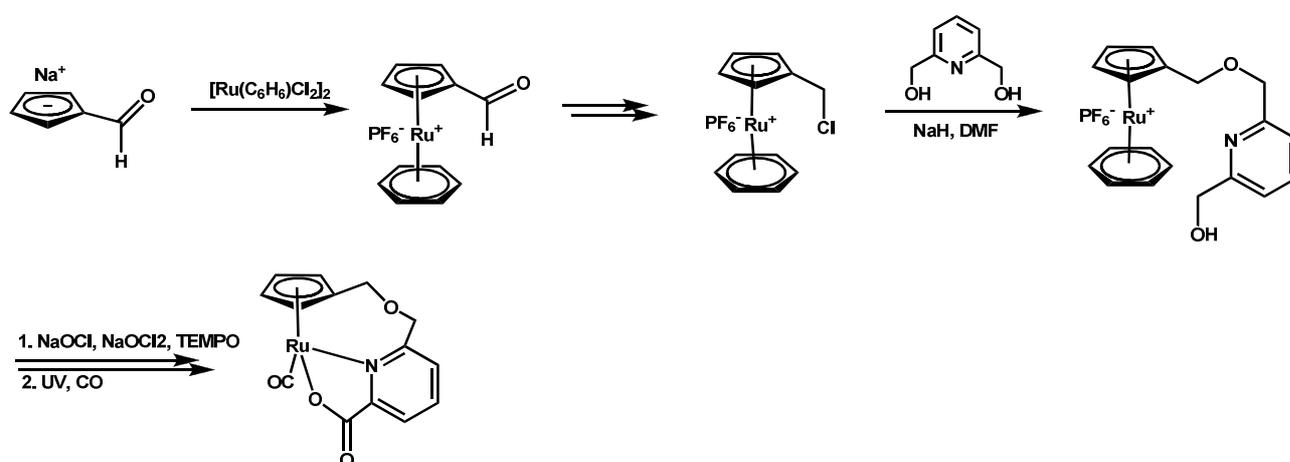


Fig 37. Préparation de complexes ruthénium-Cp avec modifications des groupements auxiliaires postérieurs à la formation du complexe sandwich arène-Cp

Un ligand Cp⁻, sous forme de sel de sodium, substitué par un groupement aldéhyde, est mis à réagir avec un dimère d'arène ruthénium [Ru(η⁶-C₆H₆)Cl₂]₂ commercial et conduit à un complexe cationique sandwich de ruthénium de type arène-Cp. La transformation de l'aldéhyde en dérivé halogéné, substitué dans cet exemple par un dérivé picolinate, conduit après photolyse et coordination des ligands auxiliaires au complexe Cp-Ru attendu.

Dans cette synthèse, le substituant désiré sur le cycle Cp est obtenu par substitution nucléophile d'un bon groupement partant (tosyl, halogène etc...). L'accès à des groupements thioéthers par réaction avec différents thiols est facile, mais l'accès à des groupements thiols est bien plus limité car ils doivent être formés par des réactions autres que des substitutions nucléophiles, comme par exemple la réaction de thiourée sur un dérivé halogéné. Le nombre de dérivés thiolates synthétisables à partir d'un intermédiaire halogéné Cp-ruthénium est alors très réduit.

Nous nous sommes inspirés d'une seconde méthode, qui consiste à synthétiser dans un premier temps le ligand de type Cp substitué par le groupement choisi et former ensuite le complexe sandwich arène-Cp-Ru comme vu ci-dessus. Les ligands se coordinent au ruthénium lors de la dernière étape de

¹⁶⁸ H. Butenschön, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4, 1527-1564

¹⁶⁹ U. Siemeling, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4, 1495-1526

¹⁷⁰ C. Streu, P. J. Carroll, R. K. Kohli, E. Meggers, *J. Organometallic Chem.*, **2008**, *693*, 3, 551-556

photolyse. Un exemple de ce procédé reporté ci-dessous permet de préparer divers complexes tetradentates de ruthénium.¹⁷¹

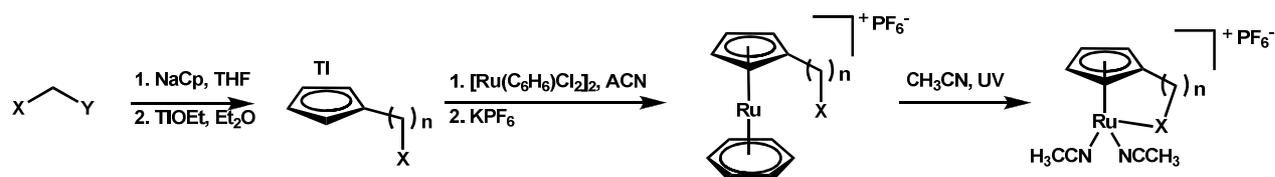
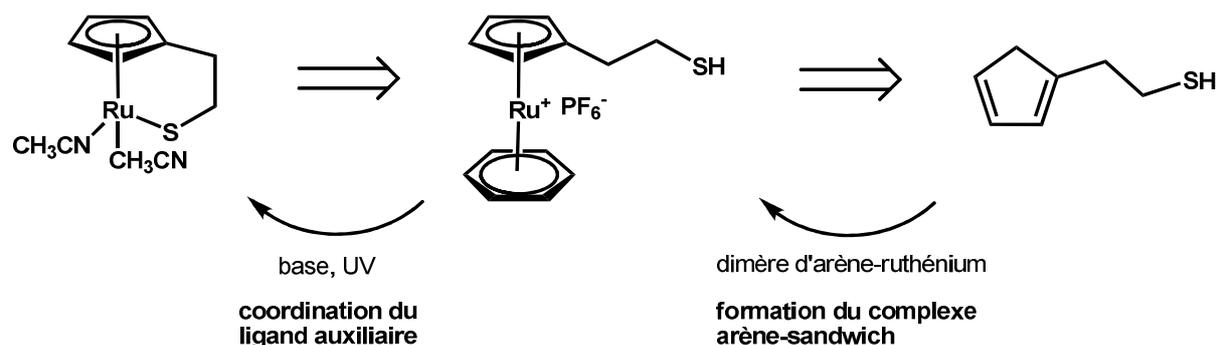


Fig 38. Préparation de ligand Cp avec un ligand auxiliaire introduit antérieurement à la formation du complexe sandwich arène-Cp

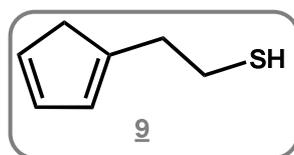
Du cyclopentadiénure de sodium NaCp réagit avec différents dérivés halogénés et avec un sel de thallium, afin de conduire en deux étapes à un ligand Cp comportant le groupement voulu (amine, éther, thioéther, thiol...). La coordination avec un complexe de ruthénium conduit à un complexe cationique sandwich Cp-arène de ruthénium, dont la dernière étape de photolyse permet d'éliminer le ligand arène et de coordiner le groupement latéral au ruthénium.

Il est à noter que le sel de thallium, toxique, peut être efficacement remplacé par du K_2CO_3 selon une procédure mise au point par Trost *et al.*¹⁷²

C'est cette méthode que nous avons appliquée afin de préparer un complexe monothiolate de Ru-Cp.



b) Préparation du 2-(cyclopenta-1,3-diényl)éthanethiol 9

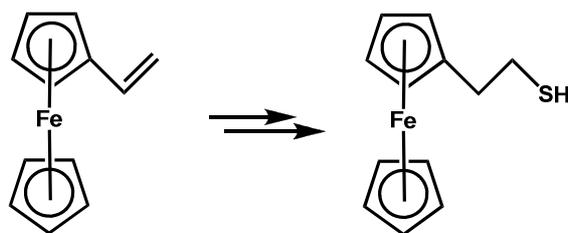


A notre connaissance la synthèse de ce composé n'a jamais été décrite, bien que de nombreux composés avec le motif $\{CpCH_2CH_2SR\}$ ($R = \text{alkyl}$ ou $COCH_3$, par exemple) aient été synthétisés, généralement par réaction de substitution de l'anion cyclopentadiényle Cp^- sur des dérivés halogénés. Un composé comportant le motif $\{CpCH_2CH_2SH\}$ a été reporté, mais il s'agit d'un ferrocène, dont le groupement thiol a été introduit par addition nucléophile d'acide thioacétique en présence d'AIBN sur un ferrocène comportant un groupement allyle, le thioacétate ainsi formé étant saponifié par la suite.¹⁷³

¹⁷¹ W. L. J. Leong, M. V. Garland, L. Y. Goh, W. K. Leong, *Inorg. Chimica. Acta*, **2009**, 362, 6, 2089-2092

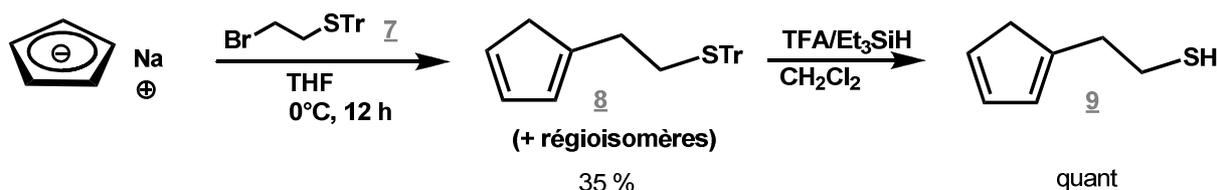
¹⁷² B. M. Trost, C. M. Older, *Organometallics*, **2002**, 21, 2544

¹⁷³ M. Herberhold, O. Nuyken, T. Piihlmann, *J. Org. Chem.*, **1995**, 50, 1-2, 13-22



Après avoir envisagé la réaction de l'anion Cp⁻ sur des dérivés halogénés comportant le thiol protégé, du type {XCH₂CH₂SR}, thioacétate ou thiocyanate par exemple, nous avons opté pour un groupement protecteur trityl (Tr), largement utilisé en synthèse peptidique.¹⁷⁴ Ce groupement est à la fois résistant à diverses bases et nucléophiles, mais aussi facilement déprotégé en conditions acides modérées ou par coordination sur un métal.

Le ligand monothiolate 2-(cyclopenta-1,3-diényl)éthanethiol **9** a ainsi été préparé en deux étapes à partir de cyclopentadiényle de sodium NaCp commercial. La première consiste en une substitution nucléophile sur le (2-bromoéthyle)(trityl)sulfane **7**, préparé en une étape à partir de 1,2-dibromoéthane, qui conduit à un mélange d'isomères **8** (qui varient selon le groupement présent sur le cyclopentadiénure de sodium). Le groupement protecteur trityl Tr est ensuite déprotégé en thiol **9** selon une procédure classique qui consiste à traiter le dérivé trityl à température ambiante dans un mélange de TFA/ dichlorométhane avec un excès de triéthylsilane.



3) Complexes de type carbène-ruthénium

a) Mise au point de la stratégie de synthèse

Les complexes contenant des ligands de type carbène, les « N-heterocyclic carbenes » (NHC), sont devenus très présents dans la chimie organométallique. Les plus répandus sont certainement les catalyseurs de Grubbs de seconde génération, des NHC-Ru, qui catalysent très efficacement la formation d'oléfines par réaction de fermeture de cycle par métathèse RCM (« Ring Closing Metathesis »), comme celle d'oléfines **Z**.¹⁷⁵

Ils catalysent la formation d'autres produits, comme par exemple celle de nombreux macrocycles à partir de cyclooctène par ouverture-fermeture de cycle par métathèse en tandem.¹⁷⁶

Ils sont en général faciles à préparer, beaucoup étant commerciaux, bien que peu de références de ligands carbène-thiolate existent. La liaison métal-NHC a un caractère σ donneur très fort, bien plus qu'une liaison phosphine-métal.¹⁷⁷ Leur caractère π faiblement accepteur avéré,¹⁷⁸ longtemps mis en doute, les fait ressembler fortement aux phosphines¹⁷⁹ et donc aux ligands CN⁻ de l'enzyme originale. Dans la même famille des complexes de Ru(II) monothiolate, nous avons considéré la préparation du composé ci-dessous :

¹⁷⁴ D. A. Pearson, M. Blanchette, M. L. Baker, C. A. Guidon, *Tet. Lett.*, **1989**, 30, 21, 2739-2742

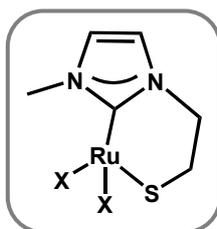
¹⁷⁵ K. Endo, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 8525-8527

¹⁷⁶ S. Kavitate, M. K. Samantaray, R. Dehn, S. Deuerlein, M. Limbach, J. A. Schachner, E. Jeanneau, C. Copéret, C. Thieuleux, *Dalton trans.*, **2011**, 40, 12443-12446

¹⁷⁷ S. P. Nolan, *N-heterocyclic carbenes in Synthesis*, **2006**, Wiley-VCH, Weinheim, Germany

¹⁷⁸ S. Saravanakumar, M. K. Kindermann, J. Heinicke, M. Köckerling, *Chem. Comm.*, **2006**, 6, 640-642

¹⁷⁹ R. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 5451-5457



Deux stratégies de synthèse sont généralement utilisées ; la première consiste en une complexation directe des NHCs (soit isolés soit utilisés directement après déprotonation des sels d'imidazolium correspondants) sur le métal choisi, comme pour préparer les catalyseurs de Grubbs, en utilisant des précurseurs de Ru(II) et des sels d'imidazolium.¹⁸⁰

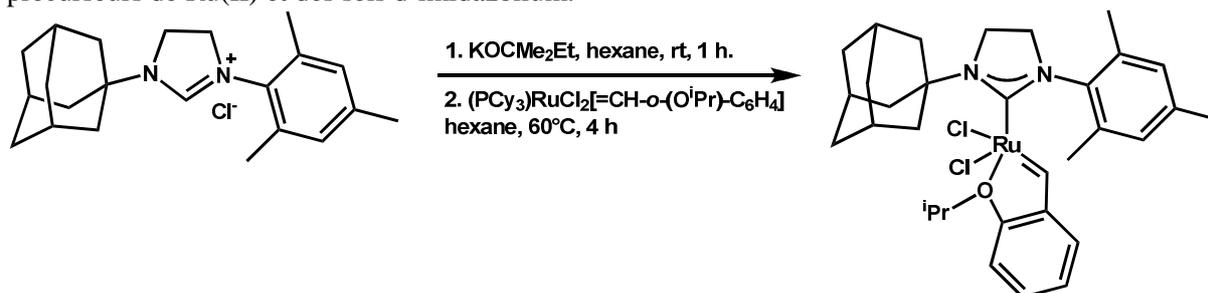


Fig 39. Préparation classique de catalyseurs de Grubbs à partir de sels d'imidazolium et de précurseurs de Ru(II)

Une autre voie consiste en une réaction de transmétallation avec des complexes NHC-Ag(I). Elle est bien mise au point pour la préparation de nombreux complexes de NHC, incluant ceux d' Au(I), Pd(II), Rh(I), Ru(II), Ru(III), Ru(IV), Pt(II), Ni(II).

Ces complexes d' Ag(I) peuvent être obtenus selon trois approches différentes :¹⁸¹

- Réaction du NHC libre avec un sel d'argent (1)
- Déprotonation *in situ* du NHC avec une base contenant de l'argent (2)
- Déprotonation *in situ* du NHC en utilisant des conditions de transfert de phase (« phase transfer conditions » = PTC) (3)

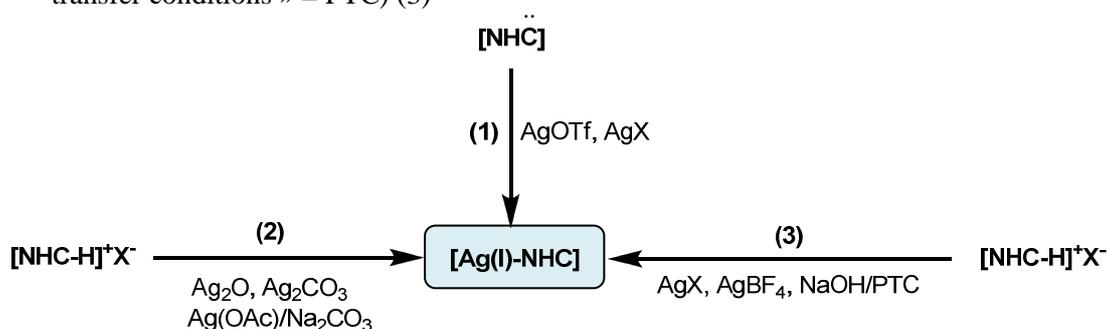


Fig 40. Différentes voies de synthèse de complexes NHC d'argent(I)

Les auteurs de la revue mettent en avant la seconde méthode, utilisant du Ag_2O comme réactif, car elle permet de travailler à l'air, d'utiliser des solvants non purifiés, ne nécessite pas de base supplémentaire, permet d'obtenir quasiment exclusivement une déprotonation sur le carbone C_2 et enfin minimise les réactions secondaires, l' Ag_2O étant peu réactif vis-à-vis d' « hydrogènes actifs » (les fonctions polaires tels que les thiols, amines ou alcools ne vont ni réagir ni se coordonner dans les conditions normales d'expérience).

¹⁸⁰ K. Endo, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 8525-8527

¹⁸¹ I. J. B. Lin, C. S. Vasam, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 642-670

Par ailleurs, de nombreux essais de complexation directe des NHCs sur des métaux se sont révélés infructueux, alors que la réaction d'excès d'Ag₂O sur le même NHC, puis la transmétallation avec le sel métallique voulu, a permis d'aboutir au complexe recherché. Un exemple représentatif de cette méthode et de ce cas de figure, avec un complexe de palladium, est donné ci-dessous fig. 41.¹⁸²

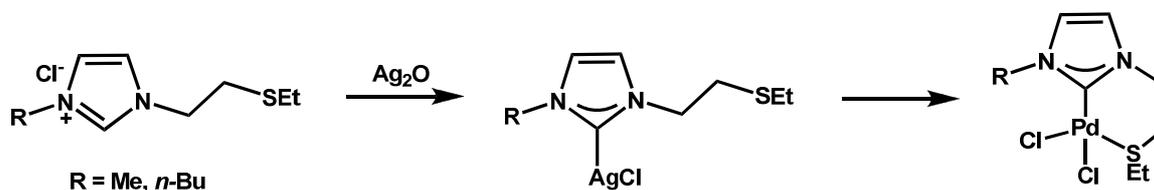


Fig 41. Préparation de complexes de palladium(II) par transmétallation avec un complexe NHC-Ag(I) Quelques autres variantes existent, comme la synthèse en « one pot » de complexes NHC-Cu(II) par transmétallation à partir de complexes NHC-Li(I).¹⁸³

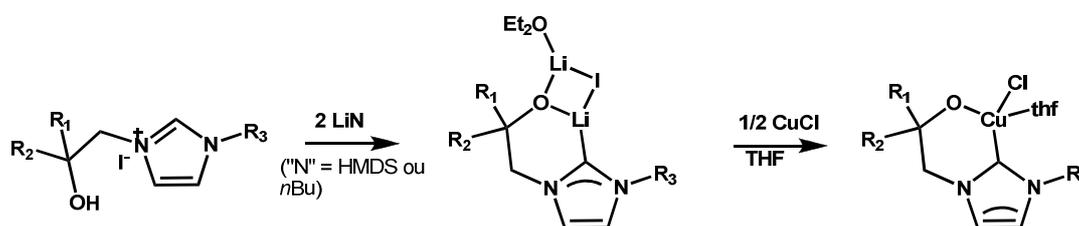


Fig 42. Préparation de complexes NHC-Cu(I) par transmétallation avec une complexe NHC-Li(I)

La préparation de complexes de Pd(II) par addition oxydante d'une liaison C-S sur du Pd(0)¹⁸⁴ a également été reportée.

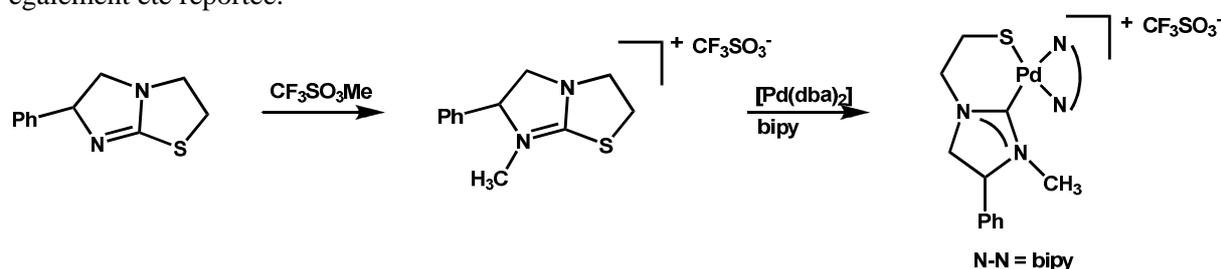


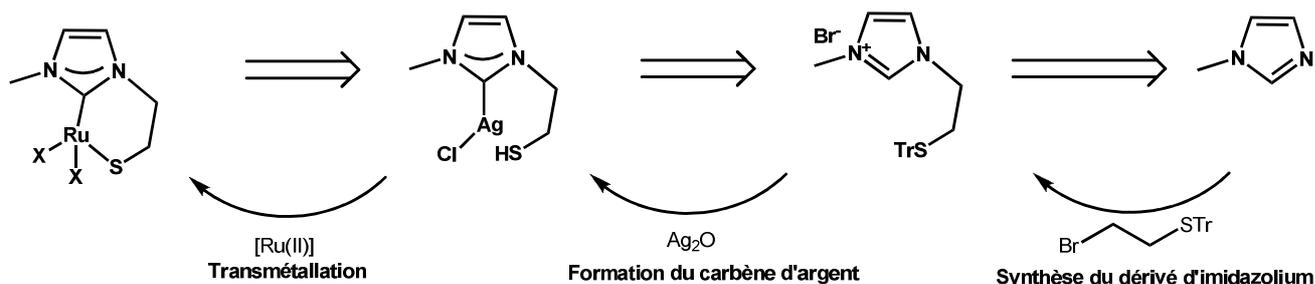
Fig 43. Préparation de complexes NHC-Pd(II) par addition oxydante d'une liaison C-S sur du Pd(0)

Aux vues des nombreux avantages que parait présenter la méthode qui consiste à synthétiser des complexes de carbène-ruthénium par transmétallation avec des NHC-argent, eux même obtenus à partir de dérivés de type imidazolium, nous avons opté pour cette stratégie afin de préparer le complexe carbène-ruthénium monothiolate conçu.

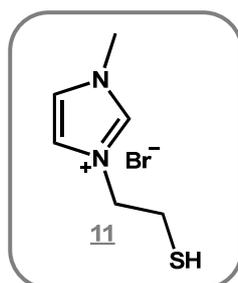
¹⁸² C. Fliedel, G. Schnee, P. Braustein, *Dalton Trans.*, **2009**, 14, 2474-2476

¹⁸³ P. L. Arnold, M. Rodden, K. M. Davis, A. C. Scarisbrick, A. J. Blake, C. Wilson, *Chem. Comm.*, **2004**, 14, 1612-1613

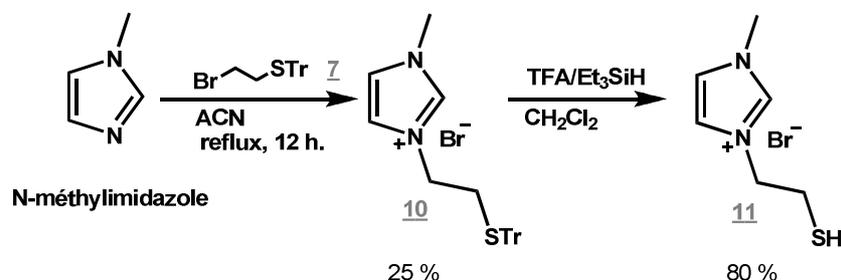
¹⁸⁴ J. A. Cabeza, I. da Silva, I. del Rio, M. G. Sanchez-Vega, *Dalton Trans.*, **2006**, 33, 3966-3971



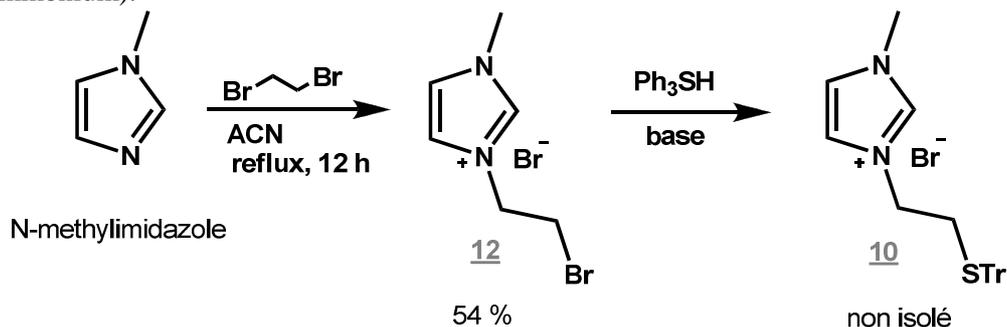
b) Préparation du 3-(2-mercaptoéthyle)-1-méthyle-1H-imidazol-3-ium bromide 11



Le ligand original monothiolate imidazolium, le bromure de 3-(2-mercaptoéthyle)-1-méthyle-1H-imidazol-3-ium 11, est préparé en deux étapes à partir de N-méthylimidazole commercial. Nous avons adopté la même stratégie que ci-dessus, à savoir une réaction sur un bromure d'alkyle intermédiaire contenant un thiol protégé par un groupement Tr 7. Elle conduit avec un rendement modeste au composé 10, déprotégé par la suite en thiol 11 dans un mélange TFA/CH₂Cl₂ avec du Et₃SiH. Ce thiol 11 est utilisé brut sans purification dans les étapes suivantes, à savoir la formation d'un complexe carbène d'argent et la réaction de transmétallation avec un dérivé de ruthénium.

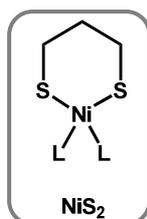


Il est à noter que nous avons tenté d'augmenter le faible rendement de cette réaction en changeant de stratégie ; ainsi, le dérivé bromé correspondant, le bromure de 3-(2-bromoéthyle)-1-méthyle-1H-imidazol-3-ium 12, a été préparé avec un rendement de 54 %. La substitution nucléophile de ce dérivé bromé en présence de triphénylméthane thiol et de triéthylamine conduit au produit recherché 10, mais qui est inséparable des sels présents en solution (comme par exemple le bromure de triéthylammonium).



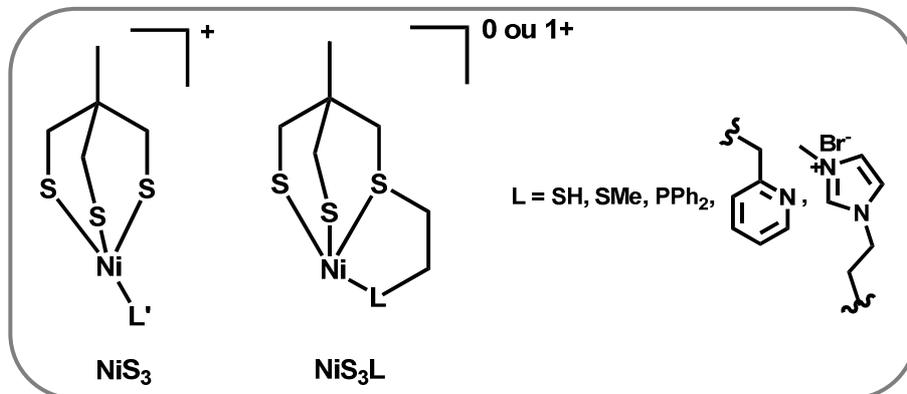
III. Conception des complexes de nickel (II) et des ligands associés

Concernant les précurseurs de [Ni(II)], nous avons tout d'abord pensé à préparer un complexe de type [NiS₂], afin d'obtenir après réaction avec un complexe de [RuS₂] le complexe bimétallique recherché, contenant quatre liaisons thiolates dont deux pontantes entre le nickel et le ruthénium. Un complexe intéressant pourrait être le [Ni(II)pdt] obtenu à partir d'un ligand bidentate commercial, le propanedithiol (pdt).



Un autre complexe mononucléaire de nickel, avec un ligand trithiol, représenté ci-dessous, pourrait lui s'avérer un très bon précurseur, puisqu'additionné sur un complexe de RuS₁ il permettrait l'accès à des complexes [NiRu] avec un environnement tétrathiolate autour du nickel.

D'autres complexes mononucléaires de Ni(II) qui favoriseraient une géométrie tétraédrique du nickel, de type [NiS₃L], contenant des ligands tétradentates, ont également été envisagés. Ils ont cependant l'inconvénient de ne pouvoir apporter que deux ou trois fonctions thiolates au maximum, les autres ligands thiolates ne pouvant pas être apportés par les complexes Ru-thiolate car la sphère de coordination pour avoir un complexe de nickel géométrie tétraédrique est déjà saturée.

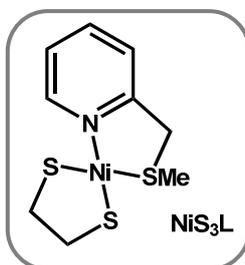


Ce ligand supplémentaire L permettrait néanmoins de moduler l'environnement autour du nickel. Par exemple, une pyridine introduirait une base à proximité du nickel, rôle crucial dans l'activité de type hydrogénase qui a été montré par Dubois *et al.*¹⁸⁵

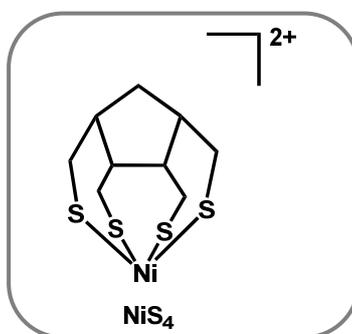
Un ligand carbène formerait une liaison σ forte avec le métal, ce qui pourrait favoriser l'obtention d'un complexe mononucléaire, même si peu d'exemple de complexes de géométrie tétraédrique avec un ligand carbène existent, une géométrie plan carré étant favorisée. En synthétisant deux dérivés, tantôt avec une fonction thiolate, tantôt avec une fonction thioéther, il serait également possible d'en tirer des informations sur l'importance des thiolates dans l'activité de type hydrogénase. Enfin, préparer un autre dérivé avec un ligand diphénylphosphine permettrait l'accès à un complexe comportant un ligand fortement σ donneur et faiblement π accepteur, différent des autres types de ligands (thioéther, thiolate, carbène ou pyridine) dans sa capacité à enrichir le métal et bien plus encombrant stériquement.

¹⁸⁵ R. M. Henry, R. K. Shoemaker, D. L. DuBois, M. R. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 3002-3010

La version d'un complexe similaire au complexe comportant un ligand tétradentate avec un groupement pyridine, mais avec deux ligands bidentates, pdt et 2-(methylthiomethyl)pyridine, a également été envisagée. Le complexe ainsi préparé aurait le même environnement que le complexe comportant le ligand tétradentate, mais serait à priori de géométrie plan carré. Il serait ainsi possible d'évaluer l'importance de la géométrie tétraédrique du nickel sur l'activité catalytique.



Un complexe de type $[\text{NiS}_4]$ avec quatre fonctions thiolate, sous réserve que les problèmes de polymérisation soient bien contrôlés, pourrait être un précurseur très intéressant. Assemblé avec un sel de ruthénium sans fonction thiolate ((dimère de chlorure d'arène ruthénium(II), dimère de chlorure de *p*-cymène- ruthénium(II) , $[\text{Ru}(\text{ACN})_3\text{Cp}]$, $[\text{Ru}(\text{ACN})_3\text{Cp}^*]$...), il permettrait de préparer le complexe bimétallique Ni-Ru final.



1) Mise au point de la stratégie de synthèse

Pour la synthèse des complexes mononucléaires de nickel (II), la stratégie la plus couramment utilisée est de déprotoner les fonctions thiols du ligand de départ, qui est ajouté sur un sel (ou complexe) de Ni(II). Ceci donne de très bons résultats pour des ligands à effet chélate fort, où les phénomènes de polymérisation sont peu favorisés.

L'ordre d'ajout des réactifs (ligand, base et sel métallique) joue aussi un rôle important.

Pour ces complexes polythiolates imaginés, le nombre important de thiols et l'effet chélate modéré des ligands autour du nickel pourraient être un obstacle à l'isolation de complexes mononucléaires, les phénomènes de polymérisation étant souvent difficiles à contrôler.

Certaines variantes utilisent des déprotections *in situ* des thiols protégés avant l'ajout du sel métallique choisi, comme pour la synthèse du $[\text{Ni}(\text{xbsms})]^{125}$ où le sel de thiouronium n'est pas hydrolysé en thiol mais déprotégé avec une base en dithiolate, qui complexe le nickel présent *in situ*. De la même façon, dans la synthèse du complexe $[\text{Ni}(\text{emi})]^{2-}$,¹⁸⁶ des groupements thioacétates peuvent être facilement saponifiés par une base, et la complexation sur le sel de nickel se fait au fur et à mesure de la déprotection du ligand.

¹⁸⁶ Thèse Y. Oudart, 7 Nov 2006, tel-00112201, version 1, p68

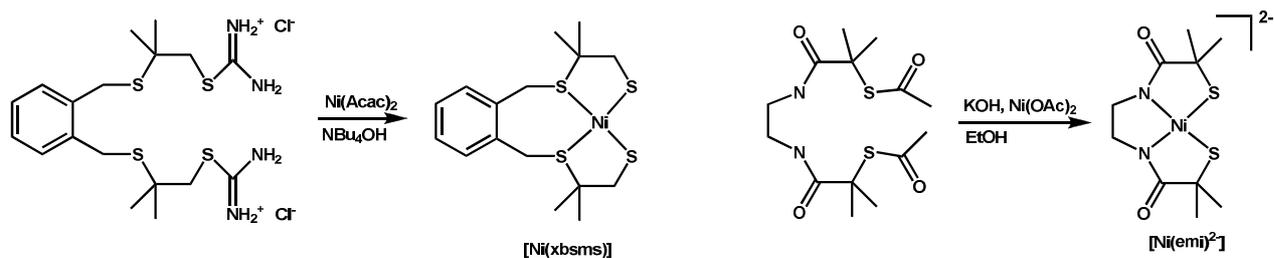


Fig 44. Synthèse de complexe Ni(II)-thiolates à partir de ligand thiouronium (gauche) ou thioacétate (droite)

Quelques rares exemples montrent qu'il est possible de former des complexes de thiolates de Ni(II) à partir de disulfures et de Ni(0), ce dernier étant oxydé en même temps que les ponts disulfure sont réduits et que les thiolates se coordinent au métal. Il est à noter que le peu de références trouvées concerne uniquement des thiols benzyles, comme dans la réaction ci-dessous qui met en jeu du diphenyl disulfure Ph_2S_2 et du $\text{Ni}(0)(\text{COD})_2$ (COD = cyclooctadiène).¹⁸⁷

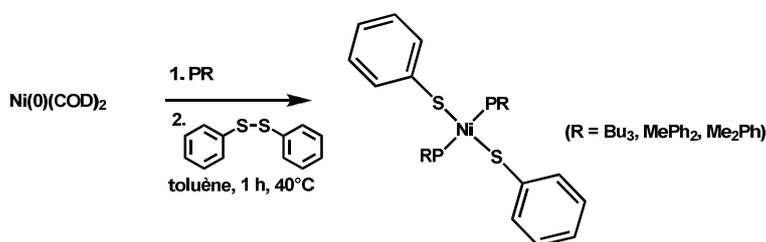


Fig 45. Synthèse d'un complexe Ni(II) thiolate par addition oxydante d'un disulfure sur du Ni(0)

Plusieurs groupes ont par ailleurs isolé des complexes thiolates de métaux de transition selon ce principe de réduction du pont disulfure combinée à une oxydation du métal, qui pourrait nous inspirer pour la synthèse de nos complexes thiolates de Ni(II). Par exemple, des complexes de cuivre ont été préparés en oxydant ce dernier et en réduisant de manière concomitante des ligands disulfures, cycliques ou acycliques, qui vont alors se coordiner au métal pour donner des liaisons thiolates. Ainsi, Artaud *et al.* ont préparé un complexe monométallique de cuivre (III) en partant de ligands disulfures et de Cu(I).¹⁸⁸

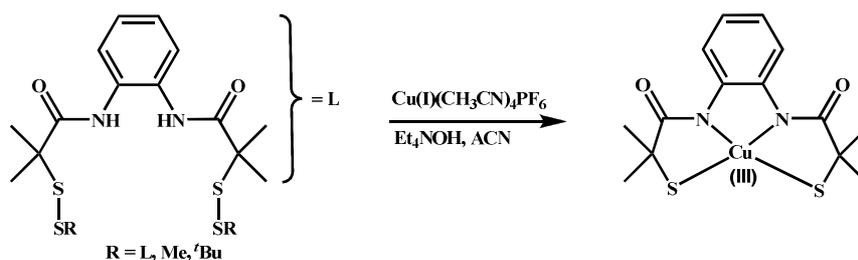


Fig 46. Complexe thiolates de Cu(III) par addition oxydante de disulfure sur du Cu(I)

Fukuzumi *et al.* ont synthétisé un complexe bimétallique bis(*i*-thiolato) de cu(II) à partir de ligands disulfures.¹⁸⁹

¹⁸⁷ V. P. Ananikov, K. A. Gayduk, Z. A. Starikova, I. P. Beletskaya, *Organometallics*, **2010**, 29, 5098–5102

¹⁸⁸ N. Desbenoit, E. Galardon, Y. Frapart, A. Tomas, I. Artaud, *Inorg. Chem.*, **2010**, 49, 8637–8644

¹⁸⁹ S. Itoh, M. Nagagawa, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 4087–4088

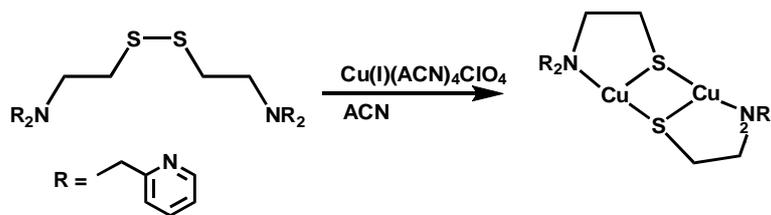
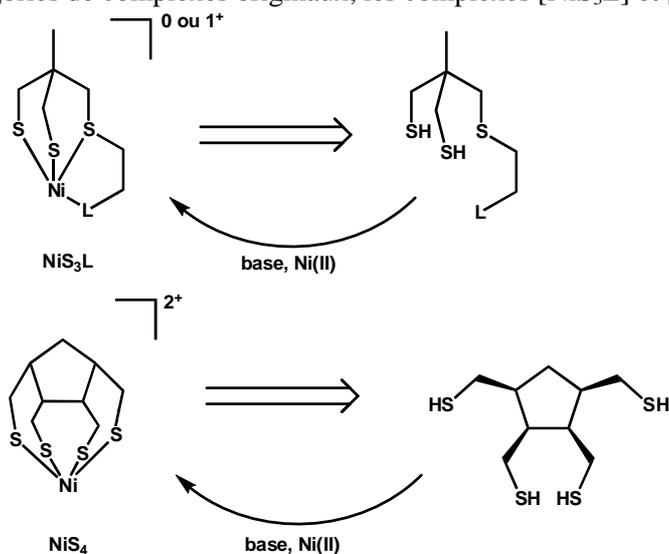


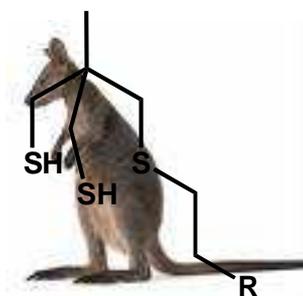
Fig 47. Complexe thiolates de Cu(II) par réaction de disulfures sur du Cu(I)

Dans un premier temps, nous avons envisagé la voie de synthèse la plus classique, partir de ligands polythiolates, qui, déprotonés et complexés avec différents sels ou complexes de Ni(II), conduiraient aux complexes mononucléaires recherchés. Nous présentons ici l'approche rétrosynthétique pour la synthèse de deux catégories de complexes originaux, les complexes $[\text{NiS}_3\text{L}]$ et $[\text{NiS}_4]$.



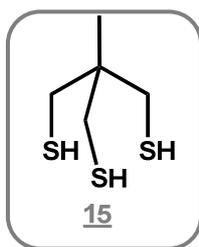
Deux catégories principales de ligands polythiolates ont dû être synthétisées afin de répondre à la stratégie de synthèse que nous avons mise en œuvre pour les complexes polythiolates de nickel (II) : les ligands S_3 que nous appellerons de type « wallaby » et ceux S_4 de type « xénope ».

2) Ligands de type S_3 destinés aux complexes « [Ni-wallaby] »



Afin de mener à bien la synthèse des différents ligands de type wallaby, comportant trois souffres (deux thiols et un thioéther) avec un quatrième groupement modifiable (la « queue du wallaby »), nous avons préparé un intermédiaire clé, un trithiol, qui a été le point de départ de la synthèse des différents ligands polythiolates présentés ici. Ce composé trithiol pourra en outre servir de ligand pour la synthèse de complexes de nickel $[\text{NiS}_3]$.

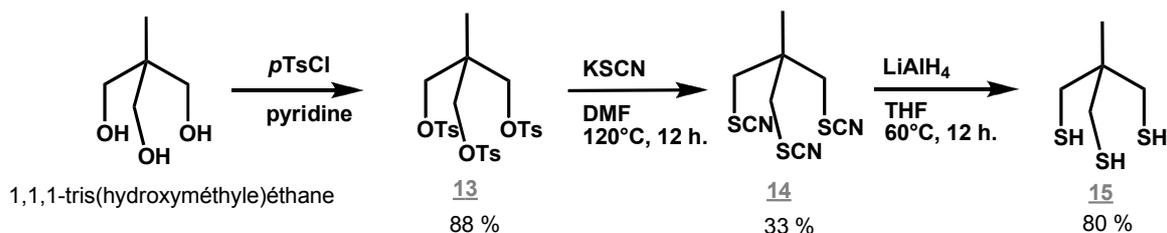
a) Préparation du 2-(mercaptométhyle)-2-méthylpropane-1,3-dithiol 15



Ce ligand trithiol, le 2-(mercaptométhyle)-2-méthylpropane-1,3-dithiol 15, a été synthétisé selon deux stratégies qui permettent chacune d'obtenir plusieurs grammes du composé recherché.

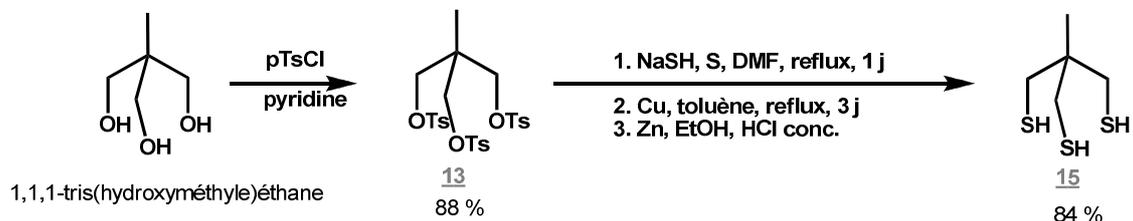
La première est une adaptation par Pickett *et al.* d'une méthode mise au point il y a une trentaine d'années¹⁹⁰ qui permet d'accéder sans purification au dérivé attendu en trois étapes : tosylation du triol commercial, le 1,1,1-tris(hydroxyméthyle)éthane, en tritosyl 13 ; réaction de substitution nucléophile qui conduit au composé tri-thiocyanate 14 et réduction des thiocyanates en thiols à l'aide de LiAlH₄ pour donner le trithiol 15.

Les inconvénients sont l'étape de thiocyanation qui s'opère dans des conditions dures (chauffage à 120°C avec du DMF) avec de faibles rendements, ce qui diminue grandement le rendement global de la réaction (23 %), ainsi que la réduction du dérivé thiocyanate avec du LiAlH₄, très réactif, qui peut s'avérer délicat à utiliser en grandes quantités.



La seconde stratégie a été mise au point récemment¹⁹¹ et a été la méthode de choix utilisée au cours de cette thèse car elle nous a semblé plus adaptée à la synthèse à grande échelle de ce dérivé trithiol. Aucune étape ne nécessite de purification ni ne comporte de réactif réclamant de précaution d'utilisation particulière comme c'était le cas avec le tétrahydroaluminat de lithium. Le composé tritosyle, 2-méthyle-2-(tosyloxyméthyle)propane-1,3-diyl bis(4-méthylbenzènesulfonate) 13, obtenu selon la méthode décrite dans la première stratégie, conduit en trois étapes, sans purification intermédiaire, au trithiol recherché 15.

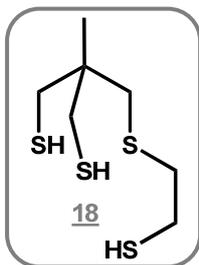
Le rendement global est plus de trois fois supérieur à celui de la méthode précédente, aux alentours de 74 %, et permet d'obtenir environ 10 g de trithiol en partant de la même quantité de triol de départ.



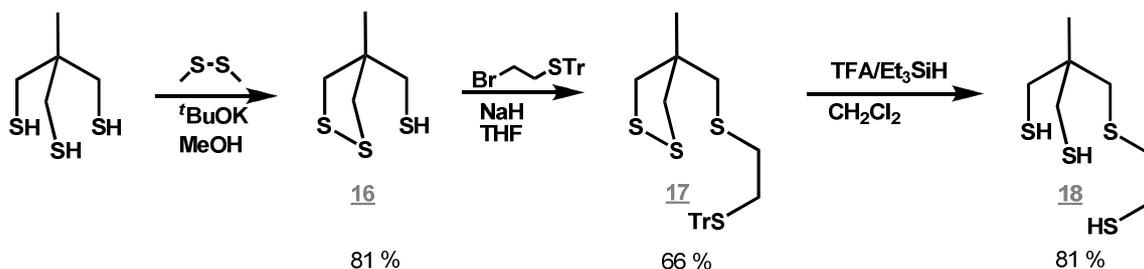
¹⁹⁰ C. Kolomyjec, J. Whelan, B. Bosnich, *Inorg. Chem.*, **1983**, 22, 2343

¹⁹¹ R. A. Valiulin, A. G. Kutateladze, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1, 335-8

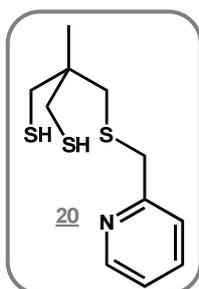
b) Préparation du, 2-((2-mercaptoéthylthio)méthyle)-2-méthylpropane-1,3-dithiol, un « wallaby à queue thiol » 18.



Le ligand « wallaby à queue thiol » a été préparé en trois étapes, suivant une stratégie généralisable à l'ensemble des dérivés tétradentates de ce type, déjà utilisée avec succès par l'équipe de Pickett¹⁹² pour la préparation de composé similaires. Le dérivé trithiol intermédiaire est protégé par oxydation de deux thiols vicinaux sous forme de disulfure 16, avec du dimethyldisulfure MeSSMe et une quantité catalytique de *tert*-butylate de potassium ^tBuOK. Le seul thiol libre restant est déprotoné avec de l'hydruide de sodium NaH et mis à réagir avec le dérivé halogéné vu précédemment, le BrCH₂CH₂S*Tr* 1, et conduit après réaction de substitution nucléophile dans de très bons rendements au 4-méthyl-4-((2-(tritylthio)éthylthio)méthyl)-1,2-dithiolane 17 recherché. Une dernière étape permettant à la fois de réduire le pont disulfure et de déprotéger le trithyl, accomplie dans un mélange TFA/CH₂Cl₂ avec un excès d'Et₃SiH, conduit au « wallaby à queue thiol » 18 attendu.



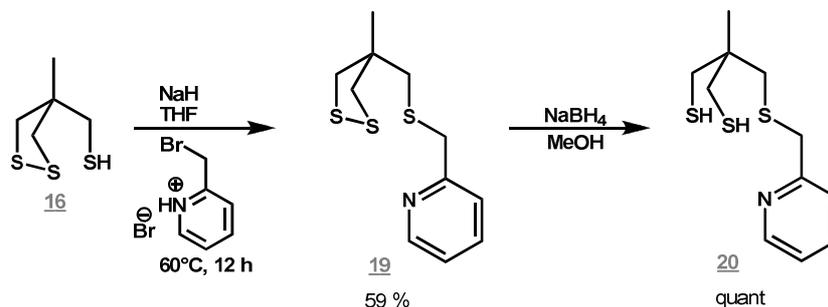
c) Préparation du 2-méthyl-2-((pyridin-2-ylméthylthio)méthyl)propane-1,3-dithiol, un « wallaby à queue pyridine » 20.



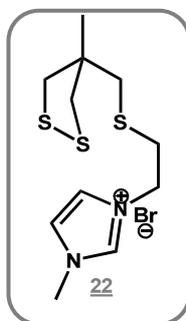
A partir du ligand monothiolate oxydé 16 dont la synthèse a été décrite ci-dessus (qui sert d'intermédiaire clé pour la synthèse de tous les ligands de type « wallaby »), deux équivalents de NaH permettent de déprotoner à la fois le groupement thiol et le sel de bromométhyle de pyridinium et d'obtenir par réaction de substitution nucléophile le ligand recherché avec un bras pyridine 19, sous forme oxydée. Le bromométhyle pyridine ayant une polarité et une rétention sur colonne chromatographique très similaire au composé recherché, il est préférable d'en utiliser une quantité sub-stoechiométrique (environ 0.9 équivalent).

¹⁹² Thèse de C. Tard, 2006, tel-00011568

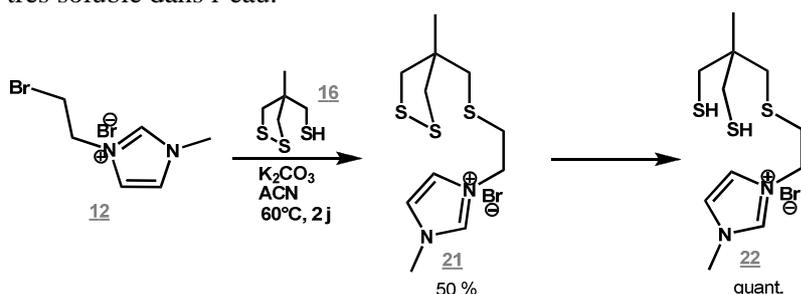
Une réduction quantitative du pont disulfure avec du borohydrure de sodium conduit au « wallaby à queue pyridine » **20**, obtenu avec un rendement de 59 % pour ces deux dernières étapes. Il avait déjà été préparé par l'équipe de Pickett, mais avec des rendements bien plus faibles (30 % pour ces deux seules étapes).



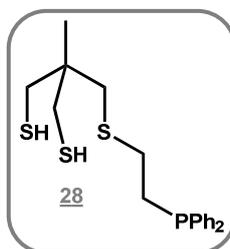
d) Préparation du bromure de 1-méthyl-3-(2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl)-1H-imidazol-3-ium, un « wallaby à queue imidazolium » **21**.



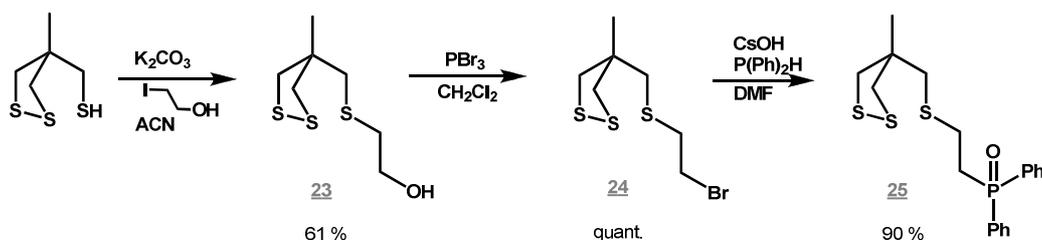
La substitution nucléophile du bromure de 3-(2-bromoéthyl)-1-méthyl-1H-imidazol-3-ium **12**, dont la synthèse a été discutée ci-avant (cf. p.74), par le thiol de l'intermédiaire clé monothiolate **16** conduit au « wallaby à queue imidazolium » **21** recherché, sous forme oxydée. La réduction du pont disulfure en thiol **22** se fera de manière quantitative sans isoler le produit recherché, à l'aide de TFA/triéthylsilane, qui permet de traiter la réaction par simple évaporation des solvants. Il faut éviter d'avoir à passer par un traitement aqueux qui nécessiterait une extraction du produit, car c'est un sel très soluble dans l'eau.



e) Préparation du 2-((2-(diphénylphosfino)éthylthio)méthyl)-2-méthylpropane-1,3-dithiol, un « wallaby à queue diphénylphosphine » **28**.



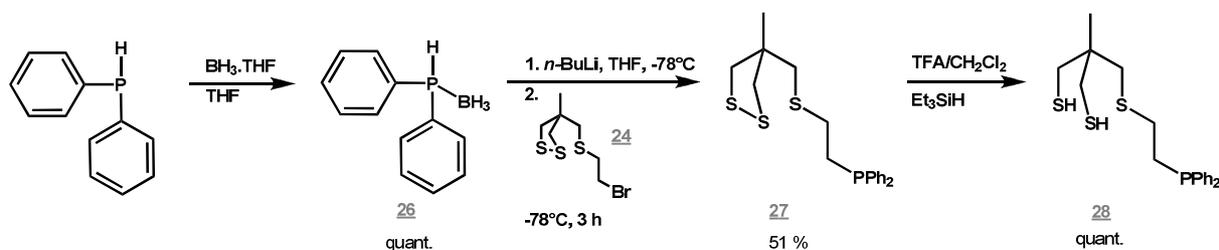
Afin de préparer un ligand similaire et inédit, avec un bras diphénylphosphine, nous avons envisagé la synthèse d'un « wallaby à bras bromoéthane » **24**, ce qui se fait très bien en deux étapes à partir de l'intermédiaire clé : une première étape de substitution sur de l'iodoéthanol qui donne un « wallaby à queue alcool » **23** et une deuxième étape de bromation de l'alcool ainsi obtenu avec du tribromure de phosphore PBr_3 qui conduit au « wallaby à queue bromée » **24**. Cependant, même en utilisant des solvants dégazés et en se plaçant sous atmosphère d'azote, la substitution par la diphénylphosphine, en utilisant de l'hydroxyde de césium comme base avec du tamis moléculaire,¹⁹³ nous a seulement permis d'isoler le dérivé d'oxyde de diphénylphosphine, l'oxyde de (2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl)diphénylphosphine **25**.



La réduction de ces oxydes de diphénylphosphines selon des méthodes déjà décrites pour la réduction d'oxydes de phosphines tertiaires (PPh_2Me) a été essayée, en utilisant soit de l'hydruire de diisobutylaluminium DIBAL-H,¹⁹⁴ soit du LiAlH_4 en présence du triflate de méthyle MeOTf comme activateur.¹⁹⁵ Dans les deux cas, une protection *in situ* de la phosphine tertiaire par un groupement BH_3 est envisagée. Mais ceci n'a pas permis d'isoler le ligand « wallaby à queue diphénylphosphine » désiré, la diphénylphosphine de départ étant récupérée, en même temps que plusieurs produits de dégradation non caractérisés.

Une autre méthode de réduction avec des réactifs de type silane est reportée dans la littérature, avec par exemple du trichlorosilane SiHCl_3 ,¹⁹⁶ mais n'a pas été essayée au cours de cette thèse. La grande réactivité de ces réducteurs mènerait probablement là encore à la destruction du produit.

Nous avons préféré préparer une phosphine protégée, de la diphénylphosphine borane **26**, et obtenir ainsi un dérivé de type « wallaby à queue diphénylphosphine-borane » **27**, déprotégée préalablement à la réduction du pont disulfure pour conduire au « wallaby à queue diphénylphosphine » **28**.



Ainsi, la diphénylphosphine commerciale a été protégée par un groupement borane **26** de manière quantitative par traitement avec un complexe de tétrahydrofurane de borane $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, méthode très utilisée en chimie du phosphore pour protéger des phosphines secondaires comme tertiaires.¹⁹⁷

Après déprotonation avec une base forte, du *n*-butyllithium, l'anion est mis à réagir sur le même dérivé halogéné de type « wallaby à queue bromée » **24** que précédemment. En essayant de déprotéger cette diphénylphosphine-borane dans du toluène avec du 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), nous nous sommes aperçu qu'aucun nouveau produit n'était formé.

¹⁹³ M. T. Honacker, B. J. Sandefur, J. L. Hargett, A. L. McDaniel, R. N. Salvatore, *Tet. Lett.*, **2003**, 44, 8373-77

¹⁹⁴ C. A. Busacca, R. Raju, N. Grinberg, N. Haddad, P. James-jones, H. Lee, J. C. Lorenz, A. Saha, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1524-1531

¹⁹⁵ T. Imamoto, S.-I. Kikuchi, T. Miura, Y. Wada, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1, 87-90

¹⁹⁶ H.-C. Wu, J.-Q. Yu, J. B. Spencer, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 25, 4675-4678

¹⁹⁷ D. Gatineau, L. Giordano, G. Buono, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 28, 10728-31.

Un problème de déprotection du borane a d'abord été envisagé, mais l'analyse du composé par RMN du ^{31}P a montré l'absence de couplage entre le bore et le phosphore, qui semble indiquer que la phosphine n'était plus protégée par le borane.

Cependant, le déplacement de ce composé de 32 ppm ne plaide pas en faveur de diphénylphosphine libre, qui a habituellement des déplacements bien inférieurs, mais correspondrait plutôt à un composé de type oxyde de diphénylphosphine.

Ce composé serait-il alors déjà déprotégé et oxydé sous forme d'oxyde de diphénylphosphine ?

Une analyse par spectrométrie de masse indique la présence d'un composé majoritaire de masse de 378 g.mol^{-1} et d'un autre minoritaire de masse 394 g.mol^{-1} , qui sont respectivement identique à celle du dérivé de diphénylphosphine et du dérivé d'oxyde de diphénylphosphine.

La réduction de l'oxyde de diphénylphosphine ne pouvant pas se produire ni avant isolation du composé, ni pendant son introduction dans l'appareil, il semble que l'espèce obtenue soit bien une phosphine tertiaire, oxydée en partie pendant l'analyse.

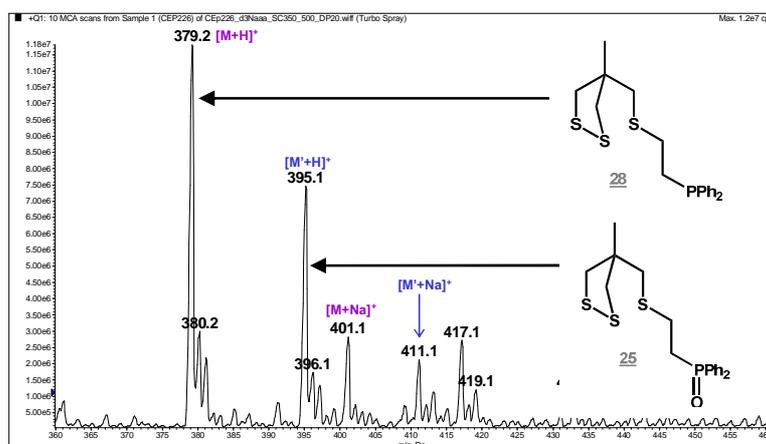


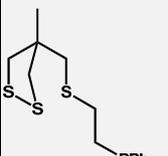
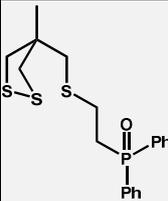
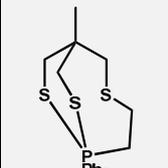
Fig 48. Spectre de masse du composé « wallaby à queue diphénylphosphine »

Devant les soucis d'interprétation du déplacement chimique de ce composé en RMN du phosphore, nous avons aussi envisagé la présence de phosphorane, avec un atome de phosphore coordonné par les deux thiols, qui aurait une masse identique au dérivé diphénylphosphine.

Cette hypothèse a définitivement été écartée par des simulations de RMN effectuées au laboratoire par le Dr. B. Faure. Pour ce faire, plusieurs bases de calculs sont utilisées et calibrées suivant le déplacement en ^{31}P du composé de référence (par exemple -6 ppm pour la triphénylphosphine). Ainsi, les déplacements chimiques en RMN ^{31}P simulés pour les composés étudiés (au nombre de trois ici : diphénylphosphine, oxyde de diphénylphosphine et phosphorane) seront différents et dépendants de la base utilisée.

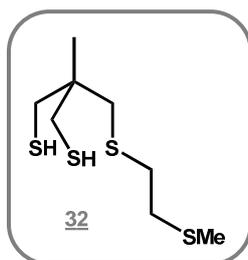
Cependant, des conclusions peuvent être tirées car quelque soit la base utilisée, il en ressort une différence moyenne de déplacement chimique entre diphénylphosphine et dérivé phosphorane d'environ 50 ppm , bien que les déplacements chimiques pour la diphénylphosphine ne modélisent pas bien le déplacement de 32 ppm trouvé dans nos expériences.

Tab 13. Simulation de déplacements chimiques de différentes phosphines et oxyde de phosphines tertiaires

	$\delta^{31}\text{P}$ mesuré (ppm)	BP86/def2SV(P)									
		$\delta^{31}\text{P}$ calculé (ppm)									
		Base p01	Base p02	Base p03	Base p04	Base p05	Base p06	Base p07	Base p08	Base be_po et5	Base be_pp h3cl2
PPh_3	-6	-	12.3	-7.4	20.3	-4.7	25.4	-15.6	14.4	-22.8	-14.7
O=PPh_3	25.5	7.2	-	5.9	33.5	8.5	38.7	-2.4	27.6	-9.6	-1.5
PPhPh_2	-41.1	-39.7	-21.5	-	-13.5	-38.4	-8.3	-49.4	-19.3	-56.6	-48.4
O=PPhPh_2	18.3	-8.0	10.3	-9.3	-	-6.6	23.5	-17.6	12.4	-24.8	-16.6
PMePh_2	-27	-28.3	-10.0	-29.7	-2.1	-	3.1	-38.0	-7.9	-45.1	-37.0
O=PMePh_2	30.4	-1.0	17.2	-2.4	25.2	0.3	-	-10.7	19.3	-17.9	-9.7
PEtPh_2	-12.6	-3.0	15.3	-4.3	23.3	-1.6	28.5	-	17.4	-19.8	-11.6
O=PEtPh_2	34.6	14.2	32.5	12.8	40.5	15.5	45.7	4.6	-	-2.6	5.5
P(OEt)_5	-71	-54.2	-35.9	-55.5	-27.9	-52.9	-22.7	-63.8	-33.8	-	-62.9
PPh_3Cl_2	-47	-38.3	-20.0	-39.7	-12.1	-37.0	-6.9	-48.0	-17.9	-55.1	-
	32	-6.5	11.8	-7.9	19.8	-5.2	24.9	-16.1	13.9	-23.3	-15.2
	43	9.7	28.0	8.4	36.0	11.0	41.2	0.1	30.1	-7.1	1.1
	n.d.	-62.3	-44.0	-63.7	-36.0	-61.0	-30.9	-71.9	-41.9	-79.1	-71.0

Cette étape là, avec des rebondissements assez inattendus, conduit donc au composé de type « wallaby à queue diphenylphosphine » sous forme oxydée 27 recherché. Une dernière étape de réduction avec un mélange TFA/ Et_3SiH permet d'avoir accès à un ligand « wallaby à queue diphenylphosphine » 28 sous forme réduite, jamais reporté à ce jour.

f) Préparation du 2-méthyl-2-((2-(méthylthio)éthylthio)méthyl)propane-1,3-dithiol, un « wallaby à queue thioéther » 32.

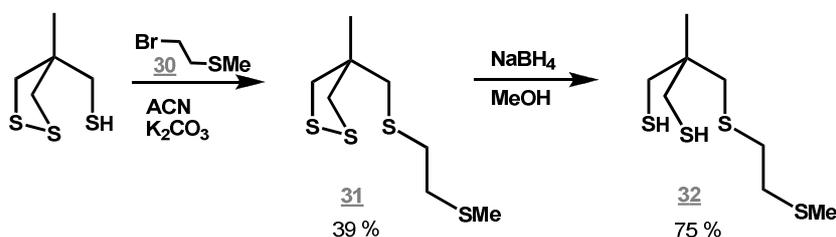


Une approche intéressante pour l'obtention d'un dérivé « wallaby à queue thioéther » 32 a consisté à substituer le dérivé bromé « wallaby à queue bromée » 24 par un thiol sous forme de sel, le NaSMe.

Cependant, ce thiolate est un nucléophile très réactif et a conduit par réaction sur les disulfures à l'obtention de mélanges complexes inséparables de plusieurs composés de type « wallaby », très certainement des oligomères.

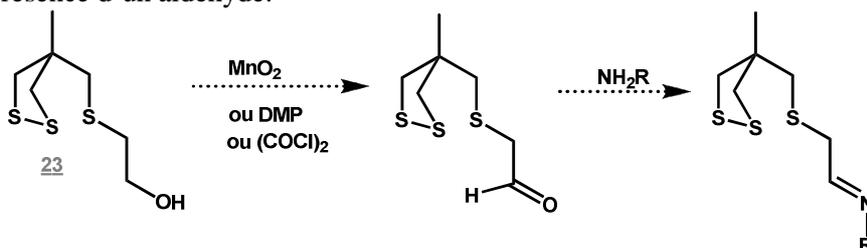
Nous nous sommes alors attachés à synthétiser en deux étapes un dérivé halogéné, le (2-bromoéthyl)(méthyl)sulfane **30**, obtenu à partir de 2-mercaptoéthanol, dont le groupement thiol est méthylé dans l'eau avec de l'iodure de méthyle pour donner un composé thioéther **29**. Le groupement alcool laissé libre est ensuite bromé avec du PBr_3 afin de conduire au composé attendu **30** dans de très bons rendements.

Ce dernier est mis à réagir avec l'intermédiaire clé monothiolate **16**, préalablement déprotoné avec du K_2CO_3 . Même si cette méthode conduit elle aussi à la formation de nombreux composés secondaires, le « wallaby à queue thioéther » recherché, sous forme oxydée **31**, a néanmoins pu être obtenu, avec des rendements modestes (39 %). Enfin, une dernière étape de réduction du pont disulfure avec du borohydrure de sodium donne accès à un ligand inédit, un « wallaby à queue thioéther » **32** avec deux groupements thiols.

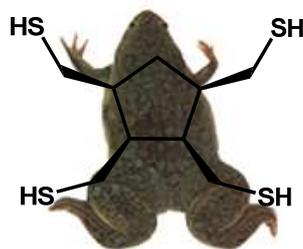


g) Préparation du (E)-N-(2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthylidène)alkylamine « wallaby à queue imine »

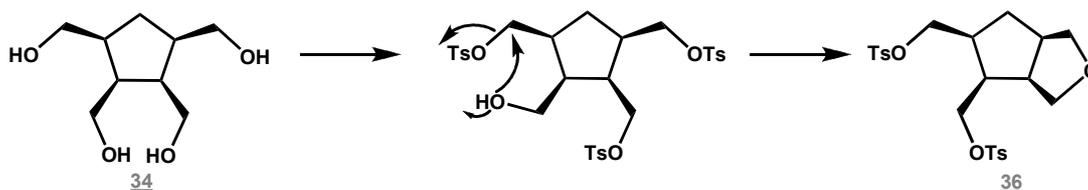
Partant du « wallaby à queue alcool » **23** synthétisé ci-dessus, nous avons envisagé sa conversion en aldéhyde suivie par la condensation d'une amine primaire afin d'obtenir le « wallaby à queue imine » désiré. Cependant, les trois méthodes classiques pour l'oxydation d'alcools en aldéhydes (dioxyde de manganèse MnO_2 dans du toluène, oxydation de Swern avec un mélange DMSO/chlorure d'oxalyle $(\text{COCl})_2$ ou de Dess-Martin) ne nous ont pas permis d'isoler le composé recherché, soit parce qu'aucune réaction n'a eu lieu, soit parce que de nombreux produits secondaires ont été formés, sans preuve de la présence d'un aldéhyde.



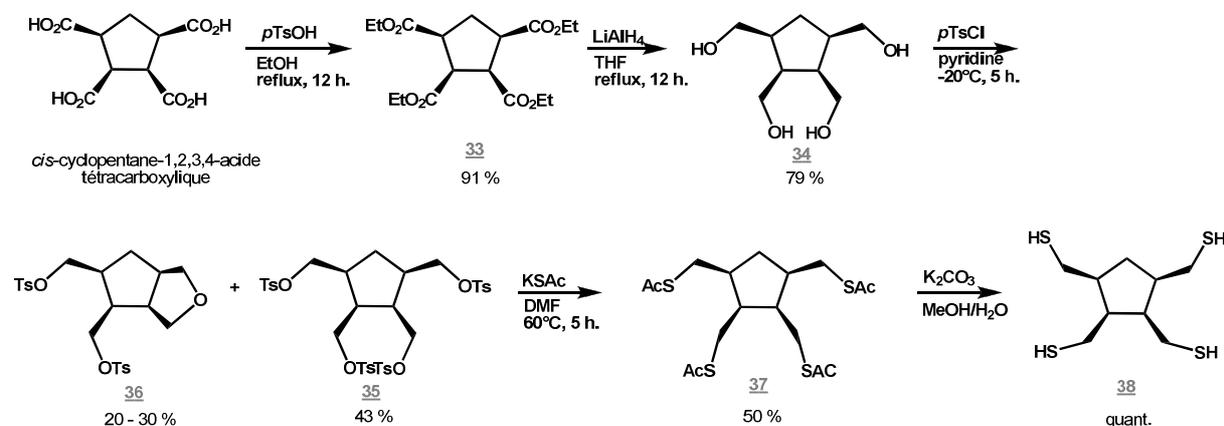
3) Ligands de type S₄ destinés aux complexes « [Ni-xénope] »



Un ligand tétrathiol sous forme d'un seul diastéréoisomère, le *cis*-cyclopentane-1,2,3,4-tétrayltétramethanethiol **38**, inspiré du ligand TEDICYP synthétisé par M. Santelli *et al.*,¹⁹⁸ a été préparé en cinq étapes selon une voie de synthèse initiée au laboratoire par Contance Bochot, en partant d'un acide tétracarboxylique commercial, estérifié lors d'une première étape en ester éthylique **33** correspondant. Ce tétraester est réduit en tétraol **34** par réduction avec du LiAlH₄. Ce composé étant très soluble dans l'eau, il est isolé et purifié après passage sur une résine échangeuse de cations, de type DOWEX 50 WX 4. Il est ensuite tosylé de manière classique par réaction dans de la pyridine avec du *p*-chloure de tosyloyle *p*-TsCl pour conduire au composé **35**, en prenant néanmoins soin de maintenir la température à -20°C tout au long de la réaction. Ceci évite la formation de produit secondaire, un éther cyclique à 5 chaînons avec deux groupements tosyls **36** résultant de la substitution d'un groupement tosyl par un alcool primaire vicinal.

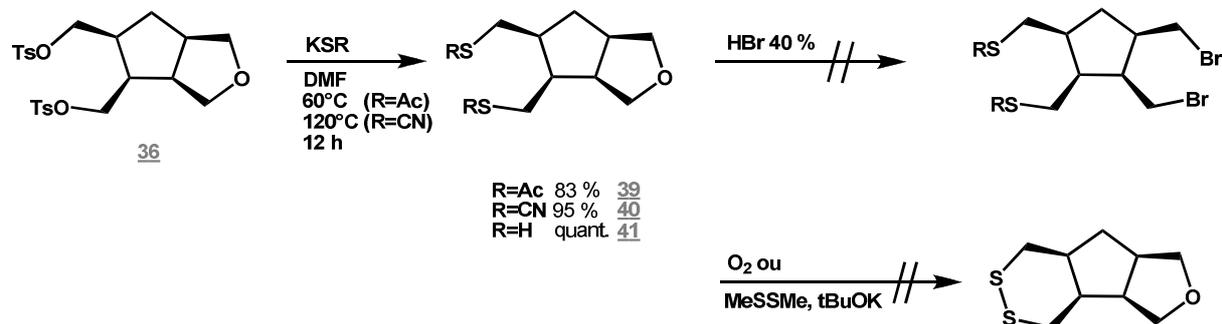


De plus, le *p*-TsCl doit être ajouté rapidement et sous forme solide, un ajout *a priori* plus précautionneux en le dissolvant dans de la pyridine, le refroidissant à -20°C et l'ajoutant goutte à goutte sur le tétraol, donnant une plus grande proportion d'éther formé. Ce tétratosyl **36** est transformé en tétrathioacétate **37** par réaction à 60°C dans du DMF avec du thioacétate de potassium. Cette méthode, préférée par exemple à la formation de thiocyanate, permet par réaction dans des conditions de température douce de conserver la stéréochimie. Enfin, par saponification dans un mélange eau/méthanol avec une base, du K₂CO₃, le tétrathiol **38** est obtenu de manière quantitative.



¹⁹⁸ F. Berthiol, M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *Tet. Lett.*, **2002**, 43, 5625-5628

Afin de valoriser le produit secondaire formé par la réaction de tosylation, qui peut aussi être préparé directement à partir du tétraol avec des rendements de 35 %, nous avons élaboré la synthèse d'un autre ligand de type « xénope » qui serait lui disymétrique.



Les fonctions tosyloxy de ce composé comportant une fonction éther cyclique ont tout d'abord été transformées en thiols protégés, thioacétates **39** ou thiocyanates **40**.

Pour la suite de la synthèse, nous avons envisagé deux options.

La première a consisté à garder les fonctions thiols sous forme protégée et à essayer d'ouvrir le cycle éther, dont les deux fonctions bromo résultantes seraient transformées en différentes fonctions telles que des thiols, thioéthers ou encore phosphines. Cependant, l'utilisation d'une méthode similaire à l'ouverture d'autres éthers cycliques comme le THF,¹⁹⁹ en chauffant le composé dans de l'acide bromohydrrique HBr concentré, s'est révélée infructueuse.

La deuxième option a été de les déprotéger en thiols **41** et de les protéger à nouveau, sous forme de disulfure, préalablement à la tentative d'ouverture du cycle éther. La réaction d'oxydation des deux thiols vicinaux en disulfures (en faisant buller de l'O₂ ou avec du MeSSMe²⁰⁰) a, elle aussi, échoué.

Une synthèse de ce ligand xénope particulier, inspiré par M. Santelli pour la synthèse de ligands de type « Tedicyp »²⁰¹ (tétra-diphénylphosphine par exemple) pourrait se faire en disymétrisant ce ligand dès le début de la synthèse, à partir d'une réaction de Diels Alder. Les deux fonctions alcools résultantes d'une réduction de la fonction anhydride pourraient être protégées afin de conduire à la fin de la synthèse, par substitution nucléophile sur un groupement partant (tosyl, halogène...), à deux fonctions choisies R₁ (thioéthers, thioesters, phosphines...). Les deux autres groupements R₂ seraient introduits par la même séquence à partir du diol obtenu après ozonolyse du diène. A la fin, un ligand disymétrique tétradentate avec deux fonctions différentes pourrait ainsi être obtenu.

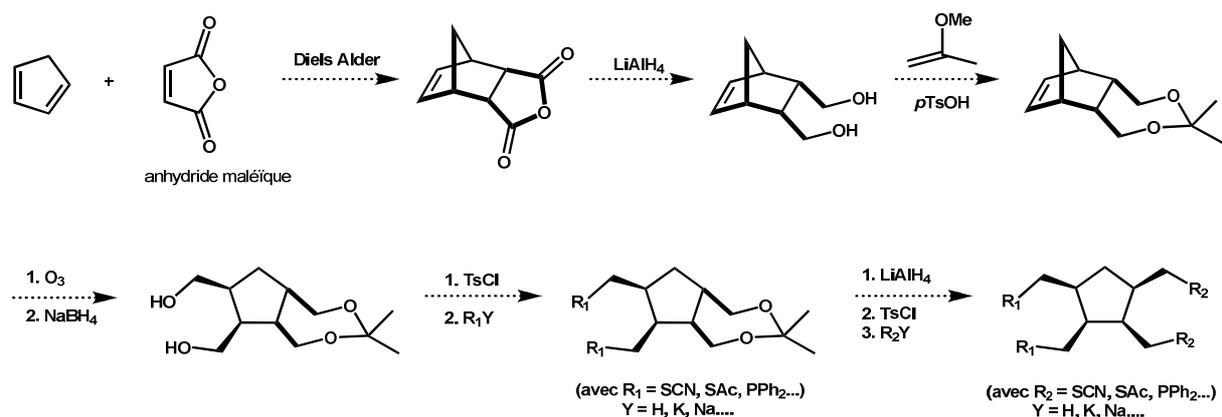


Fig 49. Voie de synthèse possible d'un ligand « xénope » disymétrique

¹⁹⁹ S. Fried, R.D. Kleene, *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, *11*, 3258–3258

²⁰⁰ M. Razavet, S. C. Davies, D. L. Hughes, J. E. Barclay, D. J. Evans, S. A. Fairhurst, X. Liu, C.J. Pickett, *Dalton Trans.*, **2003**, 586-595

²⁰¹ Thèse de C. Reynaud, **2008**, *synthèse de ligands polypodaux pour la chimie du palladium*

IV. Synthèse des complexes

1) Dosage UV-vis des ligands par des sels de Ni(II) : détermination de la stœchiométrie ligands/Ni(II) en solution

Les complexes de Ni(II) thiolates présentent en général deux bandes caractéristiques :

- Une première bande comprise entre 550 et 400 nm attribuée à une transition d-d des électrons du nickel.
- Une deuxième bande comprise entre 400 et 330 nm attribuée à un transfert de charge métal-ligand (LMCT).

La méthode de titration UV-visible permet ainsi de doser des thiols par du Ni(II). Nous pouvons mesurer l'absorbance de ces bandes caractéristiques apparaissant suite à la formation de complexes thiolates de nickel par ajout d'équivalents de Ni(II) sur des solutions de ligands polythiolates.

Nous pouvons alors calculer le coefficient d'extinction molaire de la solution et connaître la stœchiométrie ligand/Ni(II) du complexe formé *in situ*.

Le problème de ces ligands thiolate est qu'ils sont très sensibles à l'air, ce qui rend leur purification difficile, notamment par colonne chromatographique. Même sous atmosphère d'azote et en utilisant des solvants et des réactifs dégazés, les thiols sont souvent en partie oxydés.

Afin de connaître la concentration exacte en thiol libre d'une solution, il convient alors de la titrer. Ceci est réalisé selon la méthode d'Ellman²⁰² qui utilise la réaction entre thiol libre et acide 5,5'-dithiobis-2-nitro benzoïque (DTNB) qui donne de manière quantitative un équivalent de TNB²⁻, de couleur jaune intense, absorbant à 412 nm, selon la réaction :

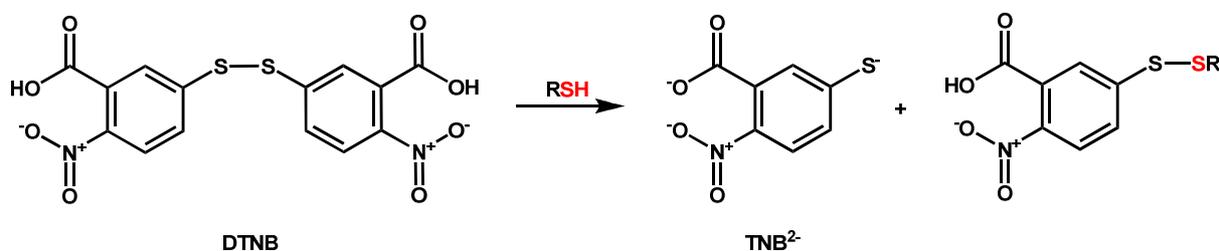


Fig 50. Réaction entre le DTNB et un thiol libre conduisant à un dianion TNB²⁻ absorbant dans le visible

Le suivi de la bande d'absorption en UV permet d'estimer la quantité de thiol présente dans l'échantillon, en reliant la concentration en thiol à l'absorbance de la solution et au coefficient d'extinction molaire du DTNB selon l'équation :²⁰³

$$\Delta A_{412} = \varepsilon_{412}(\text{TNB}^{2-})[\text{RSH}] \text{ avec } \Delta A_{412} = A_{\text{final}} - \frac{3,1}{3,2}(A_{\text{DTNB}} - A_{\text{buffer}}) \text{ (eq. 14)}$$

Lorsque la solution à doser contient un polythiol, l'absorbance mesurée est égale à :

$$\Delta A_{412} = \varepsilon_{412}(\text{TNB}^{2-}) \frac{[\text{RSH}]}{n} \text{ avec } n = \text{nombre de fonctions thiols (eq. 15)}$$

²⁰² G. L. Ellman, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1959**, 82, 70–77

²⁰³ P. W. Riddles, R. L. Blakeley, B. Zerner, *Methods in enzymology*, **1983**, 91, 49–60

En pratique, l'absorbance du DTNB et de la solution tampon à 412 nm (et dans le domaine visible) sont négligeable, si bien que $\Delta A_{412} \approx A_{\text{final}}$

La valeur de la concentration en thiol de la solution est alors donnée par la relation (eq. 16) :

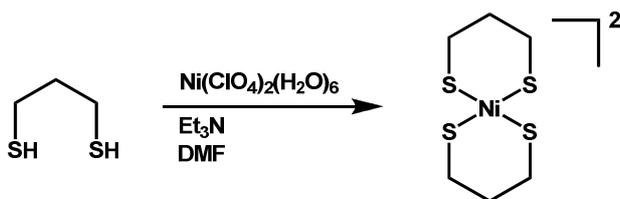
$$[\text{RSH}] = \frac{[A_{\text{final}}]}{n \times \epsilon_{412}(\text{TNB}^{2-})} \text{ avec } n = \text{nombre de fonctions thiols (eq. 16)}$$

Concernant la valeur du coefficient molaire, elle varie selon les travaux et les auteurs, comprise généralement entre 11 400 à 14 140 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, alors que le travail original d'Ellman citait une valeur de 13 600 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.²⁰⁴

Pour nos travaux, nous avons utilisé une valeur généralement admise pour le TNB^{2-} purifié en solutions diluées qui est estimé à 14 150 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Plusieurs thiols ont ainsi été titrés par du DTNB, solutions préalablement diluées car les absorbances obtenues par suivi UV d'un titrage au DTNB sont très intenses. Ils ont ensuite été dosés par du Ni(II) (perchlorate de nickel hexahydraté $\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{ClO}_4)_2$) en présence de triéthylamine. Le premier thiol testé a été un dithiol commercial, le propanedithiol (pdt).

a) Dosage du propanedithiol (pdt)



Dosage des thiols au DTNB

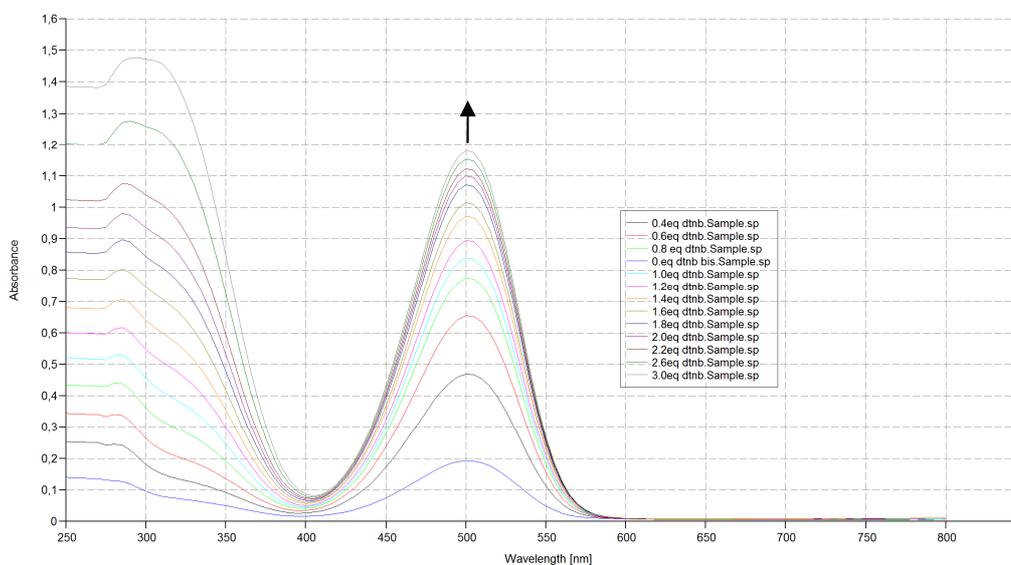


Fig 51. Absorbance d'une solution de pdt dosée par du DTNB selon la méthode d'Ellman en fonction de la longueur d'onde

²⁰⁴ G. L. Ellman, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1958**, 74, 443

La formation de TNB^{2-} s'arrête après ajout d'un peu plus de deux équivalents de DTNB (la molécule titrée étant un dithiol). Placés en excès de DTNB (3 équivalents), l'absorbance relevée est d'environ 1.175. En utilisant la procédure ci-avant, la concentration réelle en thiol est donnée par l'éq. (3) :

$$[\text{SH}]_{\text{exp}} = \frac{1.175}{2 \times 14150} \approx 4.15 \cdot 10^{-5} \text{M}$$

Comparé à la concentration théoriquement introduite en thiol (solution diluée 10 fois par rapport au dosage des thiols par le Ni(II) qui va suivre), qui est de $4.98 \cdot 10^{-4} \text{M}$, cela donne un pourcentage de thiols libres dans cette solution de 84 %.

Dosage du pdt par du Ni(II)

Le dosage du pdt par ajouts successifs de 0.1 équivalent de $\text{Ni(II)(H}_2\text{O)(ClO}_4)_2$ dans du DMF en présence de triéthylamine montre l'apparition de deux bandes, à 335 nm et 440 nm, dont les longueurs d'onde sont en adéquation avec les valeurs citées dans la littérature (cf. p.88, introduction de cette partie). Après ajout d'environ un équivalent de Ni(II), l'absorbance de la solution n'augmente plus, signe que tous les thiols en solution ont été complexés.

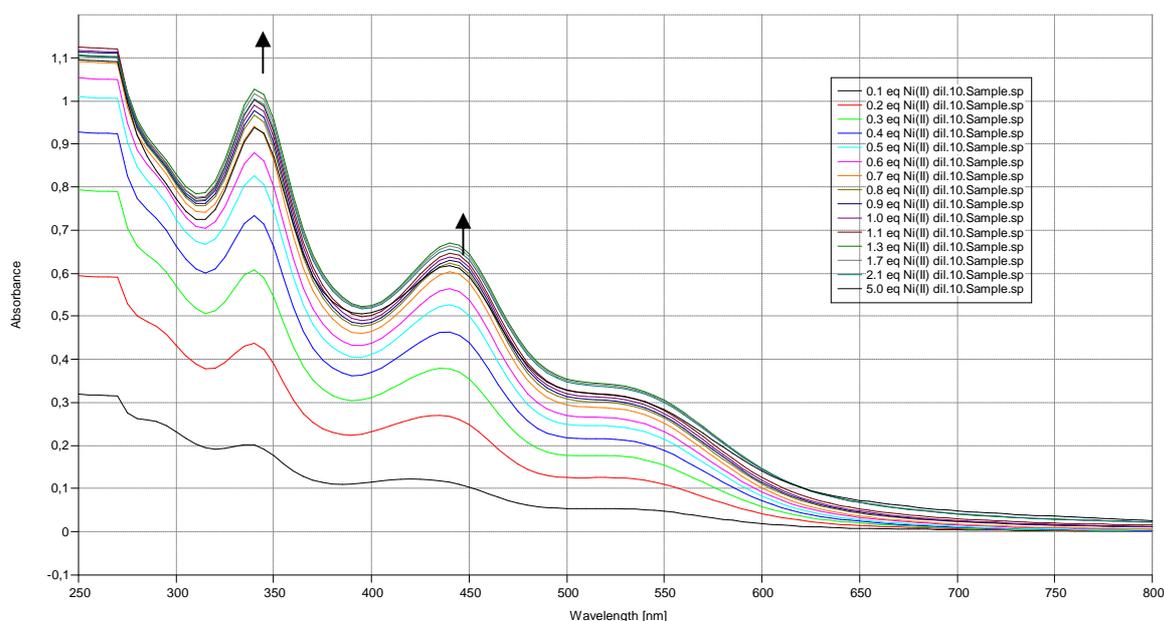


Fig 52. Absorbance d'une solution de pdt dosée par du Ni(II) en fonction de la longueur d'onde

Nous avons ainsi pu reporter le coefficient d'extinction molaire correspondant à deux transitions différentes, à 335 et 440 nm, en fonction du nombre d'équivalents réels de Ni(II). Pour ce ligand, la stoechiométrie en solution ligand/métal trouvée est d'environ 2/1, quelque soit la bande caractéristique utilisée (à 335 et 440 nm), ce qui est en accord avec la structure proposée pour ce complexe ci-avant.

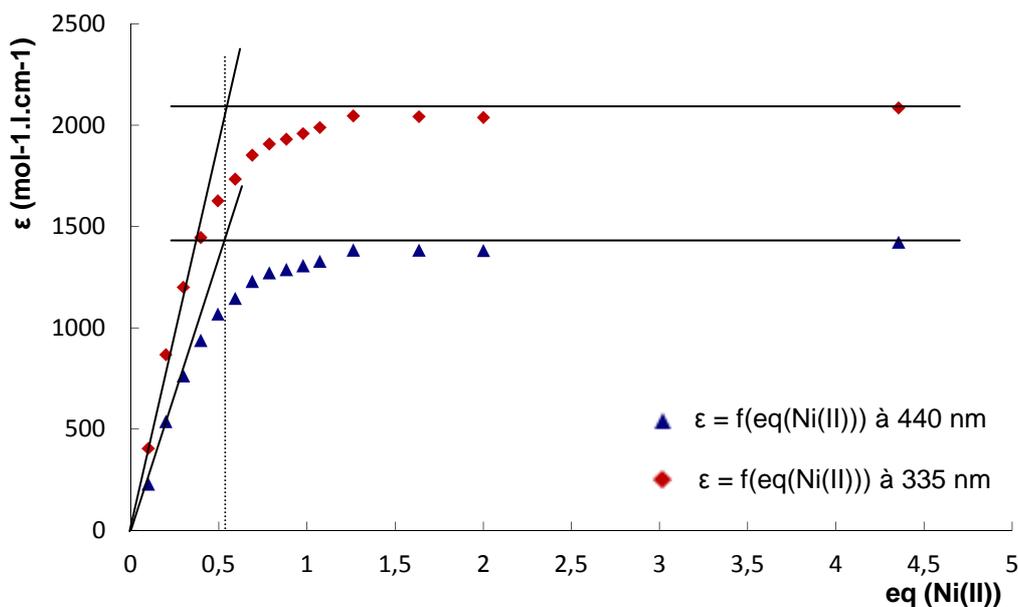
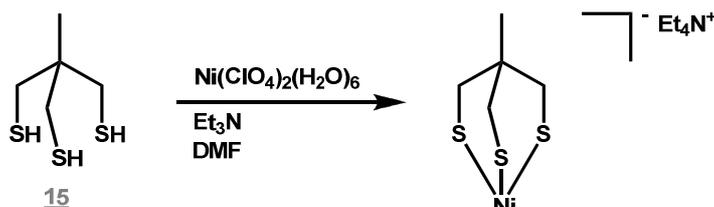


Fig 53. Coefficients d'extinction molaire d'une solution de pdt dosée par du Ni(II) à 440 nm et 335 nm en fonction du nombre d'équivalents de Ni(II) ajoutés

b) Dosage du trithiol 15



Suivant le même mode opératoire, nous avons dosés le ligand trithiol 15 par un sel de Ni(II). Un dosage préalable au DTNB montre que ce composé est, malgré les précautions prises (solvants dégazées, manipulations sous atmosphère inerte etc...) sensible à l'oxydation, puisque le pourcentage de thiol libre moyen retrouvé en solution est d'environ seulement 68 %.

L'analyse par spectroscopie UV montre l'apparition des mêmes bandes caractéristiques de complexes thiolates de nickel(II) à 340 et 450 nm.

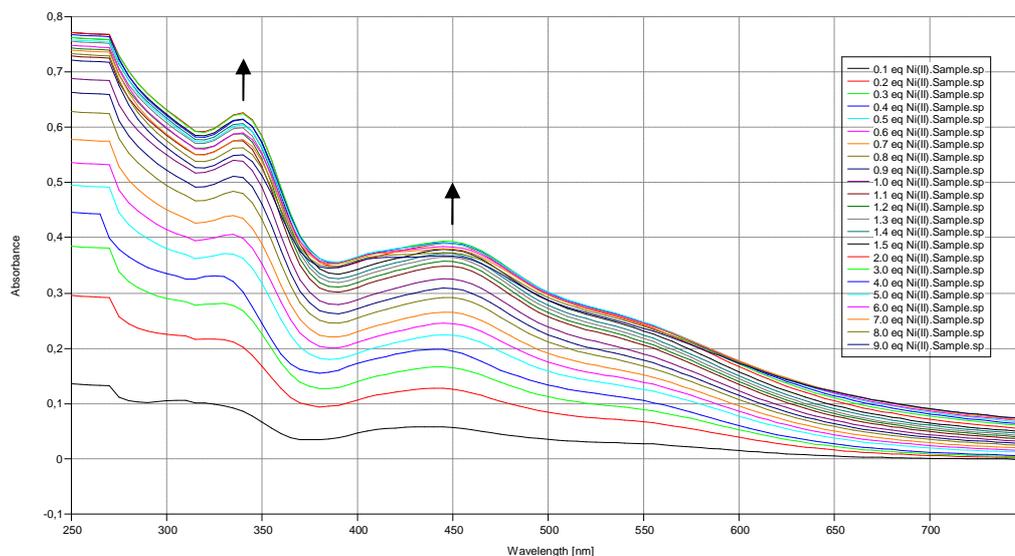


Fig 54. Absorbance d'une solution de trithiol 15 dosée par du Ni(II) en fonction de la longueur d'onde

En se basant les deux mêmes bandes caractéristiques, à 340 et 440 nm pour ce complexe, ceci nous a permis de trouver une stoechiométrie ligand/métal de 1/1, qui semble indiquer la présence d'un complexe de nickel mononucléaire.

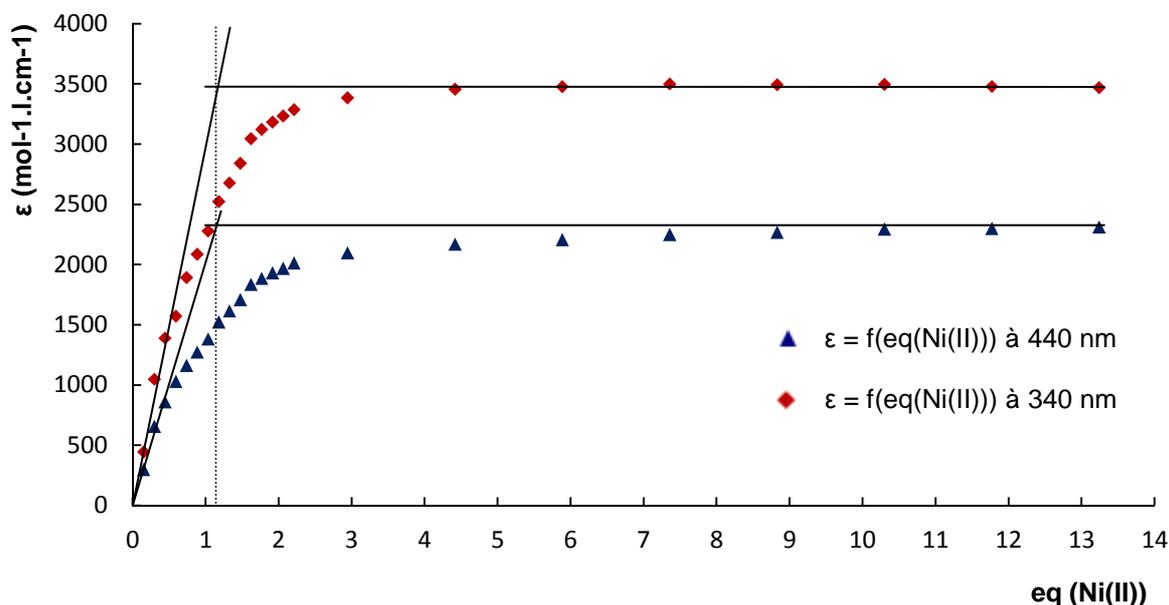
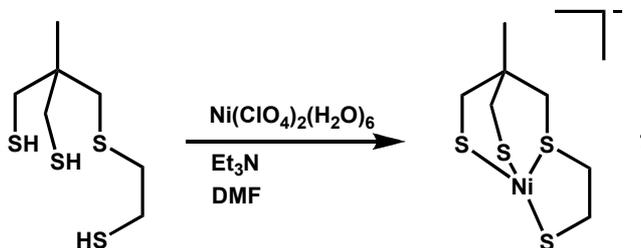


Fig 55. Coefficients d'extinction molaire d'une solution de trithiol **15** dosée par du Ni(II) à 440 nm et 340 nm en fonction du nombre d'équivalents de Ni(II) ajoutés

c) Dosage du « wallaby à queue thiol » **18**



Le ligand « wallaby à queue thiol » **18** a été titré par un sel de Ni(II), avec dosage préalable au DTNB qui montre que ce composé est présent sous cette forme thiol à environ 80%.

Le résultat du dosage en spectroscopie UV laisse apparaître trois bandes UV à 290, 410 et 540 nm.

- La bande à 290 nm ne semble pas correspondre aux bandes caractéristiques de complexes thiolates de nickel. Elle est toutefois assez proche de la région des bandes d'absorptions que possèdent tous les complexes (aux alentours de 250 nm) et pas très éloignée de l'extrémité de la région des 330-400 nm qui correspondrait à un transfert LMCT. Dans le doute, cette bande a tout de même été utilisée dans la détermination de la stoechiométrie ligand/Ni(II).
- La bande à 410 nm, caractéristique de complexes thiolates de nickel, est située à l'extrémité de la région correspondant à un transfert LMCT (du côté des grandes longueurs d'onde) et à l'extrémité de la région correspondant à une transition d-d des électrons du nickel. Comme la bande à 540 nm ne peut que correspondre à une transition d-d des électrons du nickel, cette bande correspond très certainement à une transition métal-ligand.

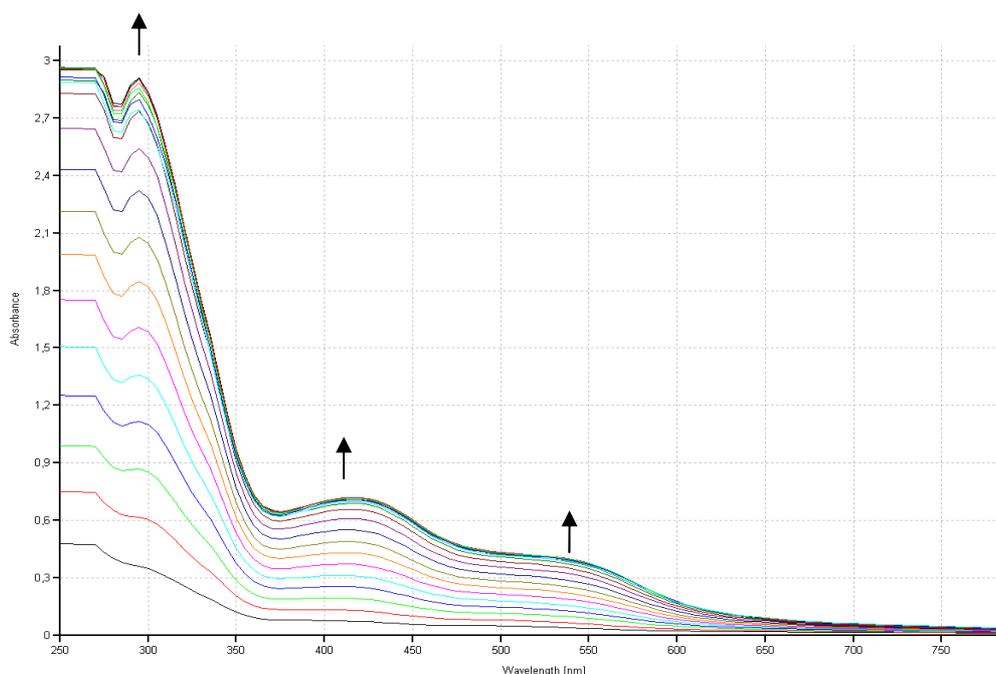


Fig 56. Absorbance d'une solution de « wallaby à queue thiol » **18** dosée par du Ni(II) en fonction de la longueur d'onde

En utilisant le coefficient d'extinction molaire déduit de l'analyse de des trois bandes visibles en UV, nous avons reporté pour chacune des trois longueurs d'onde le coefficient molaire d'extinction de la solution en fonction du nombre d'équivalents de nickel.

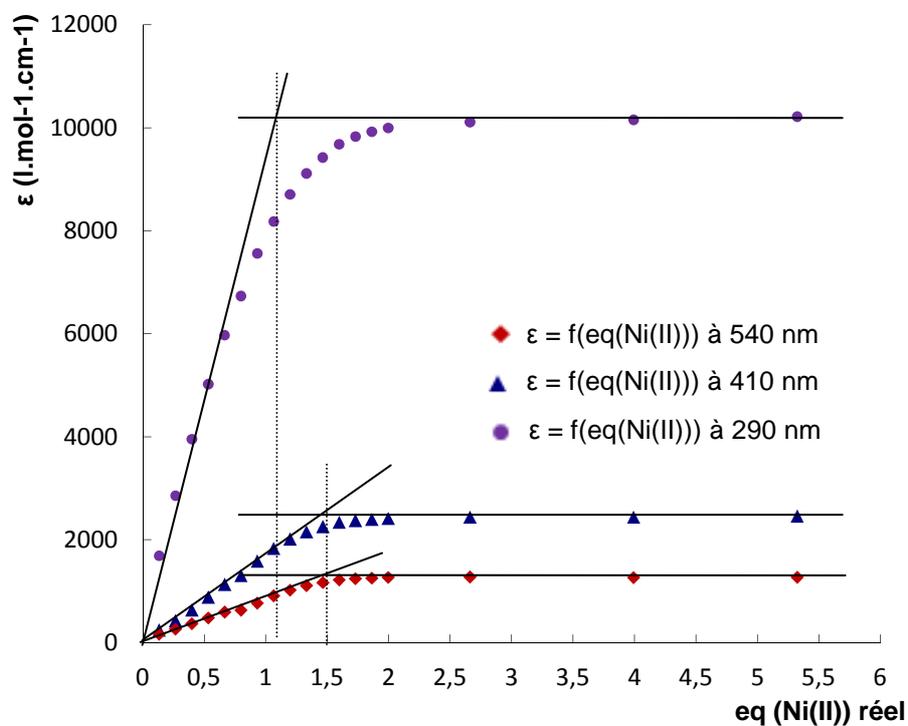
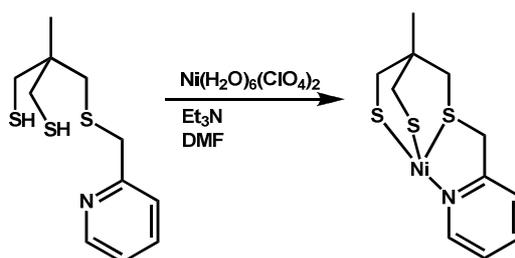


Fig 57. Coefficients d'extinction molaire d'une solution de trithiol **15** dosée par du Ni(II) à 540, 410 et 340 nm en fonction du nombre d'équivalents de Ni(II) ajoutés

Les deux bandes qui correspondent très certainement aux bandes caractéristiques de complexes thiolates de Ni(II) indiquent la présence d'un complexe de stoechiométrie ligand/métal d'approximativement 2/3 en solution. Ceci plaide en faveur d'un complexe de nickel trinuécléaire avec deux ligands « wallaby à queue thiolate ».

Le résultat tiré de la bande à 290 nm diffère puisqu'il indique une stoechiométrie d'environ 1/1. Ceci pourrait indiquer que cette bande n'est effectivement pas, comme supposée, caractéristique du complexe formé, ou éventuellement qu'un autre composé est présent. Toutefois, le fait que cette bande se situe dans un domaine très éloigné de l'UV et dans les limites de détection, avec par ailleurs une absorbance très élevée, qui tant à s'écarter du domaine de linéarité de la loi de Beer-Lambert rend l'utilisation de cette bande pour la détermination de la stoechiométrie par dosage du ligand **18** par du Ni(II) et les résultats déduits incertains.

d) Dosage du « wallaby à queue pyridine » **20**



Par dosage au DTNB, le ligand « wallaby à queue pyridine » **20** s'est avéré être pur sous forme de thiol à seulement 50 %.

Les résultats du dosage UV par du Ni(II) indiquent la présence de deux bandes similaires aux complexes thiolates de nickel précédents, à 335 et 440 nm.

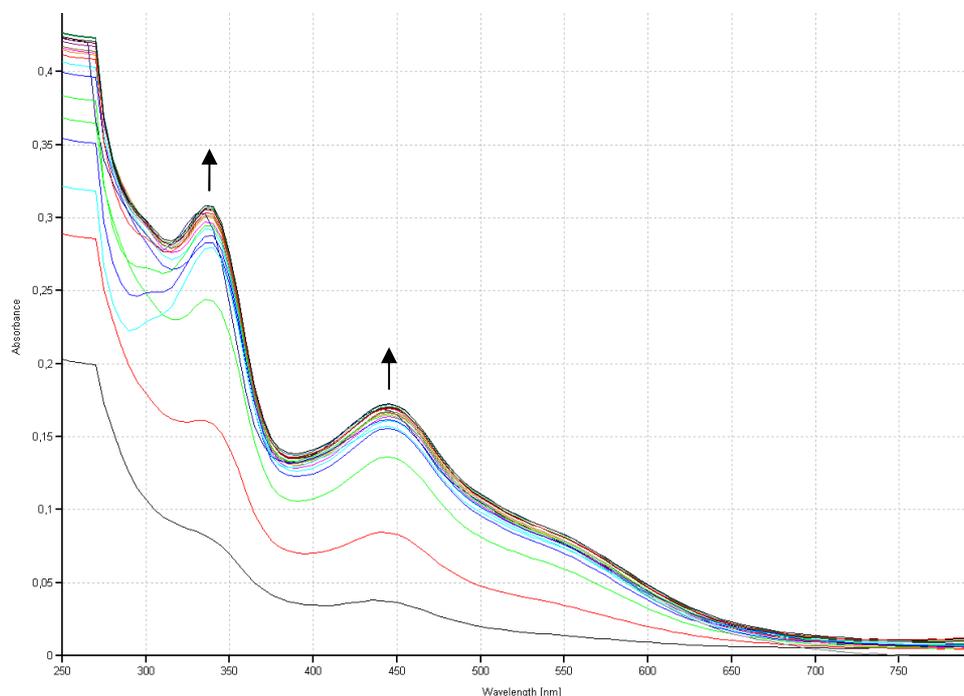


Fig 58. Absorbance d'une solution de « wallaby à queue pyridine » **18** dosée par du Ni(II) en fonction de la longueur d'onde

En utilisant le coefficient molaire d'extinction tiré de cette bande d'énergie la plus basse, nous avons reporté une stoechiométrie ligand/métal d'environ 1/1, qui semble indiquer la présence d'un complexe de nickel mononucléaire.

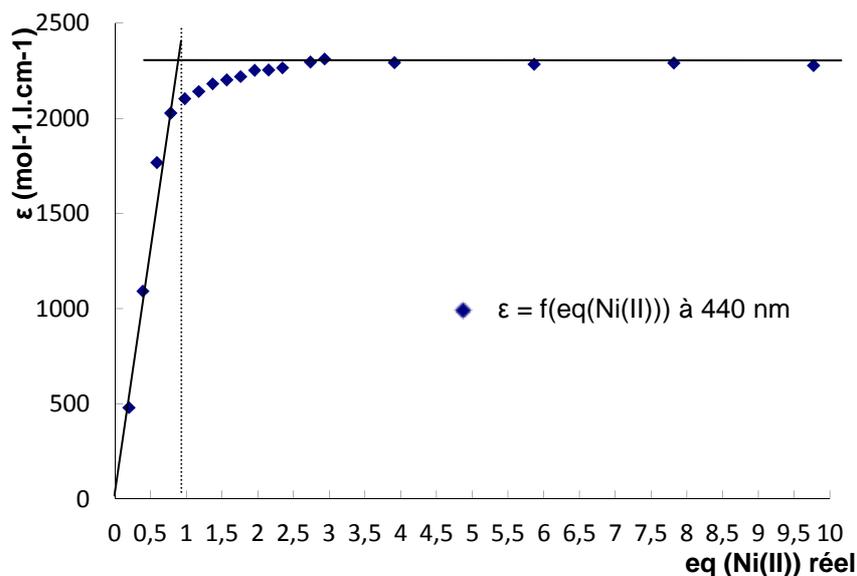


Fig 59. Coefficients d'extinction molaire d'une solution de « wallaby à queue pyridine » 20 dosée par du Ni(II) à 440 nm en fonction du nombre d'équivalents de Ni(II) ajoutés

2) Complexes de nickel(II)

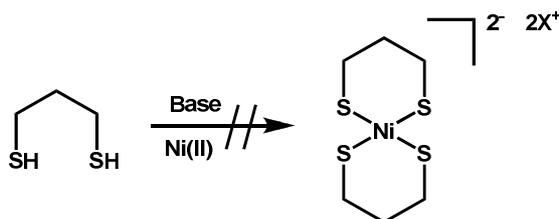
a) Préparation du complexe [Ni(pdt)]

D'après les dosages UV, le complexe majoritaire formé par complexation entre du Ni(II) et du pdt contient deux ligands pour un métal. Ceci nous permettrait d'obtenir en une étape un complexe tétrathiolate de nickel, qui, par coordination de deux thiolates sur un complexe de ruthénium, conduirait au complexe [NiS₂μS₂Ru] recherché.

Malheureusement, aucune des conditions utilisées, tant au niveau de l'essai de différents sels de Ni(II) (acétate de nickel Ni(Ac)₂, chlorure de nickel NiCl₂, acétylacétonate de nickel Ni(Acac)₂) que de différentes bases (hydroxyde de tetrabutyl ammonium Bu₄NOH, hydroxyde de tétraéthyl ammonium Et₄NOH, hydroxyde de tétraméthylammonium Me₄NOH) ne nous ont permis d'isoler un complexe caractérisable.

Dans tous les cas, l'obtention d'un composé insoluble dans les solvants organiques usuels (dichlorométhane, méthanol ou acétonitrile par exemple) et seulement soluble dans le DMF et le DMSO suggère la présence d'un complexe polymérique. Ce composé comporte néanmoins des liaisons thiolates-nickel, suggérées par les bandes caractéristiques présentes dans le spectre UV de ce complexe dans le DMF (340 et 430 nm).

D'autres techniques de caractérisation comme l'infra-rouge (IR), le dichroïsme circulaire (CD) et la RMN du solide n'ont pas permis d'apporter d'informations supplémentaires sur la nature de ce composé, qui en outre n'a pas pu être cristallisé.



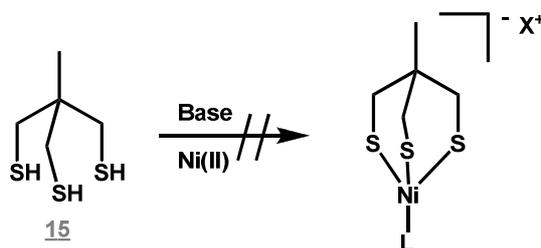
b) Préparation du complexe [Ni-« trithiol »]

Le dosage UV entre le trithiol et un sel de Ni(II) a permis de montrer que le complexe formé en solution était de stoechiométrie ligand/métal 1/1, ce qui pourrait correspondre à un complexe monométallique avec un ligand trithiol et un ion métallique de nickel. Afin de préparer et d'isoler un tel complexe, nous avons effectué la réaction entre le ligand trihol, déprotoné avec différentes bases, des sels d'ammonium (tels que du TBAOH dans de l'eau ou du méthanol, du TMAOH dans du méthanol et du TEAOH dans du méthanol) et différents sels de nickel ($\text{Ni}(\text{Acac})_2$, $\text{Ni}(\text{Ac})_2$, $\text{NiCl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$). Ces bases permettent d'avoir un cation volumineux comme contre-ion, qui pourrait faciliter la recristallisation de ces complexes qui seraient anioniques.

Cependant, les composés obtenus n'ont pas pu être caractérisés, étant insolubles dans la plupart des solvants organiques usuels, hormis le DMF et le DMSO, ce qui plaide en faveur de complexes polymériques. La présence de deux bandes UV caractéristiques de ce type de composés polythiolates de nickel (généralement aux alentours de 320-350 nm et 400-450 nm) prouve qu'il s'agit bien de complexes nickel-thiolate, mais probablement pas monomériques comme attendu.

Afin de favoriser l'obtention de complexes monomériques, nous avons utilisé un sel de nickel perchlorate hydraté, du $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$, dont les anions perchlorates très faiblement coordonnant (bien moins que les ions chlorures du NiCl_2 , plus difficiles à substituer par des ligands thiolates) pourraient améliorer la coordination des ligands thiolates sur le nickel, et diminuer les réactions parasites de ces ligands sur plusieurs centres métalliques. Comme la présence d'eau peut s'avérer problématique pour la synthèse de certains complexes, nous avons aussi utilisé un autre complexe de nickel perchlorate, du perchlorate de nickel hexakisdiméthylformamide $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2(\text{DMF})_6$, préparé par déshydratation du $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ à l'aide de l'orthoformate triéthylique TEOF selon une procédure connue.²⁰⁵

Cependant, nous avons rencontré les mêmes problèmes de solubilité et de caractérisation que lors de l'utilisation du pdt.



Même si les dosages UV laissent supposer une stoechiométrie ligand/métal de 1/1 avec le trithiol **15** comme ligand, rien ne prédit la présence d'un complexe monomérique, un complexe oligomérique contenant par exemple 10 ligands et 10 ions métalliques de nickel aurait au final la même stoechiométrie 1/1 qu'un complexe monomérique.

La présence de tels oligomères/polymères ne serait pas surprenante car la tendance à l'oligomérisation des ligands polythiolates est une caractéristique commune des complexes de métaux de transitions possédant les ligands thiolates vicinaux. Ceci est d'autant plus favorisé car l'effet chélate modéré (bien que meilleur qu'avec des ligands mono ou bidentates) n'est pas compensé par l'environnement protéique comment dans les hydrogénases [NiFe] par exemple.

Plusieurs équipes ont résolu en partie ce problème en additionnant des nucléophiles (DMSO, CO, PR_3) sur les complexes oligomériques polythiolates ainsi obtenus.

Par exemple, l'équipe de V. Artero et M. Fontecave a préparé une série de composés binucléaires originaux $[\text{Ni}(\text{xbsms})\text{RuCp}]^{138}$ par addition de nucléophiles sur les oligomères obtenus par réaction entre un complexe $[\text{Ni}(\text{xbsms})]$ et un complexe de ruthénium comme montré ci-dessous.

²⁰⁵ P.W.N.M. van Leewen, W.L. Groenevel, *Inorg. Nucl. Chem. Letters*, **1967**, 3, 145-146

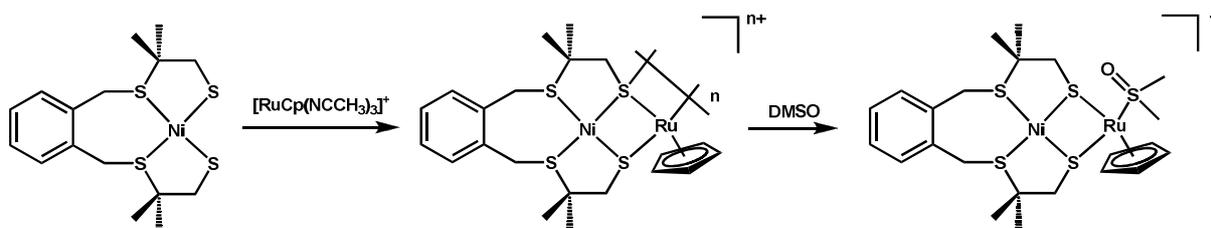


Fig 60. Obtention de complexes [NiRu] par coupure des liaisons thiolate-métal de complexes oligomériques

Inspirés par cette stratégie, nous avons alors essayé de couper ces liaisons thiolates-métal oligomériques par ajout de DMSO comme nucléophile afin d'obtenir, si ce n'est un complexe monomérique, au moins un complexe dimérique comme ci-dessus. Cependant, ceci ne nous a pas permis d'obtenir les résultats escomptés ; le composé introduit est resté tout aussi insoluble dans les solvants usuels, signe certain que les liaisons thiolates-nickel des oligomères, certainement trop stables, n'ont pas été coupées et qu'aucun composé mono ou dinucléaire n'ont été obtenus.

Le changement pour des ligands avec des effets chélates plus forts, tétradentates, et des groupements autres que thiolates qui pourraient assurer une liaison au métal plus forte pourrait nous éviter ces problèmes de polymérisation et contraindre le complexe de nickel à être monomérique. Des ligands ont été préparés en suivant cet objectif et additionnés sur du nickel : il s'agit des complexes de nickel-« wallaby à queue ».

c) Préparation du complexe [Ni-« wallaby-pyridine »]

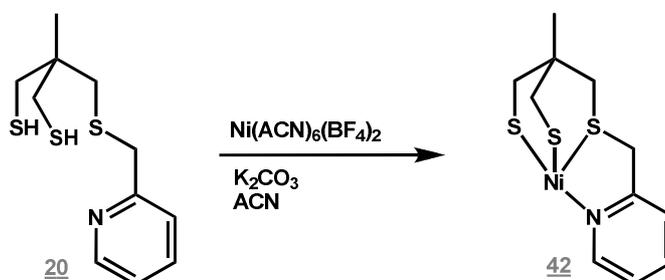
Le dosage UV entre le « wallaby à queue pyridine » 20 et un sel de Ni(II) a permis de montrer que le complexe formé en solution était de stoechiométrie ligand/métal de 1/1, ce qui pourrait correspondre à un complexe monométallique avec un ligand et un ion métallique de nickel.

La préparation de ce complexe a été essayé par réaction entre le ligand « wallaby à queue pyridine » 20, dont les thiols sont préalablement déprotonés avec différentes bases, des hydroxydes d'alkyls ammonium, et du $\text{NiCl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. Mais ceci a conduit au même mélange d'oligomères, par polymérisation des thiolates sur le nickel.

Une base moins forte telle que le K_2CO_3 est suffisante pour déprotoner les thiols, et permettrait d'une part de ne pas avoir de sels d'ammonium dans le mélange, et d'autre part de déprotoner plus lentement les thiols, de limiter la vitesse globale de coordination des ligands thiolates sur le nickel et de ralentir ainsi les phénomènes de polymérisation. Ceci n'a pas non plus donné le complexe mononucléaire désiré.

Utiliser un sel de nickel différent, à base de perchlorate, n'a pas conduit à de meilleurs résultats.

Devant tous ces problèmes, nous avons envisagé l'utilisation d'un autre complexe de nickel, du nickel hexakisacétonitrile bis-tétrafluoroborate $\text{Ni}(\text{ACN})_6(\text{BF}_4)_2$. En utilisant du K_2CO_3 pour déprotoner les thiols, ceci nous a permis d'isoler un composé dont la masse de $315 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ détectée par spectrométrie de masse correspond au composé attendu 42.



L'anion tétrafluoroborate BF_4^- très faiblement coordinant et la présence d'acétonitrile dans la sphère de coordination limitent certainement les problèmes de polymérisation et favorisent la formation d'un complexe mononucléaire.

Cependant, ce complexe est très minoritaire et le produit analysé par spectroscopie de masse est en fait un mélange de plusieurs autres espèces, dont un complexe trinuécléaire doublement chargé $[\text{Ni}_3\text{L}_2]^{2+}$ **47** et un autre pentanucléaire également doublement chargé $[\text{Ni}_5\text{L}_4]^{2+}$. D'autres pics correspondant très certainement à des complexes oligomériques thiolates de nickel sont également présents.

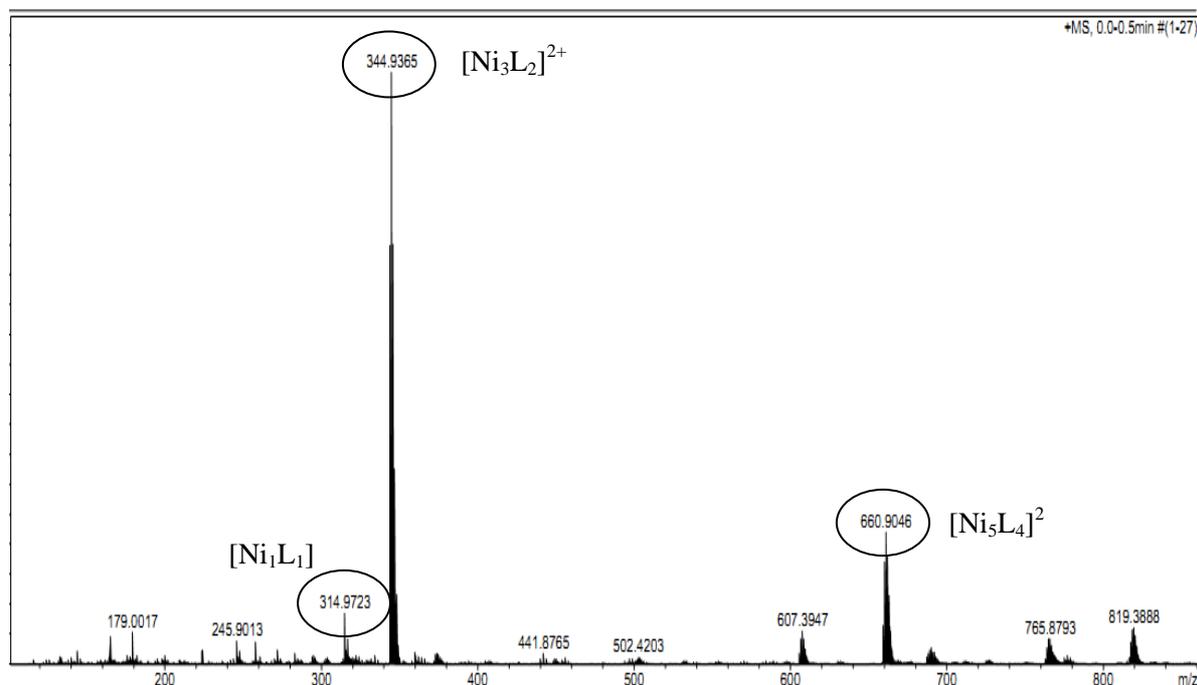


Fig 61. Spectre de masse du mélange de composés obtenus par réaction du « wallaby à queue pyridine » **20** avec du $\text{Ni}(\text{ACN})_6(\text{BF}_4)_2$

La comparaison de chaque signal avec le profil isotopique de chaque composé proposé simulé à l'aide du logiciel mMass (open source, version 3.7.0.) permet d'établir cette assignation sans ambiguïté. Un exemple est donné ci-dessous pour le complexe $[\text{Ni}_3\text{L}_2]^{2+}$ **43** avec le spectre de masse expérimental (gauche) et le spectre de masse simulé par le logiciel mMass (droite).

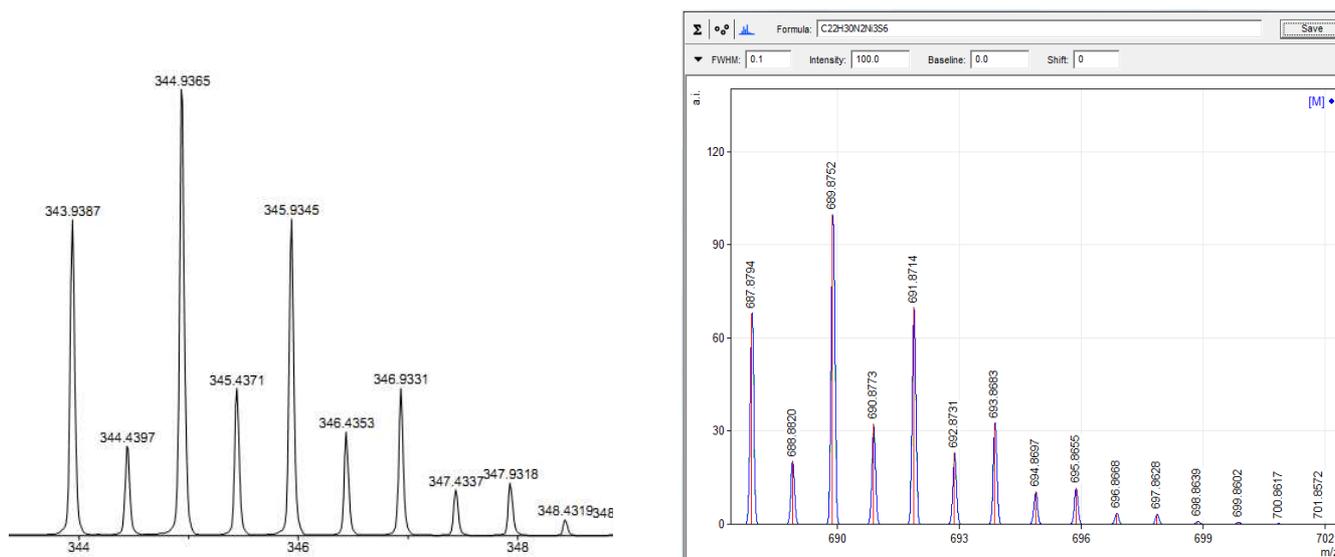


Fig 62. Pic du complexe $[\text{Ni}_3\text{L}_2]^{2+}$ **43** mesuré par spectrométrie de masse (gauche) et simulé (droite)

Le complexe oligomérique $[\text{Ni}_3\text{L}_2]^{2+}$ **43** pourrait résulter de la réaction de deux complexes monométalliques de nickel **42** sur un complexe de $\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{BF}_4)_2$. Aucun cristal analysable par diffraction des RX n'a été obtenu pour ces composés là, mais nous proposons néanmoins une structure qui paraît rationnelle pour ce dernier, écrite ci-dessous.

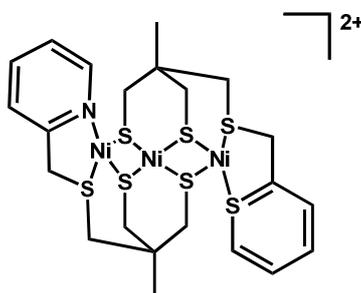


Fig 63. Structure probable du complexe trinuéculaire $[\text{Ni}_3\text{L}_2]^{2+}$ **43**

Le complexe mononucléaire de nickel, soluble dans le dichlorométhane et l'acétonitrile, peut être séparé des autres complexes polymériques par colonne chromatographique avec du dichlorométhane contenant quelques pourcents de méthanol comme éluant. Les autres complexes oligomériques sont insolubles dans le dichlorométhane mais totalement solubles dans l'acétonitrile.

Le spectre UV du mélange dans le DMF indique la présence de deux bandes, une majoritaire à environ 340 nm et une minoritaire à environ 445 nm.

Nous verrons plus loin qu'une analyse par voltammétrie cyclique permet de distinguer le complexe $[\text{Ni}_1\text{L}_1]$ **42** du complexe $[\text{Ni}_3\text{L}_2]^{2+}$ **43**.

d) Préparation du complexe $[\text{Ni}\text{-« wallaby-thiol »}]$

La réaction entre du « wallaby à queue thiol » **18** et du Ni(II) indique, par titration UV, la formation d'un complexe de stoechiométrie 3/2 entre atome de nickel et ligand.

Dès lors, un milieu dilué comme c'est le cas pour les dosages UV favorisant *a priori* la formation d'espèces monomériques, il paraît difficile d'isoler après réaction en milieu plus concentré le complexe monomérique **44** comportant un ligand pour un atome de nickel.

En se basant sur les résultats précédents, nous avons décidé de faire réagir dans de l'acétonitrile du $\text{Ni}(\text{ACN})_6(\text{BF}_4)_2$ sur le ligand « wallaby à queue thiol » **18** brut en utilisant du K_2CO_3 comme base, le tout en milieu très dilué.

Le composé ainsi obtenu est totalement soluble dans l'acétonitrile et pas dans le dichlorométhane, ce qui pourrait indiquer la présence d'un complexe chargé (et donc du monomère de nickel avec un ligand). Dès lors que la réaction est poursuivie trop longtemps (quelques heures) ou traitée par simple évaporation, un précipité marron apparaît. Ce dernier est soluble dans du dichlorométhane, mais est quasiment insoluble dans de l'acétonitrile, ce qui pourrait indiquer qu'il s'agit d'un complexe trinuéculaire de nickel, non chargé (donc contenant certainement deux ligands), ce qui expliquerait les différences de solubilité observées.

Ce complexe trinuéculaire **45** a été isolé avec un rendement de 45 % par évaporation du milieu réactionnel et purification par colonne chromatographique. Des cristaux confirmant cette structure ont été obtenus par évaporation lente d'une solution saturée dans de l'acétonitrile ou par diffusion lente d'un mélange CH_2Cl_2 /pentane (*cf.* annexes p.177 pour des détails sur la résolution de la structure).

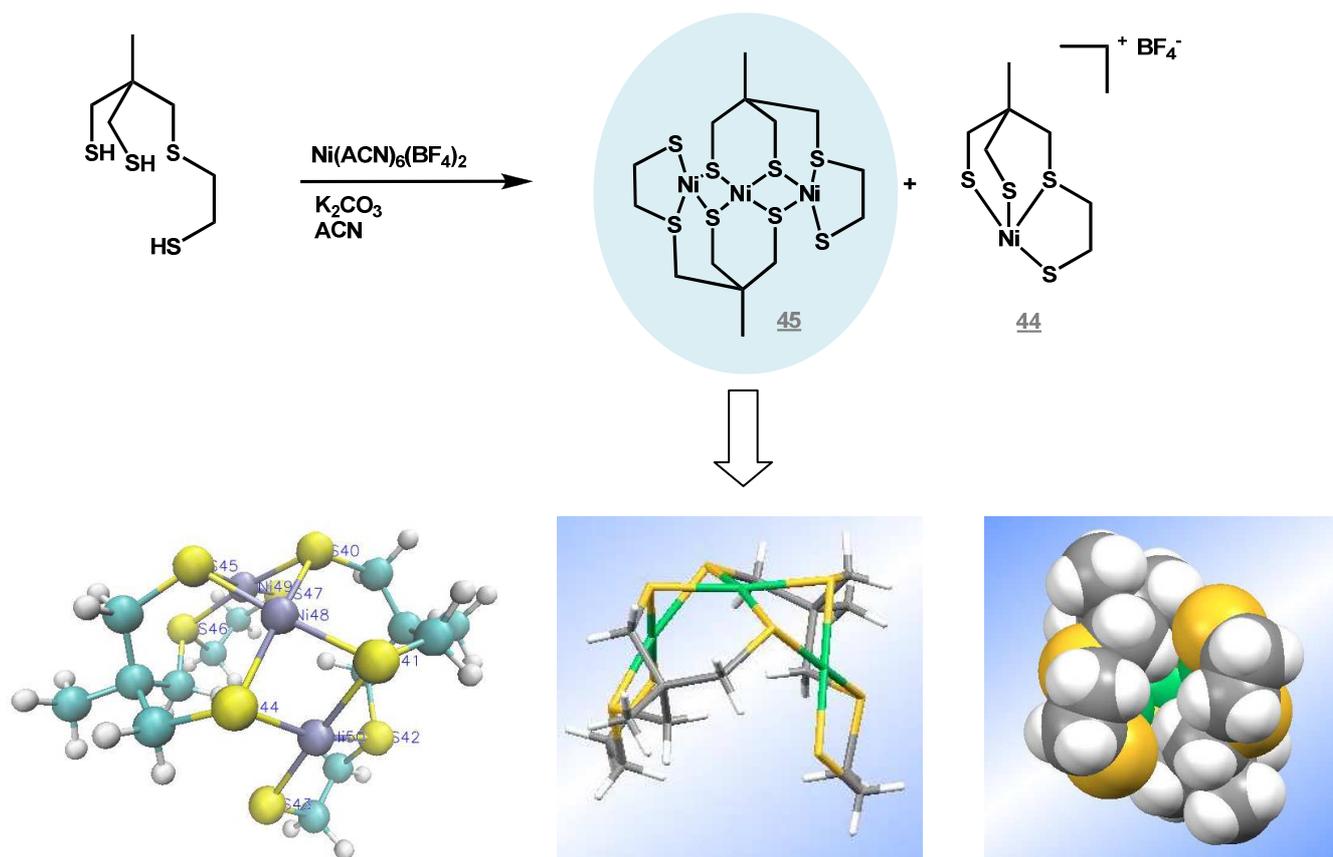


Fig 64. Diverses représentations tirées de la DRX du complexe trinuéaire de nickel 45

Ce complexe trinuéaire de nickel est particuliérement intéréssant car il comporte de nombreuses liaisons thiolates-nickel, bien que la géométrie du nickel ne soit pas tétraédrique mais plan carré (l'angle S40-Ni48-S44 mesuré est de 167.96°).

Par ailleurs, les atomes de nickel sont liés entre eux par deux ponts sulfures comme dans l'enzyme. La distance entre deux atomes de nickel est d'environ 2.75 Å, ce qui est peu éloignée de la distance d'environ 2.5-2.6 Å retrouvées pour les formes réduites des hydrogénases [NiFe], comparé aux distances supérieures à 3 Å pour les formes oxydées inactives. Cette distance Ni-Ni est analogue à la distance Ni-Fe comprise entre 2.75 et 2.88 Å pour la forme oxydée active de *D. fructusovorans*.

L'angle Ni48-S40-Ni49 formé par deux nickels, un périphérique et un central, avec un thiolate est de 78.36°, analogue à celui trouvé pour l'angle NiS2Fe des enzymes [NiFe] réduites.

La géométrie de ce complexe montre la présence d'une grande cavité qui pourrait être très utile pour fixer de nombreux substrats, et notamment des gaz (CO, CO₂, H₂) en vue d'obtenir une activité catalytique (réduction, oxydation...), sur le modèle de ce qui se fait dans les enzymes.

L'interprétation du spectre RMN ¹H n'est pas aisée. On y retrouve néanmoins les signaux correspondant aux groupements méthyles des deux ligands, sous forme de singulets, ainsi que de nombreux signaux entre 1 et 3.5 ppm qui correspondent aux protons aliphatiques du ligand.

La plupart sont sous forme de doublets, dont ceux en α des thiolates, alors qu'ils sont sous forme de singulet pour le ligand trithiolate de départ. La présence de nickel et ainsi d'un métallocycle à 6, pourrait expliquer le fait que ces protons sont couplés entre eux. L'attribution de chaque signal à un proton est très difficile à faire, nous proposons néanmoins une tentative ci-dessous. La présence d'un signal, sous forme de doublet à environ 6.5 ppm n'a pas été justifiée.

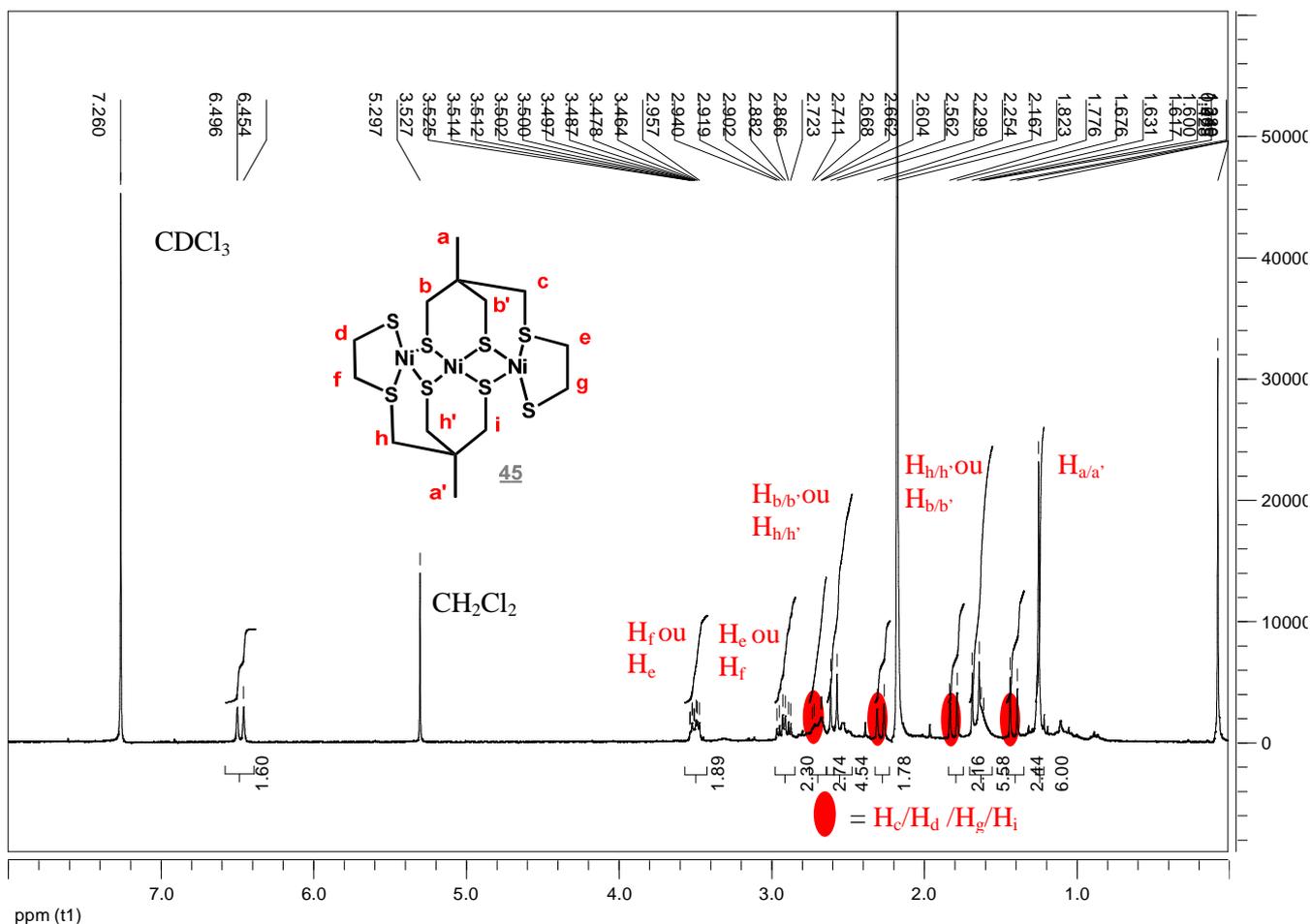


Fig 65. Spectre RMN ^1H du composé trinuéaire de nickel **45** dans le CDCl_3

L'attribution des signaux entre les protons c, d, g et i n'a pas pu être faite avec certitude. Les quatre doublets correspondant sont encadrés en rouge sur le spectre RMN. De même, il n'a pas pu être fait de distinction entre les protons e et f.

e) Préparation du complexe [Ni-« wallaby-SMe »]

Pour la préparation d'un tel complexe, nous nous sommes basés sur les mises au point faites précédemment.

Malheureusement, l'utilisation de conditions identiques (ligand sous forme thiol **32**, complexe de nickel $\text{Ni}(\text{ACN})_6(\text{BF}_4)_2$, K_2CO_3 comme base, milieu réactionnel dilué), ne nous a pas permis d'isoler le composé mononucléaire recherché ni d'autres complexes polythiolates de nickel.

Après ajout de quelques gouttes d'une solution diluée de $\text{Ni}(\text{ACN})_6(\text{BF}_4)_2$ sur le ligand thiolate dans de l'acétonitrile (avec quelques ml de dichlorométhane afin de solubiliser le ligand), un précipité marron se forme immédiatement, et est insoluble dans la plupart des solvants organiques, exceptés le DMF et le DMSO.

Le spectre UV dans le DMF de ce composé **46** représenté ci-dessous avec le précurseur de nickel $\text{Ni}(\text{ACN})_6(\text{BF}_4)_2$ indique des bandes à 333 nm et 470 nm et un épaulement à 340 nm qui correspondent certainement à la présence d'espèces polythiolates de nickel, probablement oligomériques.

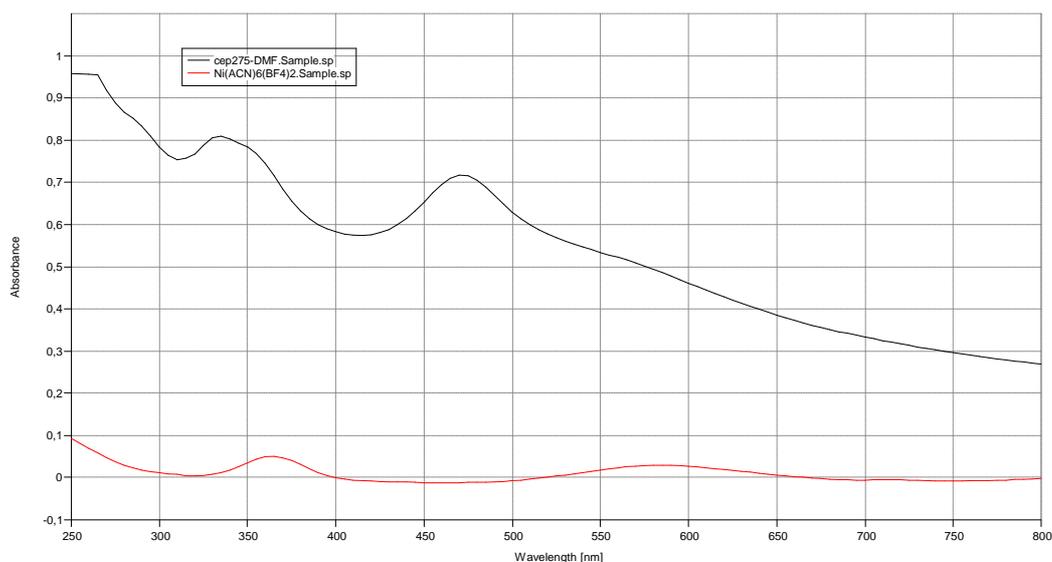


Fig 66. Spectre UV du complexe **46** (tracé haut) et du complexe de nickel de départ $\text{Ni}(\text{ACN})_6(\text{BF}_4)_2$ (tracé bas)

f) Préparation du complexe [Ni-« wallaby-carbène »]

Afin de synthétiser ce complexe **47**, plusieurs stratégies ont été appliquées afin de procéder à la fois à la réduction du pont disulfure du ligand, à la déprotonation des sels d'imidazolium et à la coordination sur le nickel ; elles sont au nombre de trois :

- Voie 1 : déprotonation du ligand « wallaby à queue imidazolium » **21** avec du $t\text{BuOK}$, ajout de NiCl_2 , ajout de NaBH_4 afin de réduire le pont disulfure et de former les liaisons thiolates-nickel.
- Voie 2 : réduction du ligand « wallaby à queue imidazolium » **21** avec du NaBH_4 en ligand thiolate, ajout de $t\text{BuOK}$ directement sans isolation préalable, addition de $\text{Ni}(\text{ACN})_6(\text{BF}_4)_2$. Les résultats obtenus avec ce précurseur pour les autres ligands nous ont poussés à le choisir à la place du NiCl_2 .
- Voie 3 : réduction du ligand « wallaby à queue imidazolium » **21** avec du $\text{TFA}/\text{Et}_3\text{SiH}$, ajout de K_2CO_3 directement, sans isolation préalable du thiol **22** mais après traitement de la réaction, addition de $\text{Ni}(\text{ACN})_6(\text{BF}_4)_2$.

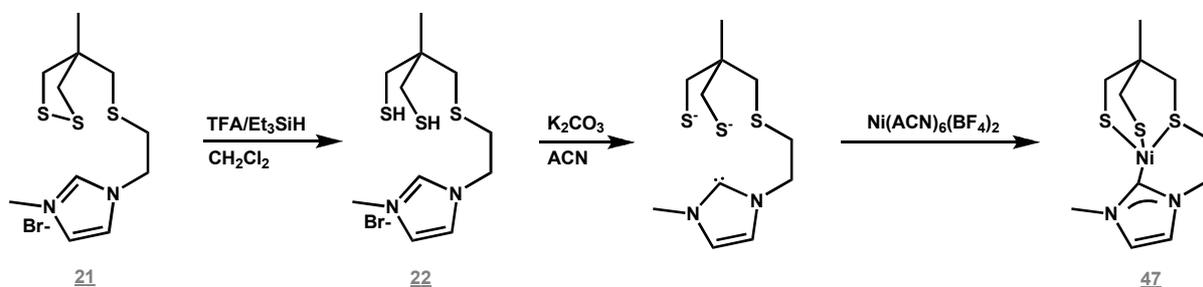


Fig 67. Synthèse d'un complexe de nickel « wallaby à queue carbène » **47** selon la voie 3

Ces différentes méthodes conduisent à l'isolation de solides marrons de faibles solubilités dans les solvants organiques usuels. L'analyse par spectrométrie UV permet de détecter la présence de bandes correspondants certainement à un ou plusieurs composés polythiolates polymériques de nickel, à 330

et 420 nm, mais uniquement pour le produit issu de la voie 3. Ces bandes ne sont pas observées pour les composés issus des autres méthodes.

L'intérêt de cette voie est qu'en milieu très acide, une fois le pont disulfure réduit, le composé résultant est un dithiol, déprotonable par la suite de façon plus contrôlée avec du K_2CO_3 . A l'inverse, dans les voies 1 et 2, le composé utilisé directement par réduction du pont disulfure avec du $NaBH_4$ est certainement déjà sous forme thiolate, bien plus réactive avec le précurseur de nickel. La probabilité d'avoir des problèmes de polymérisation et de mauvais contrôle de la réaction en vue d'obtenir un complexe monomérique est alors bien plus élevée.

g) Préparation du complexe [Ni-« xénope »]

L'addition de $Ni(Acac)_2$ sur le « xénope » tétrathiol **38** a conduit à l'obtention d'un mélange d'espèces polythiolates polymériques de nickel. Le complexe monomérique étant *a priori* doublement chargé avec comme contre-ion un K^+ , nous avons essayé de le substituer par des contre-ions de tailles plus importantes (tétraphénylphosphonium PPh_4^+ par exemple, par traitement avec du bromure de tétraphénylphosphine $BrPPh_4$), pouvant faciliter la recristallisation du complexe attendu. Mais ceci n'a pas résolu les problèmes et nous n'avons pas réussi à caractériser ce composé.

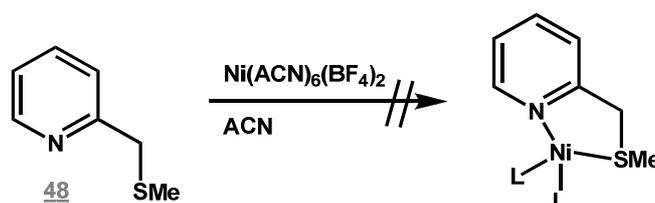
L'utilisation d'une saponification *in situ* du ligand « xénope-tétrathioacétate » à l'aide de KOH dans du DMF et complexation au fur et à mesure de la déprotection avec du $Ni(ClO_4)_2(DMF)_6$ n'a pas mieux fonctionné, de même qu'en ajoutant dès le début de la réaction du $BrPPh_4$ qui apporterait un contre ion PPh_4^+ volumineux.

Enfin, l'utilisation du ligand tétrathiol réduit à l'aide de TFA/Et_3SiH , mis à réagir sans purification sur du $Ni(ACN)_6(BF_4)_2$ selon les conditions mise au point pour la synthèse des complexes de nickel-« wallaby », n'a pas été plus concluante.

Ce ligand tétrathiolate est certes tétradentate, avec un effet chélate *a priori* assez important, mais la flexibilité des bras thiolates fait qu'ils vont réagir séparément sur plusieurs centres métalliques et former ainsi des mélanges d'espèces polymériques plutôt que des espèces monomériques. Même avec des conditions optimisées précédemment, aucun complexe n'a pu être isolé et caractérisé.

Il est à noter que l'addition du ligand 2-(methylthiomethyl)pyridine **48** sur du $Ni(ACN)_6(BF_4)_2$, supposé conduire à un complexe de nickel plan carré plus favorable, ne forme pas le complexe désiré, même après plusieurs jours de réaction et en augmentant la température. Un suivi de la réaction par UV permet de montrer qu'aucun nouveau produit n'est formé. Après contrôle du produit récupéré par traitement de la réaction par RMN 1H , il s'avère qu'il s'agit uniquement du ligand de départ.

Le groupement thioéther est probablement trop peu coordinant pour assurer la coordination avec du nickel.



Excepté en solution lors de titrations UV-vis et en plus faibles proportions lors d'analyses par spectrométrie de masse, aucun complexe monométallique de Ni(II) n'a pu être isolé. La grande réactivité des ligands thiolates sur le nickel conduit souvent à des mélanges d'espèces polythiolates oligomériques de nickel, insolubles dans la plupart des solvants organiques et très difficile à analyser.

Néanmoins, deux complexes originaux trinuécléaires de nickel comportant chacun deux ligands de type « wallaby » (l'un avec un ligand terminal thiolate et l'autre avec un ligand terminal pyridine) ont pu être isolés. L'un notamment, obtenu à partir du ligand « wallaby à queue thiolate » rassemble plusieurs propriétés intéressantes qui le font se rapprocher de la structure du site actif des hydrogénases [NiFe] qui laissent entrevoir des propriétés catalytiques intéressantes pour la réduction des protons :

- Deux ponts disulfures entre chaque métal

- Un environnement soufré important avec trois ligands thiolates (et un thioéther) sur chaque nickel
- Une distance Ni-Ni de 2.75 Å proche de celle retrouvée pour les formes réduites d'hydrogénases [NiFe]
- Une large cavité, qui peut être très utile pour accepter des substrats

Comme certains des complexes mononucléaires sont sensiblement bien présents en solution, il apparaît intéressant d'essayer de les additionner (même sans purification ni traitement) sur des complexes de ruthénium (II) afin d'obtenir de nouveaux complexes polythiolates binucléaires Ni-Ru.

Ainsi, à partir des ligands thiolates dont les synthèses ont été décrites précédemment (partie 2, II., p63-73), nous avons voulu préparer de nouveaux complexes de ruthénium (II).

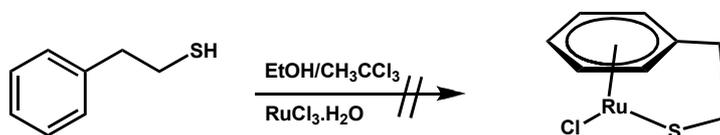
3) Complexes de ruthénium(II)

a) Complexes arène-ruthénium

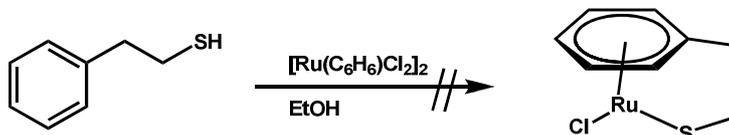
Le premier essai, le plus simple à mettre en œuvre, a été de chauffer pendant une nuit à reflux un mélange de benzèneéthane thiol et de RuCl₃ hydraté dans un mélange EtOH/1,1,1-trichloroéthane. Un contrôle par CCM indique la présence d'une grande proportion de réactif de départ, ainsi que de deux produits minoritaires plus polaires. Des essais de recristallisation par diffusion de vapeur dans plusieurs mélanges de solvants (1,1,1-trichloroéthane/EtOH, Hexane/CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/Et₂O) n'ont pas permis d'isoler le produit recherché.

Après trituration avec du pentane pour éliminer l'excès de réactif thiol, le solide marron a été analysé par RMN ¹H, mais aucune preuve de présence du composé attendu n'a pu être apportée, notamment parce qu'aucun signal correspondant à des protons d'arène n'est visible.

Etant donné le peu de référence existant pour ce type de réaction, efficace avec des substrats très spécifiques, nous n'avons pas poursuivi plus loin les investigations.



Nous avons alors essayé de synthétiser ce complexe par échange d'arène, en chauffant à 110°C en schlenk à pression un mélange de benzèneéthane thiol et de dimère de chlorure d'arène ruthénium dissous dans de l'éthanol. Nous n'avons pas pu identifier le composé recherché parmi les nombreux produits de dégradations détectés en RMN ¹H, ni l'isoler par recristallisation.



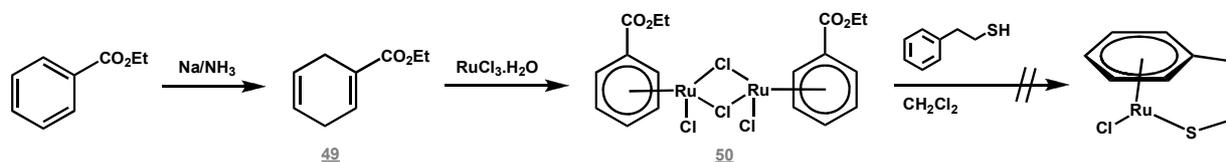
Certains travaux ont reporté l'importance du complexe dimérique d'arène ruthénium intervenant dans cette réaction, notamment la facilité de l'arène à être échangé. Dans cette optique, nous avons préparé un dimère d'arène ruthénium **50** avec un groupement ester éthylique sur le cycle aromatique, en deux étapes selon deux procédures connues : une réduction de Birch originale du benzoate d'éthyle en présence d'eau en diène **49**,²⁰⁶ suivie d'une complexation avec du RuCl₃ hydraté²⁰⁷ pour donner le dimère de ruthénium **50** recherché. Le composé a été purifié par extraction à l'éthanol à l'aide d'un

²⁰⁶ P. W. Rabideau, D. L. Huser, S. J. Nyikos, *Tet. Lett.*, **1980**, 21, 1401-1404

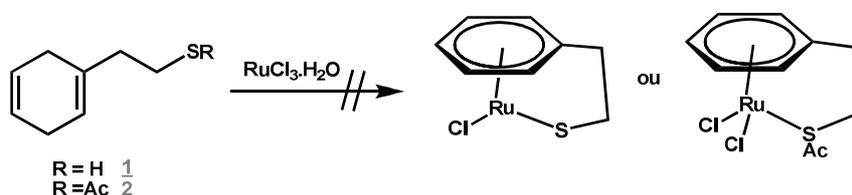
²⁰⁷ K. Mashima, K.-H. Kusano, N. Sato, Y.-I. Matsumura, K. Nozaki, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 11, 1994, 3064-3076

montage de Soxhlet. La structure a été confirmée par RMN ^1H et par analyse de diffraction des rayons X DRX sur les cristaux obtenus par recristallisation par diffusion de vapeur d' Et_2O sur une solution saturée du complexe dans de l'éthanol.

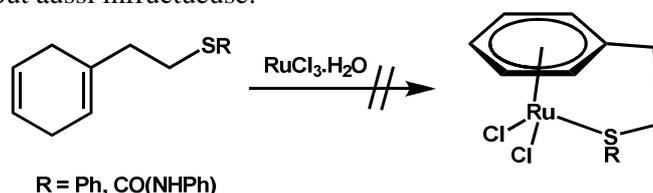
A notre regret, la réaction à reflux entre ce complexe d'arène ruthénium et le benzèneéthane thiol ne nous a pas permis d'isoler le complexe recherché.



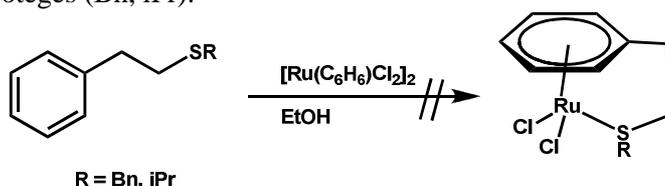
Une autre alternative a été de chauffer le diène monothiolate 1 avec du RuCl_3 hydraté, afin de former l'arène ruthénium, le thiol étant ou non coordonné au ruthénium. Malheureusement, aucune preuve de présence du complexe attendue n'a pu être donnée. Nous avons alors décidé d'utiliser le même ligand mais avec un thiol protégé par un groupement acétate 2. Ceci éviterait les réactions secondaires avec le ruthénium, comme reporté par exemple avec des amines (cf. ci-avant fig. 34 avec la complexation sur du RuCl_3 du diène d'un amino alcool dont l'amine doit être protégée, dans ce cas par protonation).



Une équipe a utilisé cette méthode avec d'autres groupements protecteurs sur le thiol ($\text{CO}(\text{NHPh})$, Ph), qui s'est révélée tout aussi infructueuse.²⁰⁸



Les mêmes échecs ont été rencontrés par échange intramoléculaire d'arènes avec différents ligands benzèneéthane thiol protégés (Bn, iPr).



Nous avons alors décidé d'arrêter nos efforts pour la synthèse de ce complexe. Le ligand dithiol, le « gibbon », synthétisé au cours de cette thèse, n'a pas été utilisé pour former le complexe dithiolate de ruthénium imaginé.

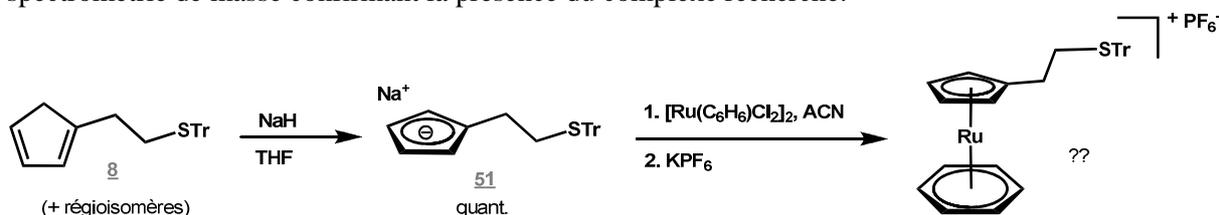
b) Complexes Cp-ruthénium

Le ligand 1-méthyl-3-(2-(tritylthio)éthyl)-1H-imidazol-3-ium 8 qui contient un thiol protégé sous forme de trityl a été complexé avec du ruthénium.

²⁰⁸ Thèse de I. Weber, 2006, *Chiral ansa-Ligated Ruthenium(II) η⁶-Arene Complexes—An Odyssey towards a Revised Design of Enantioselective Transfer Hydrogenation Catalysts*

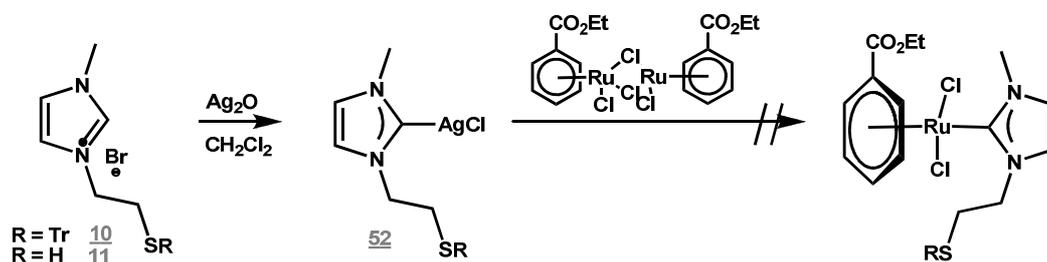
Lors d'une première étape, une déprotonation avec de l'hydrure de sodium NaH conduit à la formation de l'anion cyclopentadiénure **51**, additionné sur un dimère d'arène ruthénium afin d'obtenir le complexe sandwich arène-Cp. Cependant, aucune preuve de la présence du composé attendu n'a pu être apportée.

Nous avons alors essayé de préparer le complexe cationique correspondant par décooordination du chlore et introduction d'un contre ion PF_6^- volumineux, qui pourrait faciliter sa recrystallisation. Malheureusement, nous n'avons pas pu obtenir de cristaux ni d'autres preuves telles que la spectrométrie de masse confirmant la présence du complexe recherché.



c) Complexes carbène-ruthénium

A partir d'un composé imidazolium **10** comportant un bras thiol libre ou protégé par un groupement trityl **11**, un complexe carbène d'argent(I) **52** a été préparé par traitement avec de l'oxyde d'argent. La réaction de transmétallation de ces deux ligands avec un complexe de ruthénium, le $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO}_2\text{Et})\text{Cl}_2]_2$, ne nous a pas conduit au complexe carbène-ruthénium recherché. L'utilisation d'autres complexes de ruthénium, y compris sans ligand arène, comme par exemple du $\text{RuCp}(\text{ACN})_3(\text{PF}_6)$ ou du $\text{RuCp}^*(\text{ACN})_3(\text{PF}_6)$, avec des ligands peu coordonnant (hormis le Cp/Cp*) et pas de ponts chloro à rompre, pourraient être une solution pour isoler de tels complexes carbène-ruthénium par transmétallation avec des complexes NHC-Ag(I).



Aucun des complexes de Ru(II) synthétisés à partir des ligands thiolates préparés aux laboratoires, qu'ils comportent un ligand Cp, arène ou carbène, n'a pu être isolé ni caractérisé. Pour la synthèse des complexes bimétalliques Ni-Ru, nous nous sommes alors résolus à utiliser les complexes thiolates de nickel (II) préparés au cours de cette thèse et de les faire réagir avec des complexes de ruthénium (II) commerciaux, comme le dimère d'arène de *p*-cymène ruthénium, le cyclopentadiénide de ruthénium trisacétonitrile tétrafluoroborate $\text{RuCp}(\text{ACN})_3\text{BF}_4$, ou encore le pentaméthylcyclopentadiénide de ruthénium trisacétonitrile tétrafluoroborate ($\text{RuCp}^*(\text{ACN})_3\text{BF}_4$), les deux derniers nous ayant été également fournis par V. Artero.

4) Synthèse des complexes polymétalliques finaux

a) Complexes polynucléaires de type « wallaby à queue pyridine »

Le complexe mononucléaire de nickel contenant un ligand « wallaby à queue pyridine » **42** n'a pas pu être isolé, mais il a été suggéré qu'au moins en solution ce complexe existe. Nous avons alors décidé d'ajouter un complexe de ruthénium *in situ* sur le complexe de nickel « wallaby à queue pyridine » **42** que nous avons supposé être monomérique et de stoechiométrie ligand/Ni(II) 1/1.

Pour éviter d'avoir des thiolates sur le ruthénium pouvant se coordonner au nickel par l'intermédiaire de thiolates pontants, nous avons utilisé un précurseur de ruthénium sans ligand thiolate, du $[\text{Ru-}p\text{cym}-(\text{C}_6\text{H}_5)\text{Cl}_2]_2$.

Un solide marron soluble dans les solvants organiques usuels (CH_2Cl_2 , acétonitrile, méthanol) a été isolé. Après purification sur colonne chromatographique avec du dichlorométhane contenant quelques pourcents de méthanol comme éluant, un solide orange/marron a été obtenu. Malgré de nombreux essais, ce complexe n'a pas pu être recristallisé. Cependant, une analyse par spectrométrie de masse a montré la présence de divers complexes dont les masses correspondent à des complexes mono ou binucléaires de ruthénium **53**, alors qu'aucun atome de nickel ne semble présent dans ces composés.

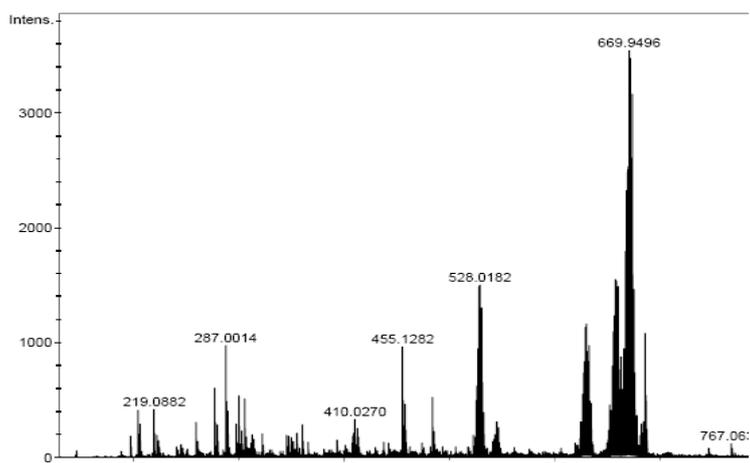


Fig 68. Spectre de masse du complexe obtenu par réaction de $[\text{Ru-}p\text{cym}-(\text{C}_6\text{H}_5)\text{Cl}_2]_2$ sur une solution de nickel et de ligand « wallaby-pyridine »

En étudiant le profil isotopique de chaque composé et en le comparant avec le profil isotopique théorique calculé à l'aide du logiciel mMass, nous avons déduit la présence de plusieurs complexes de ruthénium contenant le ligand « wallaby à queue pyridine », formé soit dans l'appareil, soit déjà présents dans l'échantillon.

Un de ces complexes est un complexe bimétallique de ruthénium avec un ligand « wallaby à queue pyridine », de m/z égal à 629.92, assez curieux puisqu'il aurait un seul ligand *p*-cymène sur les deux initialement présents dans le précurseur dimérique de ruthénium.

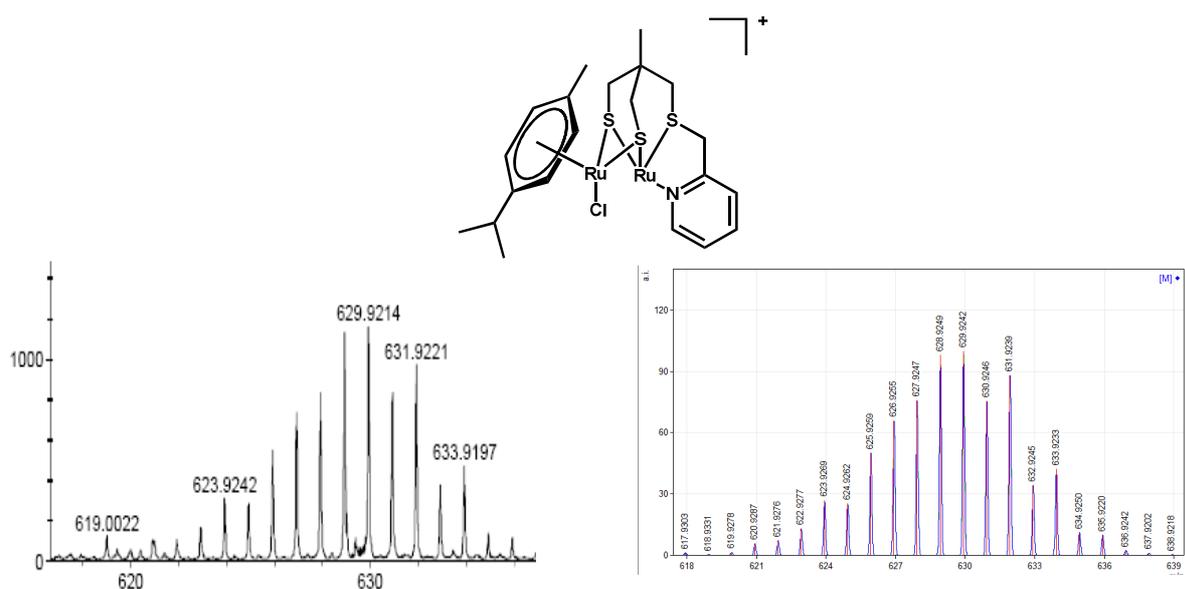
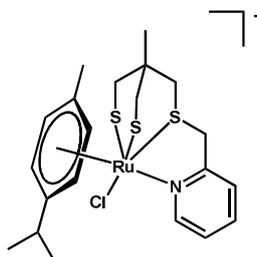


Fig 69. Profil isotopique du composé de masse $629.92 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ mesuré par spectrométrie de masse (gauche) et calculé (droite)

Le pic à m/z égal 670.9496 a un profil isotopique similaire au le précédent avec une masse plus grande de 41 g.mol^{-1} , ce pourrait donc être le même complexe coordiné en plus avec une molécule d'acétonitrile.

Le pic à m/z égal à 528 a un profil isotopique laissant supposer un complexe monométallique de ruthénium avec un ligand « wallaby à queue pyridne » dont la structure pourrait être la suivante :



La comparaison des profils isotopiques mesurés par spectrométrie de masse et calculés avec le logiciel mMass est en adéquation avec la structure proposée.

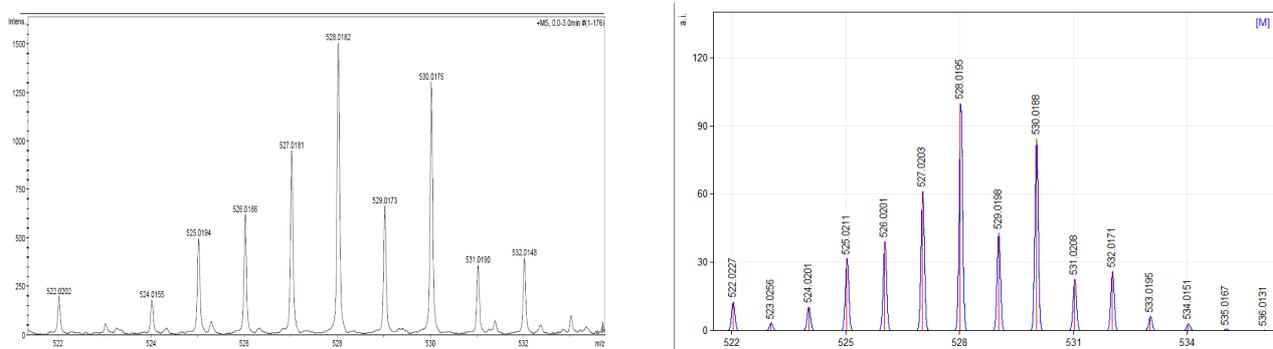


Fig 70. Profil isotopique du composé de masse 528 g.mol^{-1} mesuré par spectrométrie de masse (gauche) et calculé (droite)

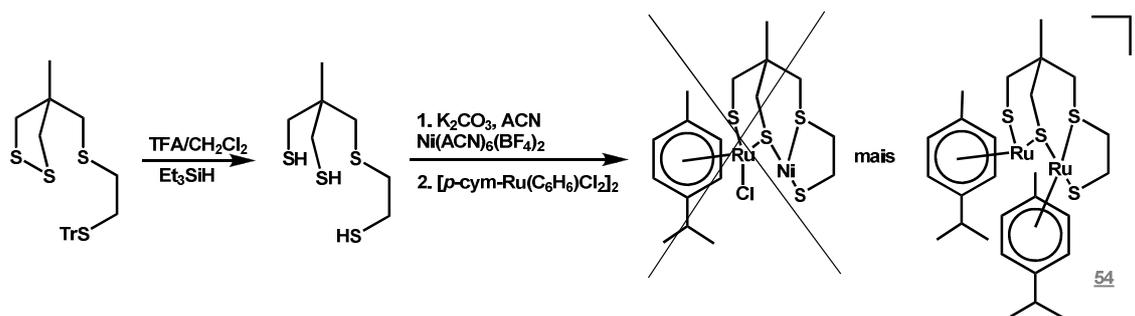
Tous ces complexes mono ou diruthénium sont chargés, que ce soit négativement pour le premier ou positivement pour le deuxième. Cependant, ils migrent tous sur colonne chromatographique avec du dichlorométhane contenant quelques pourcents de méthanol, ce qui représente un éluant peu polaire pour des complexes de ce type, qui ne devraient pas migrer.

On peut ainsi s'interroger sur la présence des atomes de chlore ; par exemple, si le composé diruthénium possédait un chlore supplémentaire comme ligand, il serait neutre et devrait migrer sur colonne comme observé. Ce chlore pourrait être décoordiné pendant l'analyse en spectrométrie de masse et la masse du pic retrouvé correspondrait au complexe attendu moins la masse d'un atome de chlore.

Pour le composé monoruthénium, la perte d'un ligand chloro ne conduirait pas à un complexe neutre ; l'explication de sa migration sur colonne doit être ailleurs. On peut par exemple imaginer une décooordination d'un atome de ruthénium et de chlore du complexe diruthénium pendant l'expérience de spectrométrie de masse, qui conduirait à un composé de masse identique à celle détectée (528 g.mol^{-1}).

b) Complexes polynucléaires de type « wallaby-thiol »

Nous avons vu précédemment que l'ajout de nickel(II) sur le ligand « wallaby à queue thiol » permet d'isoler un produit majoritaire, un complexe trinucéaire de nickel contenant deux ligands. Toutefois, il semble qu'en solution un complexe mononucléaire de nickel avec ce ligand existe. Afin de préparer le complexe bimétallique Ni-Ru, nous avons additionné le précurseur de ruthénium, du $[\text{Ru-pcym}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{Cl}_2]_2$, directement sur le complexe supposé mononucléaire non isolé de nickel 44 formé avec le ligand « wallaby à queue thiol » 18.



A notre grande surprise, l'analyse par spectrométrie de masse du complexe résultant, purifié au préalable par colonne chromatographique, a révélé qu'aucun atome de nickel n'était présent. Le composé **54** ainsi obtenu a une masse qui pourrait correspondre à un dimère de ruthénium, dont la simulation du spectre isotopique correspond exactement au spectre obtenu expérimentalement par spectrométrie de masse.

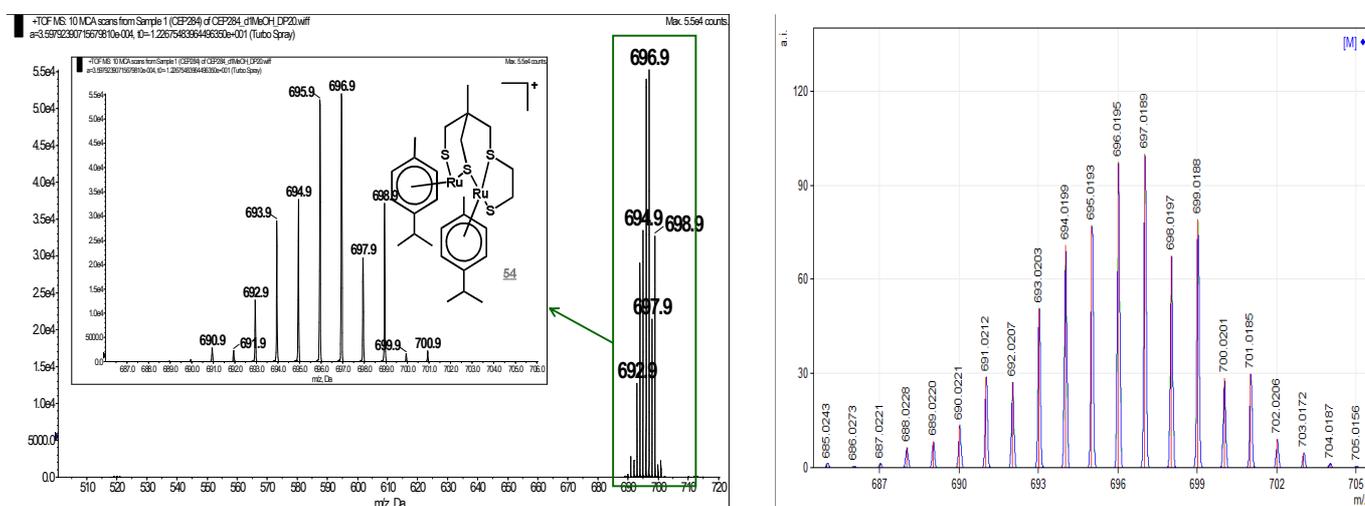


Fig 71. Spectre de masse expérimental du complexe **54** obtenu par réaction de [Ru-pcym-(C₆H₅)Cl]₂ sur une solution de nickel et de ligand « thiol » **18** (gauche) et spectre calculé (droite)

Le seul doute sur la structure est la présence ou non d'un second atome de chlore. En effet, étant donné que le composé migre sur colonne chromatographique avec un éluant normalement pas assez polaire (dichlorométhane avec quelques pourcents de méthanol) pour faire migrer des complexes chargés très retenus sur gel de silice, il est attendu qu'il soit neutre ; or, la masse du composé retrouvé par spectrométrie de masse indique la présence d'un seul atome de chlore. Le complexe serait alors anionique. Il s'agit donc soit effectivement d'un complexe cationique qui migre bien sur gel de silice, soit d'un complexe avec deux chlores dont un est décoordiné pendant l'analyse.

En analyse élémentaire, les calculs et corrections afin de tenir compte des impuretés/solvants présents dans l'échantillon ont été effectués avec le logiciel JASPER v2.0 – JavaScript (cf. fig. 72).

Les résultats donnent une différence minimale de 1.68 par rapport au complexe di-ruthénium avec un chlore et 4.6 CH₂Cl₂ comme solvant résiduel (utilisé lors de la purification sur colonne), alors que la différence minimale est de 1.85 par rapport au complexe sans chlore et avec 5.25 CH₂Cl₂.

C ₂₇ H ₄₁ ClRu ₂ S ₄ Mass: 731.46				Possible Solvent/impurity Best Result C ₂₇ H ₄₁ ClRu ₂ S ₄ · 4.7 CH ₂ Cl ₂ max. diff: 1.68	C ₂₇ H ₄₁ Ru ₂ S ₄ Mass: 696				Possible Solvent/impurity Best Result C ₂₇ H ₄₁ Ru ₂ S ₄ · 5.3 CH ₂ Cl ₂ max. diff: 1.85
Mass %:					Mass %:				
	calc'd	found	diff	found	recalculated		calc'd	found	diff
C	44.34	32	12.34	C 32	33.68	C	46.59	32	14.59
H	5.65	4	1.65	H 4	4.49	H	5.94	4	1.94
Cl	4.85	0	4.85	S 13	11.34	Ru	29.04		29.04
Ru	27.64		27.64			S	18.43	13	5.43
S	17.53	13	4.53			total	100%	49	51
total	100%	49	51						

Fig 72. Comparaison des résultats d'analyse élémentaire calculés et obtenus expérimentalement, avec correction par les solvants et impuretés présents, pour un complexe diruthénium avec un ligand chloro (gauche) et sans ligand chloro (droite)

Il est alors difficile d'affirmer si le complexe possède un ligand chloro ou non, bien que les résultats plaident légèrement en faveur de la présence d'un ligand Cl. Le fait que complexe soit soluble dans le dichlorométhane, et n'étant pas chargé s'il possède un ligand Cl, on peut raisonnablement penser qu'il possède un ligand Cl, décoordiné pendant l'analyse de masse.

Ce composé nous paraissant original et intéressant, nous avons voulu le préparer directement à partir du ligand « wallaby à queue thiol » **18**, par ajout d'un précurseur de ruthénium. Pour cela, nous avons déprotoné le ligand avec du K₂CO₃ et additionné une solution de [Ru-*p*-cym-(C₆H₅)Cl₂]₂ dans de l'acétonitrile. Le solide marron résultant a été purifié comme précédemment par colonne chromatographique et analysé par spectrométrie de masse.

Le composé attendu a été retrouvé mais mélangé avec de nombreux autres complexes de ruthénium.

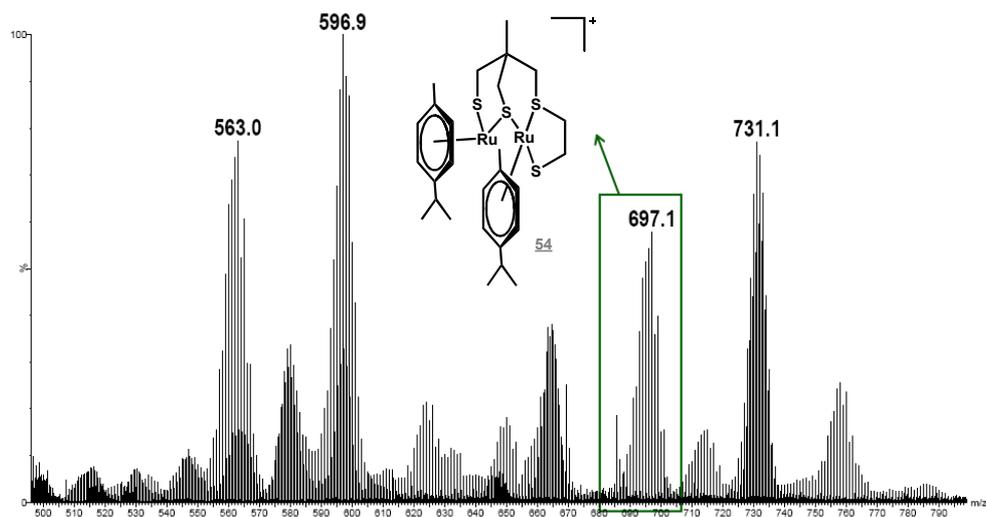


Fig 73. Spectre de masse du mélange de composé issus de la réaction de ligand « wallaby à queue thiol » **18** sur du [Ru-*p*-cym-(C₆H₅)Cl₂]₂

Après étude du profil isotopique du pic à m/z égal à 563, il s'agit très certainement d'un complexe avec deux atomes de ruthénium et quatre atomes de soufre (donc un seul ligand). Il pourrait donc s'agir d'un complexe diruthénium simplement chargé avec un ligand « wallaby à queue thiolate » et un ligand arène.

Le composé de masse 592.9 g.mol⁻¹ (m/z (M+H)⁺ = 596) a de grande chance d'être le même complexe diruthénium avec ligand chloro supplémentaire.

Le pic à m/z égal à 731.1 correspond certainement un complexe de ruthénium identique au dimère de ruthénium précédemment trouvé, avec un ligand arène supplémentaire.

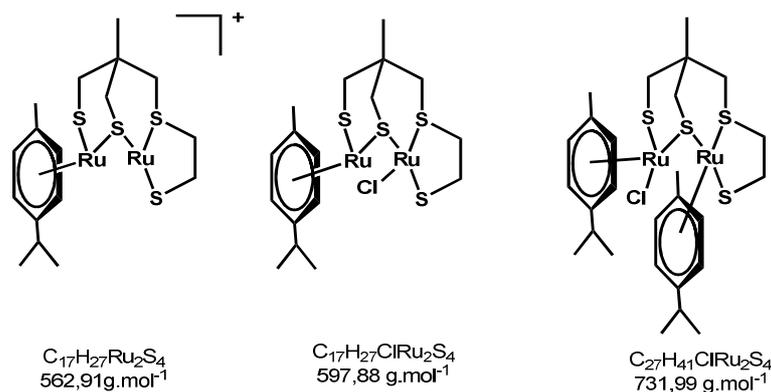


Fig 74. Composés di-ruthénium envisagés par analyse en spectrométrie de masse

En partant d'un complexe supposé mononucléaire de nickel et en additionnant un précurseur de ruthénium, nous avons obtenu de façon très propre un composé dimère de ruthénium avec un ligand « wallaby à queue thiolate ».

En additionnant deux équivalents de précurseur de ruthénium directement sur le ligand thiolate, la réaction conduit au produit désiré, mélangé avec nombreux autres complexes de ruthénium. Il semble que le nickel ait une sorte d'effet template, tout d'abord coordonné par les ligands thiolates, et décoordiné par la suite pour être remplacé par du ruthénium.

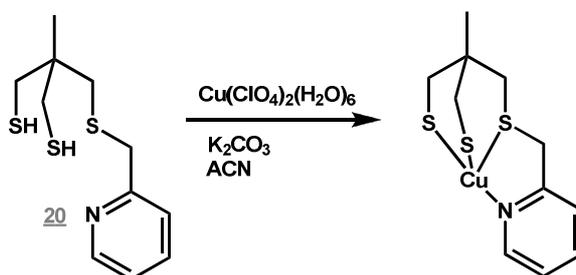
Nous envisageons actuellement la préparation d'autres complexes dimères de ruthénium de ce type, avec d'autres précurseurs de ruthénium(II) : du $RuCp(ACN)_3BF_4$ et du $RuCp^*(ACN)_3BF_4$.

5) Synthèse de complexes comportant d'autres métaux de transition

a) Complexes de cuivre(II)

Nous avons envisagé la préparation d'autres complexes de métaux de transitions à partir des ligands polythiolates synthésés, notamment de cuivre(II).

Le premier ligand utilisé a été le « wallaby à queue pyridine » 20. Ainsi, nous avons ajouté un sel de Cu(II), du perchlorate de cuivre(II) hexahydraté $Cu(ClO_4)_2(H_2O)_6$, à une solution de « wallaby à queue pyridine » 20 sous forme thiolate, pensant obtenir un complexe thiolate de Cu(II).



Il apparait lors de l'avancement de la réaction un précipité insoluble dans les solvants organiques usuels qui est filtré. Le filtrat est précipité avec de l'éther diéthylique et conduit à l'apparition d'un précipité jaune, dont la couleur fait plutôt penser à un complexe de cuivre(I).

Ce composé est silencieux en RPE, ce qui tendrait à confirmer sa présence plutôt que celle de Cu(II).

Des analyses par spectrométrie de masse ont permis de retrouver un composé de masse m/z égal à 320/322 pouvant être attribué au cation recherché, mais sans pouvoir faire la distinction entre complexe thiolate de Cu(II) et complexe disulfure de Cu(I), car ils auraient des masses identiques.

La RMN ^1H pourrait apporter des informations supplémentaires. Dans le DMSO, ce composé montre un couplage d'environ 11 Hz attribué aux protons H_{C_1} et H_{C_2} (et $\text{H}_{\text{C}_1'}$ / $\text{H}_{\text{C}_2'}$) en α des thiolates vicinaux, comme dans le « wallaby à queue pyridine » oxydé **19**, où le pont disulfure est encore présent. Il semble donc que les thiols ne soient pas coordonnés au nickel mais se soient oxydés.

Nous proposons alors la structure suivante, donnée sur le même schéma que le spectre RMN de ce composé, un complexe de Cu(I) dont les thiols ont été oxydés en pont disulfure et le Cu(II) réduit simultanément en Cu(I).

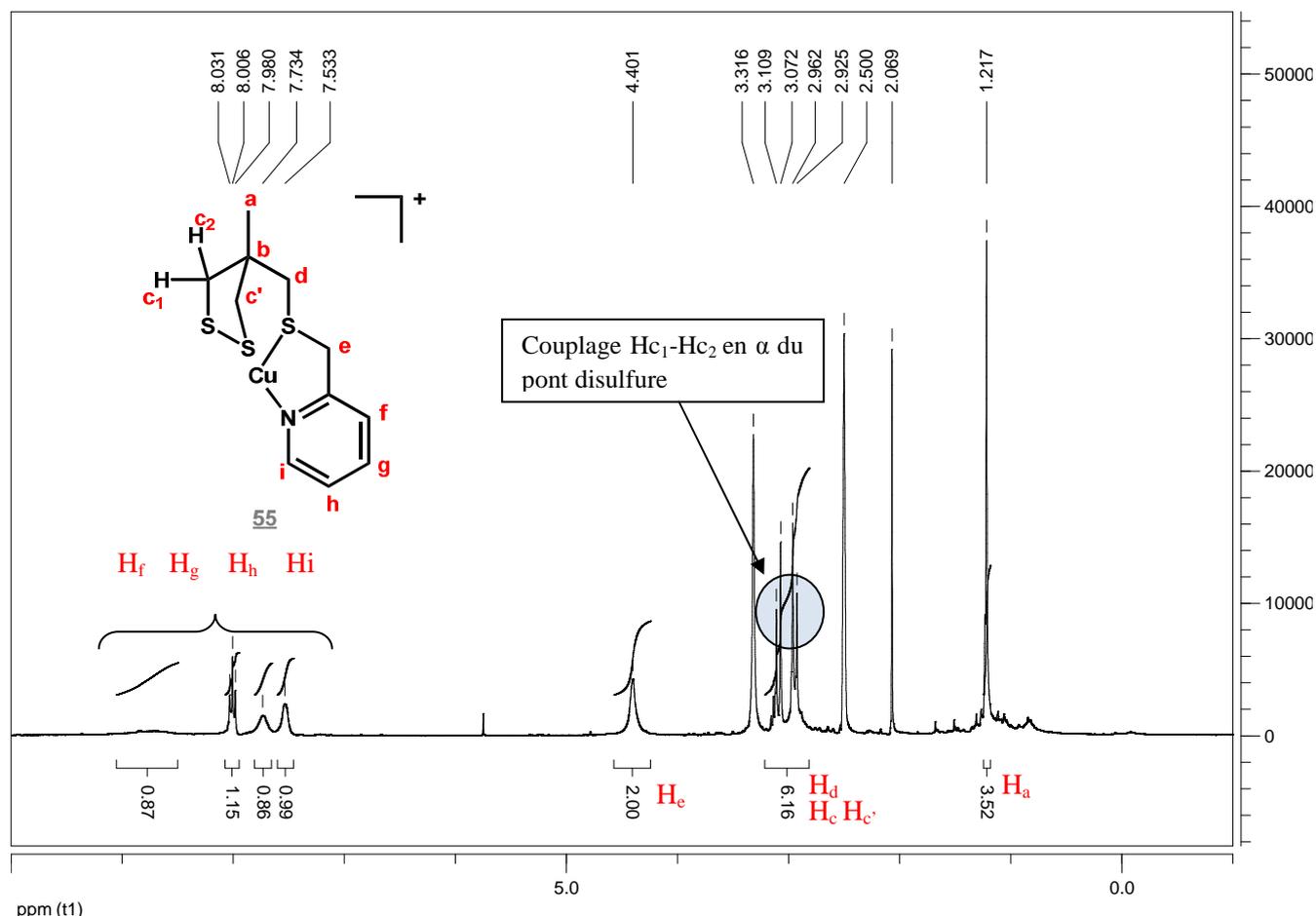
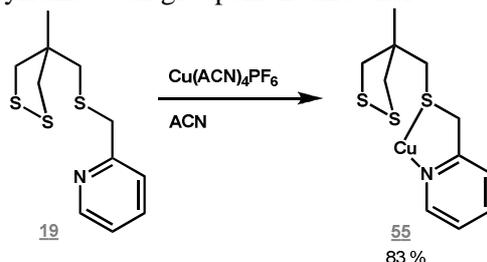


Fig 75. Spectre RMN ^1H du complexe de cuivre **55** obtenu par réaction entre le ligand « wallaby à queue pyridine » sous forme thiolate **20** et un sel de cuivre (II)

Pour confirmer l'hypothèse faite sur la nature de ce nouveau produit, nous avons fait réagir du Cu (I), du cuivre (I) tetrakis acétonitrile hexafluorophosphate $\text{Cu}(\text{ACN})_4(\text{PF}_6)$, sur le ligand « wallaby à queue pyridine » sous forme oxydée **19**. Nous avons obtenu le même solide jaune et la même RMN du proton que précédemment, ce qui conforte l'hypothèse d'un complexe de cuivre(I) avec un pont disulfure et coordonné par une pyridine et un groupement thioéther.



Le spectre RMN ^1H de ce complexe de cuivre dans le CD_2Cl_2 montre encore mieux le couplage entre les protons en α du pont disulfure, donnée en parallèle de la RMN ^1H du ligand oxydé.

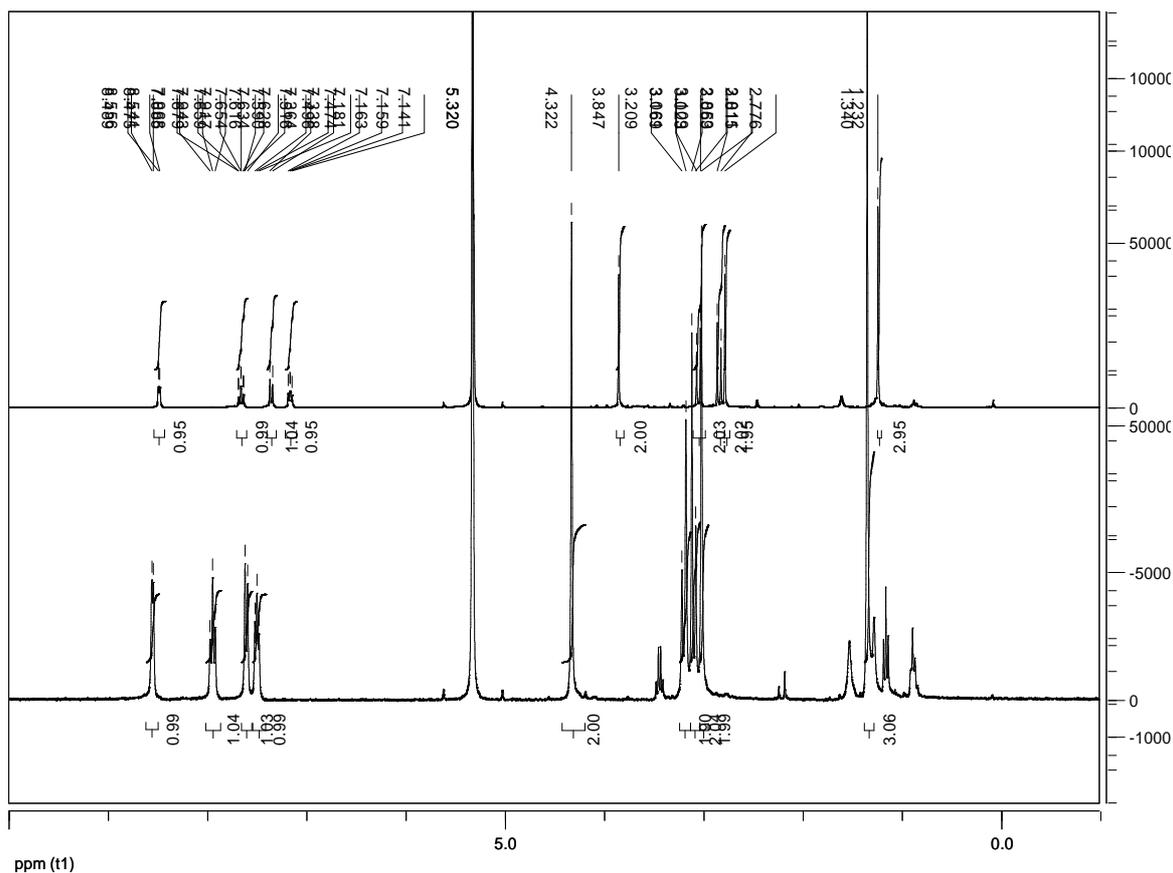


Fig 76. Spectre RMN ^1H dans le CD_2Cl_2 du complexe de cuivre **55** obtenu par réaction entre du « wallaby à queue pyridine » sous forme thiolate et un sel de cuivre (II) (bas) et du ligand « wallaby à queue pyridine » **19** de départ (haut)

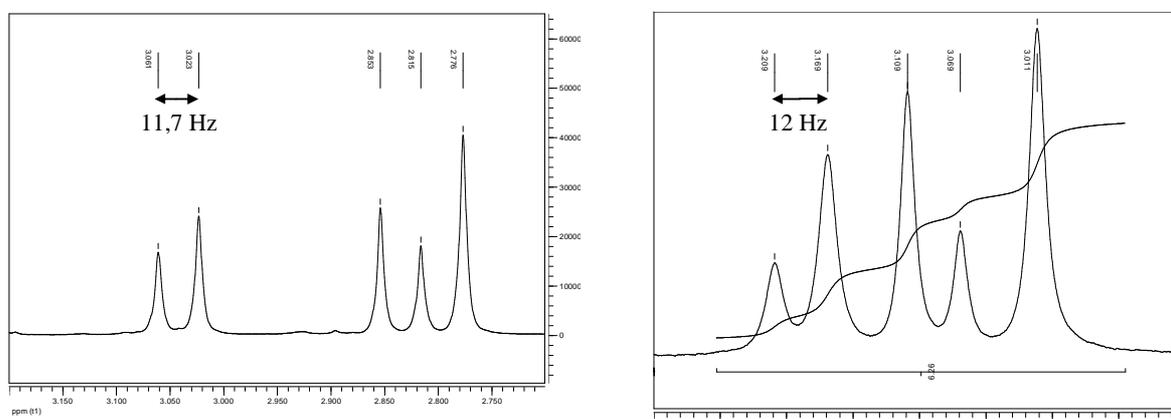


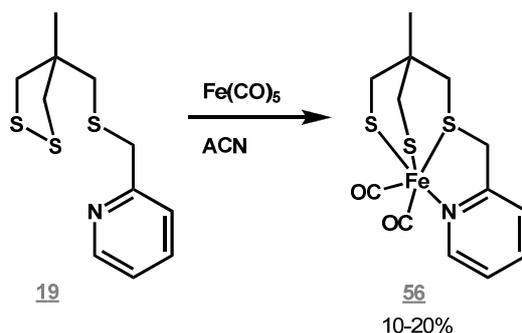
Fig 77. Couplages CH_2 en α du pont disulfure pour le complexe de cuivre(I) (droite) et pour le ligand (gauche)

En conclusion, nous n'avons pas réussi à isoler le complexe de cuivre(II) thiolate imaginé, mais un complexe de cuivre (I) obtenu par oxydation des thiols et réduction de cuivre (II) en cuivre(I). Cette réactivité, une addition oxydative d'un ligand sur un métal, est originale mais pas nouvelle, car par exemple les cystéines présentes jusqu'à un ratio de 0.45 : 1 sont oxydées de manière stoechiométrique en cystine en présence d'ions Cu^{2+} , ainsi réduit en cuivre(I).²⁰⁹

²⁰⁹ A. Rigo, A. Corazza, M.L. di Paolo, M. Rossetto, R. Ugolini, Scarpa M., *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 9, 1495-501.

b) Complexes de fer(II)

Nous avons souhaité préparer un complexe de Fe(II) avec un ligand « wallaby à queue pyridine ». Pour cela, du fer pentacarbonyle $\text{Fe}(\text{CO})_5$ a été ajouté sur une solution de « wallaby à queue pyridine » oxydée **19**, l'idée étant de réduire le pont disulfure en thiolates qui vont se coordonner sur le fer(II), obtenu simultanément par oxydation du Fe(0) avec l'addition oxydante du ligand. Nous obtenons ainsi un solide orange soluble dans les solvants organiques usuels (dichlorométhane et acétonitrile). Cependant, même en poursuivant la réaction plusieurs jours et en excès de $\text{Fe}(\text{CO})_5$, le rendement de cette réaction n'a jamais dépassé les 20 %, le « wallaby à queue pyridine » oxydée **19** étant récupérée en partie. En chauffant à reflux dans des solvants comme l'acétonitrile ou le toluène, le rendement a été encore plus faible et le ligand de départ dégradé.



La formation de ce complexe **56** a été suivi par spectre IR et déplacement des bandes IR. Le spectre observé pourrait correspondre au produit attendu.

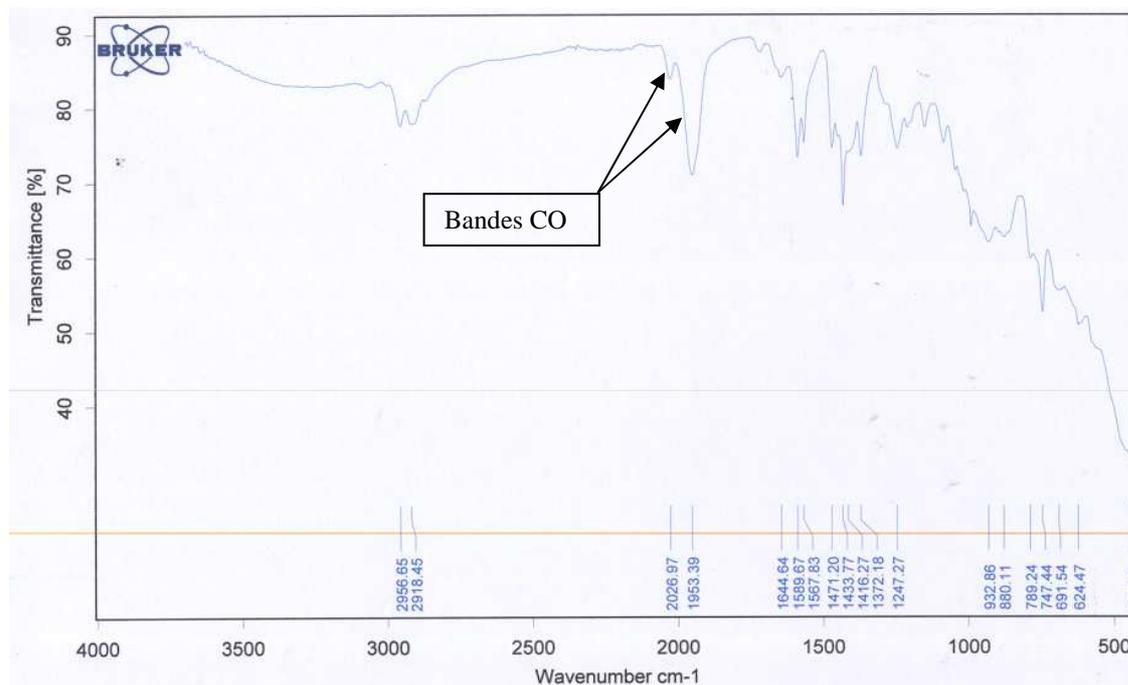


Fig 78. Spectre IR expérimental du complexe mononucléaire de fer **56**

Afin de confirmer la corrélation entre la structure du composé et le spectre IR, ce dernier a été simulé (spectre bleu) au laboratoire par le Dr. B. Faure. Les déplacements correspondent bien à ceux du spectre obtenu expérimentalement (spectre rouge), avec cependant une différence au niveau de l'intensité de la vibration CO la plus haute, bien moins intense pour le spectre expérimental (à 2026.97 cm^{-1} pour ce dernier et 2040 cm^{-1} pour le spectre simulé). De nouvelles simulations menées sur le même complexe mononucléaire de fer avec un seul CO laissent apparaître la présence d'une seule

bande de vibration CO à environ 1985 cm^{-1} , ce qui est peu éloignée de la valeur mesurée expérimentalement pour la bande CO la plus intense. Même si le nombre de vibrations CO n'est pas proportionnelle au nombre de ligands CO, on peut supposer que le composé majoritaire est un complexe mononucléaire de fer comportant un seul ligand CO.

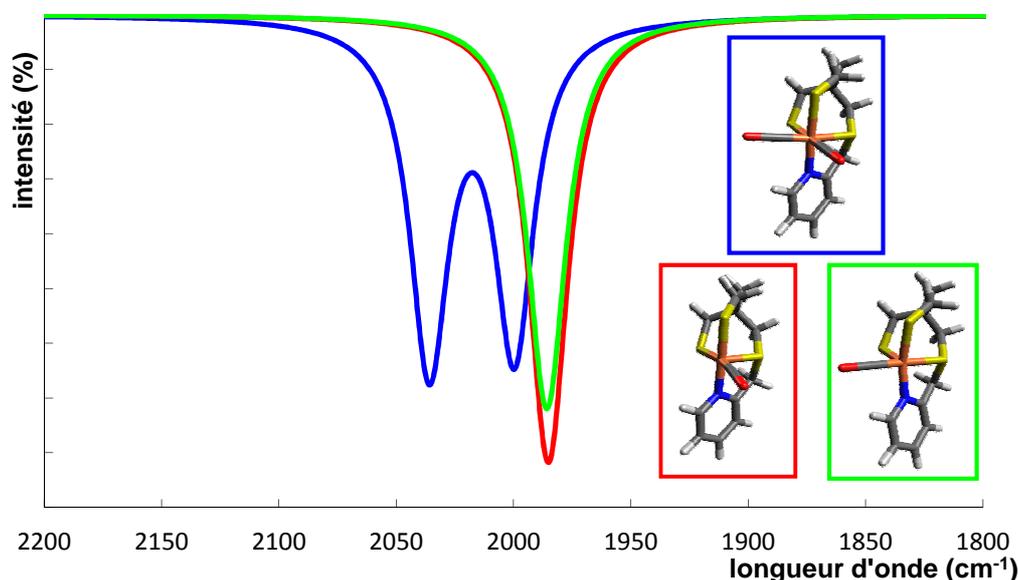


Fig 79. Simulation du spectre IR des composés mononucléaires de fer « wallaby à queue pyridine » avec respectivement un ligand CO dans deux géométries différentes (vert et rouge) et deux ligands CO (bleu)

D'autres complexes modèles mononucléaires de fer avec un seul ligand CO ont des spectres très similaires avec une seule bande attribuée à une vibration CO. Ainsi, un complexe mononucléaire de fer(II) hexacoordiné avec un ligand thiolate et un seul ligand CO montre une bande intense à environ 1929 cm^{-1} ,²¹⁰ très similaire à celle observé pour ce complexe 56.

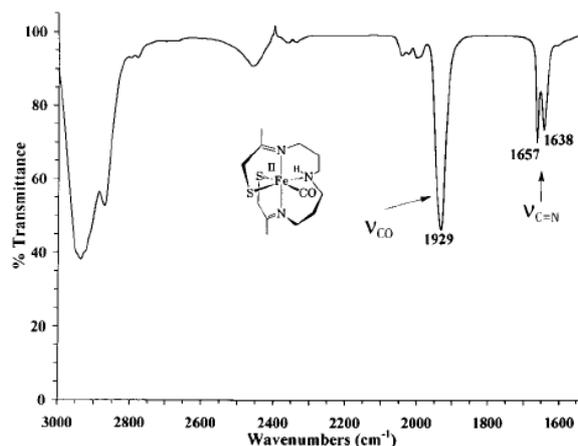


Fig 80. Spectre IR d'un complexe mononucléaire de fer(II) avec un ligand CO

Cependant, ce composé est très instable et, après une nuit en solution dans du CH_2Cl_2 distillé et dégazé, la totalité des bandes CO (tracé gris) disparaît, rendant très compliquée sa recristallisation.

²¹⁰ J. J. Ellison, A. Nienstedt, S. C. Shoner, D. Barnhart, J. A. Cowen, J. A. Kovacs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 23, 5691-5700

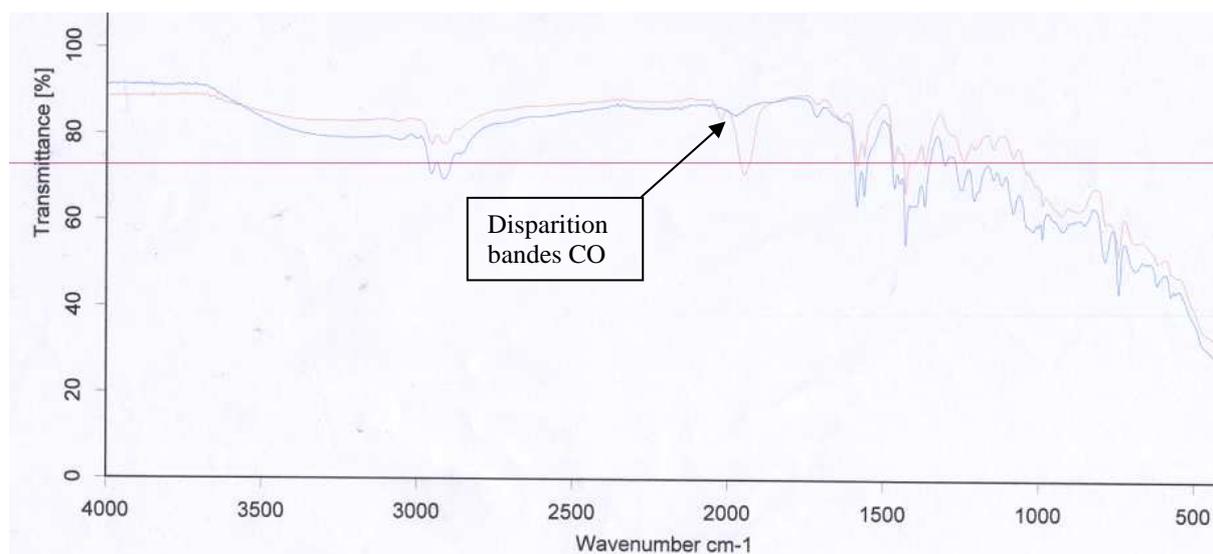
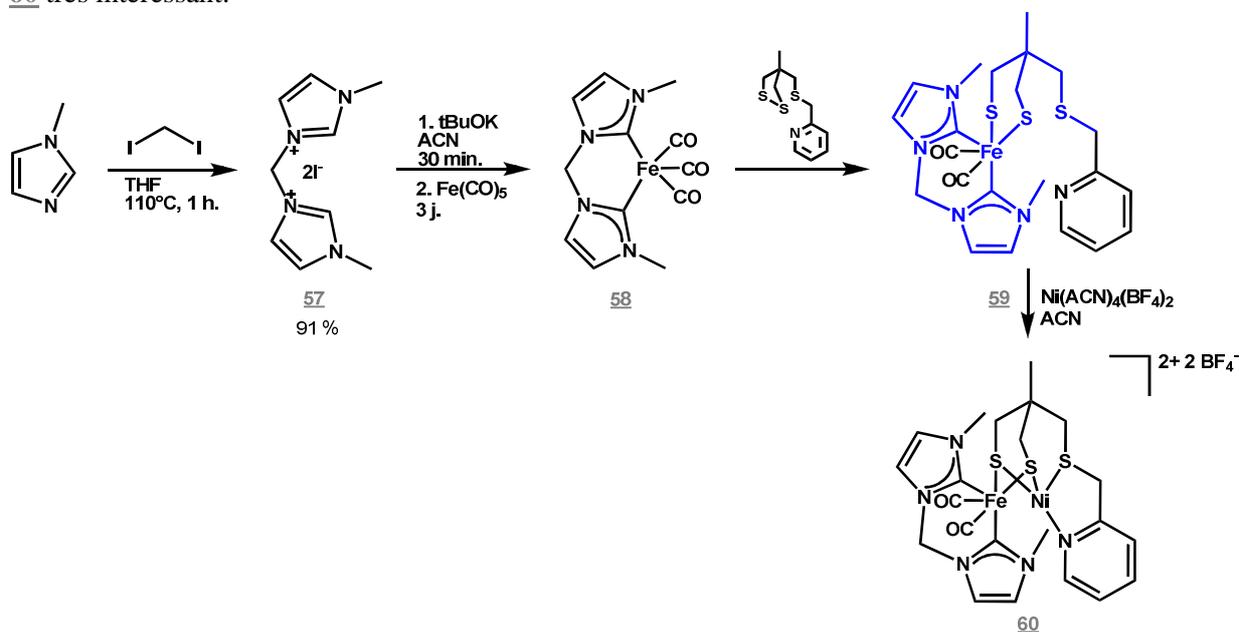


Fig 81. Spectre IR du complexe **56** après une nuit dans du dichlorométhane

Enfin, en utilisant les ligands oxydés de type « wallaby », nous avons envisagé l'introduction de ligands carbènes sur le fer, ayant des propriétés similaires aux CN⁻ de l'enzyme. Un complexe de Fe(0) dicarbène **58** est ainsi formé par réaction d'un ligand diimidazolium **57** et de Fe(CO)₅. L'addition oxydante du ligand « wallaby à queue pyridine » oxydé **19** sur ce complexe de Fe(0) **58** pourrait conduire au complexe de Fe(II) dicarbène « wallaby à queue pyridine » **59**. Une fois obtenu et caractérisé, il pourrait réagir avec un précurseur de nickel et conduire à un complexe dinucléaire Ni-Fe **60** très intéressant.



Le complexe « wallaby à queue thiolate » de Fe(II) **59** n'a ni pu être recristallisé ni caractérisé par spectroscopie de masse. Cependant, une ionisation en mode négatif donne un ensemble de pics dont un qui pourrait correspondre à un composé à un atome de fer avec un ligand CH₃CN mais ayant perdu le groupement 2-méthylpyridine et les deux CO (m/z égal à 438) et un autre composé à m/z égal à 398 (même composition mais sans le ligand CH₃CN), qui pourraient correspondre à des fragments du composé recherché.

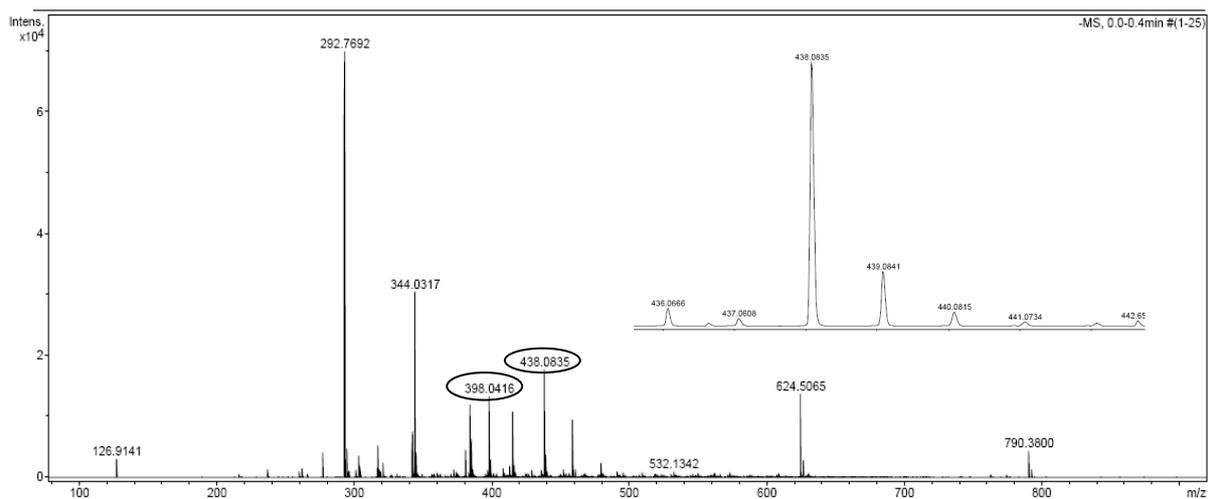


Fig 82. Spectre de masse en mode négatif du composé **59**

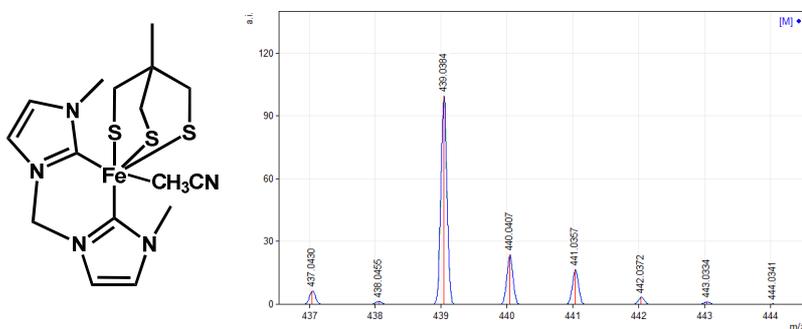


Fig 83. Spectre de masse simulé pour le fragment (tracé en gris sur le complexe **59** p116) pouvant être issu du complexe **59**

Quant au spectre IR, il montre deux bandes qui correspondent certainement à des bandes CO, mais aucune preuve supplémentaire n'a pu confirmer l'existence du composé recherché.

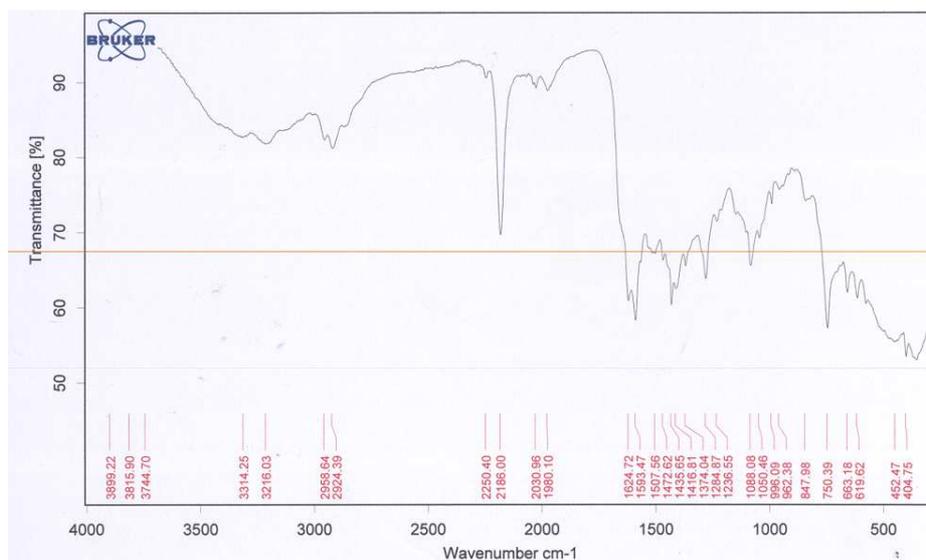


Fig 84. Spectre IR expérimental du complexe mononucléaire de fer **59**

Nous avons néanmoins essayé de rajouter un précurseur de Ni(II) afin d'essayer d'isoler le composé binucléaire Ni-Fe **58** mais nous n'avons pas rencontré plus de succès.

La même stratégie a été adoptée en partant de « wallaby à queue trityl » sous forme oxydée 17 et de « wallaby à queue imidazolium » sous forme oxydée 22, en essayant de synthétiser tout d'abord un complexe de Fe(II) par réaction avec le complexe de Fe(0)-dicarbène 58 et par réaction finale avec du $\text{Ni}(\text{ACN})_6(\text{BF}_4)_2$ un complexe Ni-Fe. Mais là aussi, aucune preuve de la formation effective des composés attendus n'a pu être apportée.

Devant tous ces échecs, nous nous sommes concentrés sur les complexes de nickel et de ruthénium déjà synthétisés. Nous avons effectués des expériences de voltammétrie cyclique afin d'évaluer leur comportement en solution (en oxydation et réduction). Ils seront par la suite testés en catalyse de réduction des protons par voltammétrie cyclique, et les plus intéressants seront soumis à des expériences d'électrolyse couplées à une GC afin de mesurer leur activité réelle de production d'hydrogène, leur stabilité et leur vitesse de catalyse.

Partie 3 : Caractérisation des complexes par électrochimie

I. Principe

L'électrochimie, et plus précisément la méthode de voltammétrie cyclique CV est une méthode de choix pour analyser des complexes. Elle permet par balayage de large gamme de potentiels de mesurer les phénomènes de réduction et d'oxydation, que ce soit des ligands ou des métaux.

Ces expériences ont été menées dans un premier temps dans différents solvants, avant de retenir le DMF comme solvant préférentiel.

En effet, quand il est sec, il permet de balayer une large gamme de potentiels (de -2 V à environ 1 V) car il n'est ni oxydé ni réduit à ces valeurs là. Il présente également l'avantage de solubiliser les sels de fonds utilisés et les complexes synthétisés, même ceux *a priori* polymériques, insolubles dans les solvants organiques usuels, acétonitrile compris.

Sans précision supplémentaires, les conditions utilisées sont les suivantes :

- Sel de fond : perchlorate de tétraéthylammonium TEAP 0.1 M
- Contre-électrode : fil de platine
- Electrode de travail : Carbone vitreux
- Electrode de référence : Ag/AgCl/KCl_{aq} 3M
- Vitesse de balayage : 100 mV.s⁻¹

Les valeurs de potentiel ont été systématiquement référencées sur le couple Fc/Fc⁺, dont le potentiel servant d'étalon a été mesuré à la fin de chaque expérience par ajout de quelques mg de ferrocène.

II. Cyclovoltammétrie

1) Cyclovoltammétrie des complexes de Ni(II)

a) CV des complexes mononucléaire 42 et trinuéaire 43 de nickel(II)

Avant de réussir à séparer les deux complexes, les cyclovoltamogrammes complets du mélange des deux espèces ont été enregistrés, en réduction (d'environ -0.4 V à environ -2.55 V vs Fc/Fc⁺).

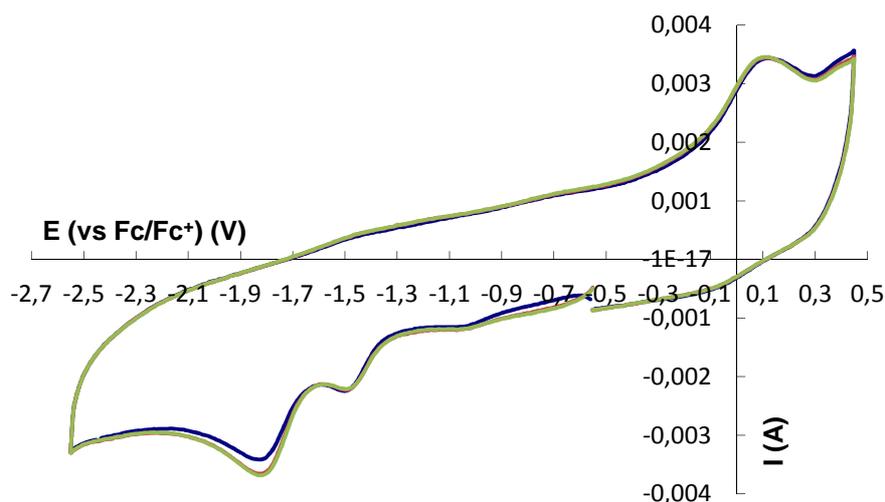


Fig 85. CV complet en réduction du mélange de complexes **42** et **43**. 6 mg de produit, concentration comprise entre 0.52 et 1.46 mM ($c = 1.46$ mM si on se base sur un complexe uniquement mononucléaire, 0.52 mM s'il est uniquement trinucéaire). Bleu (1^{er} cycle) Rouge (2^{ème} cycle) Vert (3^{ème} cycle)

Même après trois cycles complets, aucune modification des vagues n'est observée, tant en réduction qu'en oxydation.

Le tracé montre la présence de deux vagues en réduction, à des potentiels d'environ -1.51 V et -1.79 V vs Fc/Fc⁺ (-1.4 et -1.75 V vs Fc/Fc⁺ à demi-vague), correspondant probablement à la réduction Ni(II) en Ni(I) pour chacun des composés. Ces deux vagues sont irréversibles et l'augmentation de la vitesse de balayage ne les a pas rendues réversibles. En comparaison, la réduction du nickel dans l'hydrogénase Ni-Fe de *D. Gigas* intervient à un potentiel plus positif, à -0.39 V vs SCE (environ -0.9 V vs Fc/Fc⁺), ce qui reste tout de même dans la même gamme de potentiels.²¹¹ La valeur de ces potentiels de réduction relevée pour le mélange de complexes **42/43** est proche des potentiels trouvés dans la littérature pour des complexes plan carré tétradentates de nickel(II);²¹² par exemple, le complexe Ni(MeBME-DACO) a un potentiel à demi-vague attribué au couple Ni(II)/Ni(I) qui se situe à environ -1.23 V vs SHE, soit environ -1.93 V vs Fc/Fc⁺.

En oxydation, une vague, elle aussi irréversible, est présente à un potentiel d'environ 0.11 V vs Fc/Fc⁺. Elle peut être attribuée soit à une oxydation intervenant au même potentiel pour les deux complexes, soit à une oxydation due qu'à un seul des deux complexes.

Cette vague pourrait correspondre à l'oxydation d'un ligand car elle est déjà présente en balayant vers des potentiels positifs, en oxydation, et car les ligands thiolates sont connues pour être non-innocents.²¹³

Il pourrait aussi s'agir d'une oxydation du central métallique Ni(II) en Ni(III). Dans la littérature, les potentiels à demi-vague les plus bas observés pour l'oxydation du Ni(II) en Ni(III) pour des complexes tétradentates de Ni(II) en solution dans du DMF se situent aux alentours de -0.3 V vs SCE soit environ -0.76 V vs Fc/Fc⁺ ([Ni(ema)]⁻²⁻ :-0.8 V vs Fc/Fc⁺ vs; [Ni(phma)]⁻²⁻ :-0.7 V vs Fc/Fc⁺; [Ni(emi)]⁻²⁻ :-0.88 V vs Fc/Fc⁺)¹⁹⁶. Avec un potentiel à demi-vague déterminé expérimentalement pour ce mélange de complexes (**42** et **43**) à environ -0.2 V vs Fc/Fc⁺, l'oxydation Ni(II)/Ni(III) est pertinente. Des expériences de RPE menées sur une solution oxydée de ces complexes pourrait permettre de détecter l'ion Ni³⁺ et de confirmer l'attribution de cette vague.

Par ailleurs, après un cycle, la vague perd la moitié de son intensité mais est stable au cours des cycles suivants. La première vague d'oxydation du premier cycle est donc soit due en partie à des impuretés

²¹¹ H.-J. Krüger, G. Peng, R.H. Holm, *Inorg. Chem.*, **1991**, 30, 4, 734-742

²¹² M. A. Halcrow, G. Christou, *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 8, 2421-2481

²¹³ K. Ray, E. Bill, T. Weyhermuller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 5641-5654

présentes dans le composé, soit engendre un réarrangement du complexe (qui ne peut revenir dans son état initial car il ne peut pas être réduit à nouveau) qui, après une première oxydation, est stable.

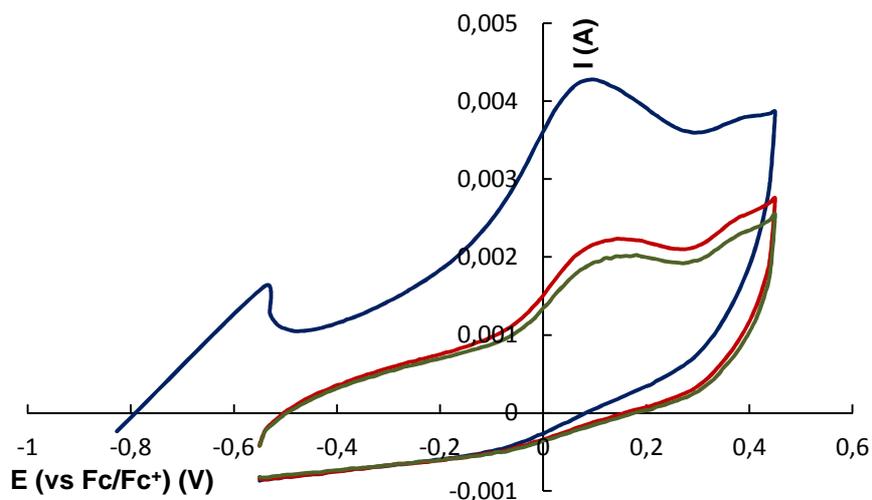


Fig 86. CV complet en oxydation du mélange de complexes **42** et **43**

Pour cela, nous avons réussi à séparer les deux complexes, par colonne chromatographique, et nous avons enregistré séparément les CV des deux composés. Le premier, correspondant à celui du complexe trinuécléaire **43**, est donné ci-dessous.

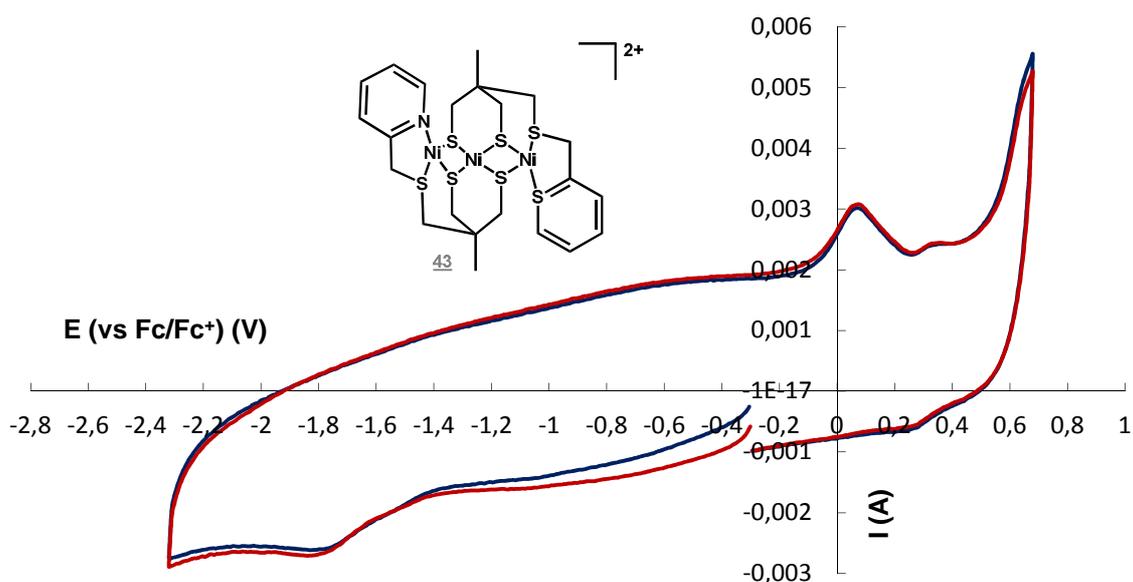


Fig 87. CV complet en réduction du complexe **43**. 1.5 mg de complexe, $c = 0.24$ mM. Bleu (1^{er} cycle) Rouge (2^{ème} cycle)

Il est à noter qu'une seule vague est présente en réduction, à un potentiel d'environ -1.78 V vs Fc/Fc+, correspondant à la vague au potentiel le plus négatif relevé sur le cyclovoltammogramme précédent, due certainement à la réduction d'un des centres métalliques en Ni(I).

En oxydation, une vague est présente à un potentiel d'environ 0.1 V vs Fc/Fc+, en adéquation avec celui observé pour le mélange de complexes.

Après deux cycles, aucune modification du CV n'est observée.

Les mêmes expériences de cyclovoltammétrie ont été accomplies sur le composé mononucléaire **46**.

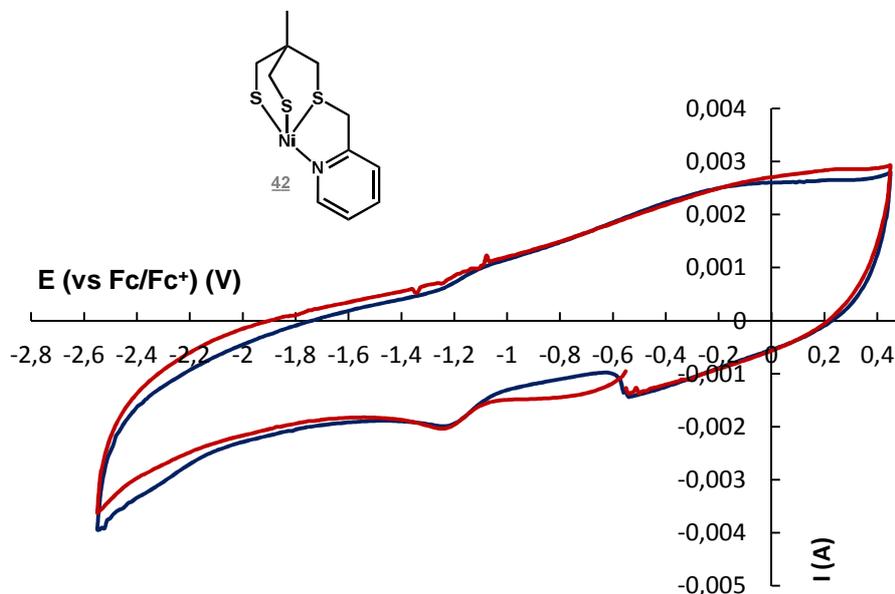


Fig 88. CV complet en réduction du complexe **42**. 0.6 mg de complexe, $c = 0.96$ Mm. Bleu (1^{er} cycle) Rouge (2^{ème} cycle)

En réduction la vague à environ -1.2 V vs Fc/Fc⁺ pourrait correspondre à la première vague observée sur le CV du mélange des deux complexes, mais il reste à expliquer le décalage entre ce potentiel et le potentiel bien plus négatif observé précédemment (environ -1.51 V vs Fc/Fc⁺).

Aucune vague n'est détectée en oxydation, ce qui peut indiquer que la vague en oxydation dans le mélange des deux composés n'est en fait uniquement due qu'à une oxydation du ligand pour le complexe trinuéaire **43** (même si le changement de sphère de coordination du nickel pourrait induire des richesses électroniques différentes, qui feraient que l'oxydation possible du Ni(II) pour le complexe **43** ne l'est pas pour le complexe **42**).

Un deuxième cycle donne exactement le même CV, signe de la stabilité du complexe.

b) CV des complexes mononucléaire **44** et trinuéaire **45** de nickel(II)

La cyclovoltammétrie du produit non purifié de la réaction, contenant entre autre les complexes mononucléaire **44** et trinuéaire **45** de nickel, est similaire à celle du complexe trinuéaire **45** purifié. Le complexe mononucléaire **44** étant par ailleurs non isolable, nous nous sommes concentrés uniquement sur l'électrochimie du complexe trinuéaire de nickel **45**.

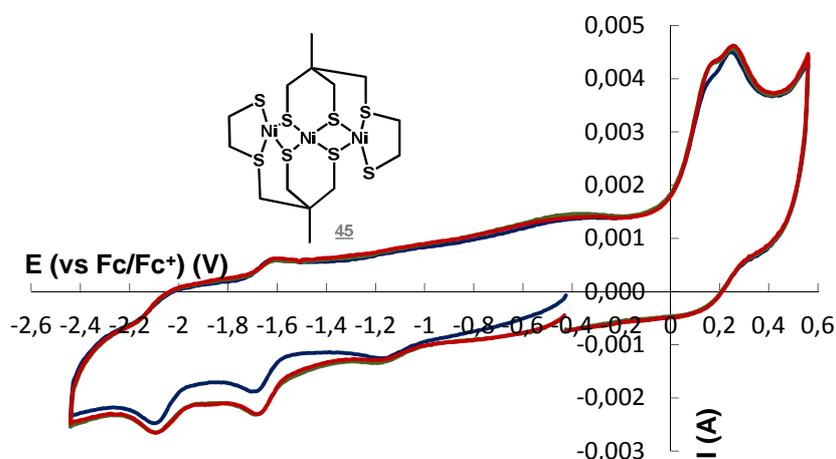


Fig 89. CV complet en réduction du complexe **45**. 2.8 mg de complexe, $c = 0.3$ mM. Bleu (1^{er} cycle) Rouge (2^{ème} cycle). La vague à -1.13 V vs Fc/Fc⁺ est un artéfact et correspond à la réduction de l'oxygène, la solution n'ayant pas été suffisamment dégazée.

En réduction, deux vagues sont présentes, une en partie réversible à un potentiel d'environ -1.65 V vs Fc/Fc⁺ et une autre irréversible à un potentiel d'environ -2.09 V vs Fc/Fc⁺.

Ces vagues peuvent être attribuées à des réductions du nickel, soit deux réductions successives à un électron sur un même ion métallique Ni (Ni(II)/Ni(I) puis Ni(I)/Ni(0)), soit deux réductions Ni(II)/Ni(I) à un électron sur deux ions métalliques Ni différents.

Il est à noter qu'une fois le premier cycle d'oxydation/réduction effectué, l'intensité des vagues de réduction augmente lors du 2^{ème} cycle et n'augmentant plus lors des suivants.

En oxydation, une vague à un potentiel d'environ 0.22 V vs Fc/Fc⁺ et un épaulement à environ 0.17 V vs Fc/Fc⁺ apparaissent. Cet épaulement est bien plus visible lors des cycles suivants où son intensité est quasiment identique à celle de la vague au potentiel le plus élevée. Ces deux vagues d'oxydations peuvent être dues à l'oxydation des ligands thiolates, mais au moins une des deux pourrait aussi être due à l'oxydation du Ni(II) en Ni(III) (cf. fig. 87 et 88 ci-avant le cas des complexes 42 et 43), bien que les potentiels d'oxydation à demi-vague d'environ + 0.1 et + 0.2 V s'éloignent encore plus des potentiels observés pour des complexes tétradentates de Ni(II).²¹⁰

En augmentant la vitesse de balayage, la première vague de réduction devient un peu plus réversible, le rapport i_{pa}/i_{pc} étant environ deux fois plus grand à une vitesse de 2V/s que de 100 mV/S.

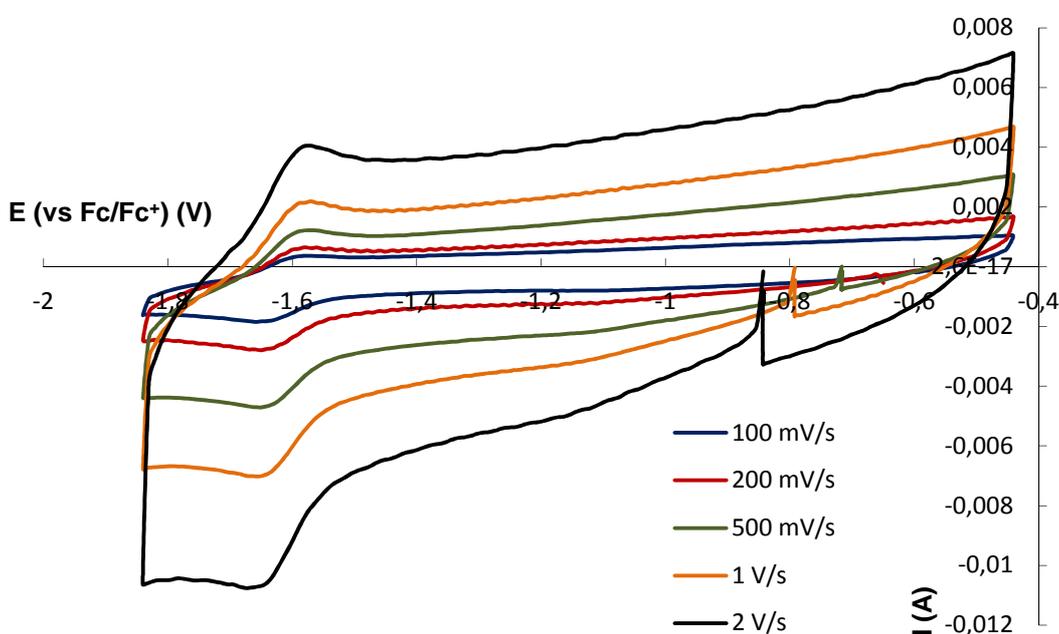


Fig 90. CV du complexe 45 à différentes vitesses de balayages, centré sur la 1^{ère} vague de réduction à -1.65 V.

c) CV du complexe non caractérisé supposé mononucléaire de nickel « wallaby-carbène » 47

La cyclovoltammétrie de ce composé donne une vague en réduction à environ -2.1 V vs Fc/Fc⁺ certainement due à la réduction du Ni(II) en Ni(I).

En oxydation, l'analyse est plus complexe ; trois vagues sont présentes, à des potentiels de -0.05 V, 0.05 V et 0.23 V vs Fc/Fc⁺ pour la vague d'intensité la plus grande. Elles sont certainement dues à l'oxydation des ligands, thiolates et carbènes, et possiblement à une oxydation du Ni(II) en Ni(III) (le potentiel d'oxydation à demi-vague le plus bas pour l'une des trois vagues est d'environ -0.25 V vs Fc/Fc⁺ et se rapproche donc des potentiels observés expérimentalement pour des complexes de Ni(II)), mais aucune ne peut être attribuée avec certitude. Il est également difficile de conclure quand à la présence d'un seul composé et si ce composé est mononucléaire ou non.

Aucune de ces vagues n'est réversible et le complexe est stable, les vagues n'étant pas modifiées en enregistrant successivement plusieurs CV.

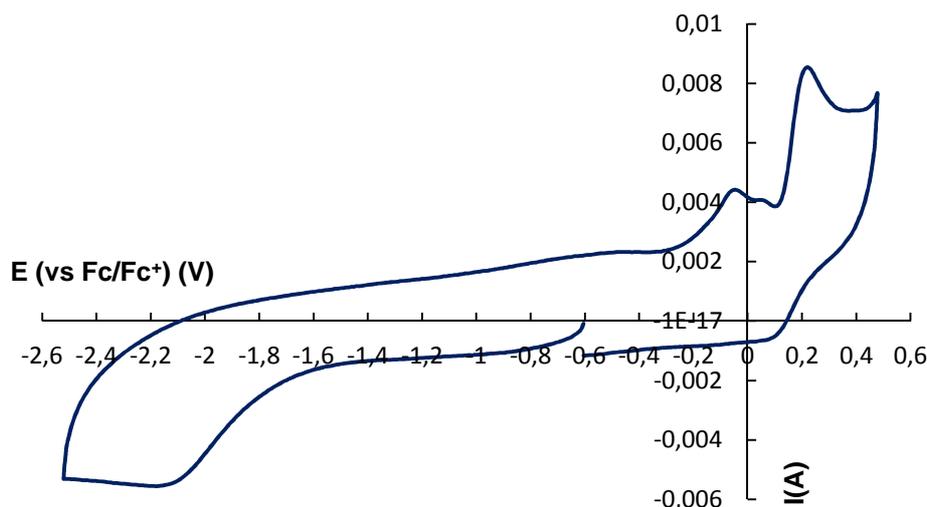


Fig 91. CV complet en réduction du complexe **47**. 6.4 mg de complexe, $c = 2.75$ mM (si le complexe est mononucléaire), $c = 1$ mM (si le composé est trinucéaire, comme les composés **43** et **45**).

2) Cyclovoltammétrie des complexes de Ru(II)

a) CV du complexe di-ruthénium de « wallaby à queue thiol » **54**

La cyclovoltammétrie de ce complexe di-ruthénium présente deux vagues en réduction, dont une vague large à -1.97 V vs Fc/Fc⁺, qui pourrait correspondre à un transfert à 2 électrons, ou aux réductions séparées à un électron des deux centres métalliques Ru(II) en Ru(I). Une deuxième vague à -2.34 V vs Fc/Fc⁺, en partie réversible (à -2.27 V sur le chemin retour en oxydation), pourrait correspondre à une réduction Ru(I)/Ru(0).

En oxydation, une vague irréversible à 0.02 V vs Fc/Fc⁺ est observée ; elle pourrait être due à l'oxydation d'un ligand thiolate du complexe, comme vu précédemment pour les complexes mono et dinucléaires de nickel.

On peut également l'expliquer aussi par une oxydation du ruthénium (II) en ruthénium (III), ce potentiel d'oxydation étant proche de ceux retrouvés dans la littérature, par exemple pour des complexes mononucléaires de Cp-ruthénium(II).²¹⁴ Dans la littérature, les potentiels d'oxydation attribués au couple Ru(II)/Ru(III) sont compris entre environ $+0.02$ et -0.22 V vs Fc/Fc⁺ pour des complexes Cp-Ru contenant un ligand thiolate N-hétérocyclique (du type CpRu₂SR' avec R = PPh₃, dppe, dppm).

²¹⁴ D. Taher, M. Al-Noaimi, S. Mohammad, J. F. Corrigan, D. G. MacDonald, M. El-khateeb, *Inorga Chimica Acta*, **2010**, 363, 4134–4139

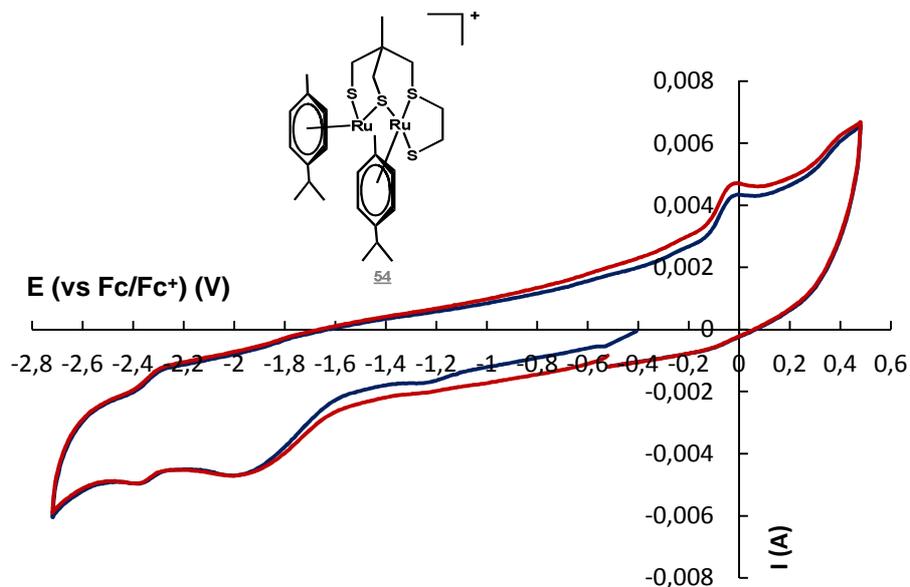


Fig 92. CV complet en réduction du complexe di-ruthénium « wallaby à queue thiol » 54. 1.4 mg de complexe, c = 1 mM. Bleu (1^{er} cycle) Rouge (2^{ème} cycle)

b) CV du complexe di-ruthénium de « wallaby à queue pyridine » 53

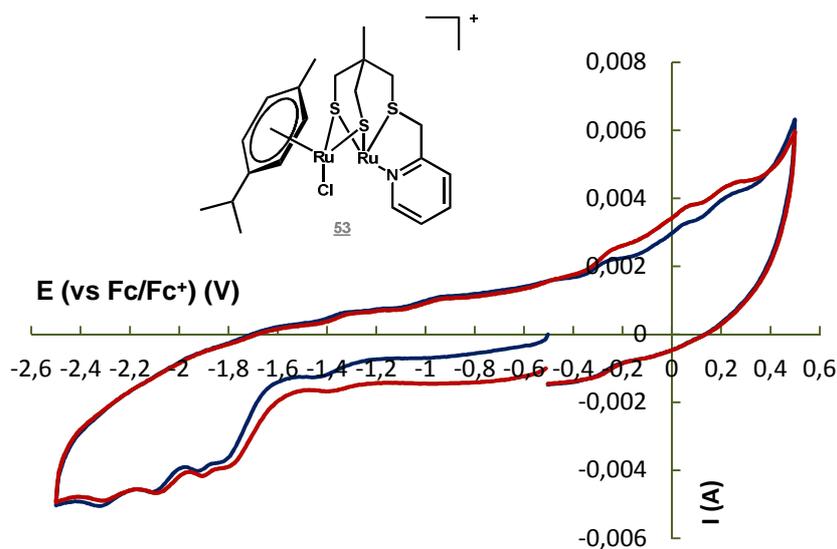


Fig 93. CV complet en réduction du mélange de complexes de ruthénium de « wallaby à queue pyridine » 53. 4 mg de complexe, 8 ml de DMF + sel de fond. Bleu (1^{er} cycle) Rouge (2^{ème} cycle)

Le CV de ce complexe di-ruthénium avec un ligand « wallaby à queue pyridine » et un ligand *p*-cymène (en fait un mélange de nombreuses espèces mono ou bimétalliques de ruthénium) présente de nombreuses vagues en réduction, à des potentiels de -1.8, -1.9, -2.09 et -2.31 V vs Fc/Fc⁺, dont aucune ne semble réversible.

La plupart correspondent sans doute à des réductions Ru(II) en Ru(I), mais étant donné la présence de plusieurs espèces de ruthénium, elles peuvent difficilement être attribuées à un complexe et un centre métallique spécifique.

En oxydation, de nombreuses vagues de faible intensité sont enregistrées et correspondent sans doute à l'oxydation des ligands de type « wallaby à queue pyridine » présents sur les différents complexes de Ru(II) et à l'oxydation du centre métallique.

3) Cyclovoltammétrie des autres complexes de métaux de transition

a) CV du complexe non caractérisé et supposé mononucléaire de fer(II)-dicarbène-« wallaby à queue pyridine » 59

L'analyse de ce composé laisse apparaître un épaulement en réduction, qui correspond certainement à une réduction irréversible Fe(II)/Fe(I).

Sur le chemin retour, les deux bandes à 0.01 V et 0.49 V vs Fc/Fc⁺ (qui semble en partie réversible) sont probablement dues à une oxydation des ligands et pour l'une d'elle à une oxydation du Fe(II) en Fe(III) car elles existent déjà lorsque le composé est soumis dès le départ à un balayage en oxydation. Le potentiel d'oxydation de la vague à 0.01 V vs Fc/Fc⁺ est cohérent et proche de potentiel retrouvés dans la littérature pour l'oxydation de complexes mononucléaires thiolates de fer(II). Par exemple, un complexe L₈Py₂FeSR, le thiol étant aliphatique, montre une vague en oxydation à un potentiel d'environ 0.56 V vs SCE, soit environ + 0.1 V vs Fc/Fc⁺.²¹⁵ Pour les mêmes complexes comportant un ligand thiol aromatique, la densité sur le métal s'affaiblit et l'oxydation est plus difficile, ce qui fait que l'oxydation Fe(II) en Fe(III) est observée à un potentiel plus positif, pouvant même atteindre + 1228 mV vs SCE (+ 0.75 vs Fc/Fc⁺) lorsque ce ligand est un BF₄ très faiblement donneur.

Etant donné la grande variation au niveau du potentiel d'oxydation selon les ligands présents sur le fer(II) (dans le travail reporté ci-dessus²¹³ près de 700 mV de différence en changeant un seul ligand), il est difficile d'attribuer avec certitude l'une des deux vagues au couple Fe(II)/Fe(III).

En outre, le composé a l'air stable car aucun changement n'est à noter au cours des cycles.

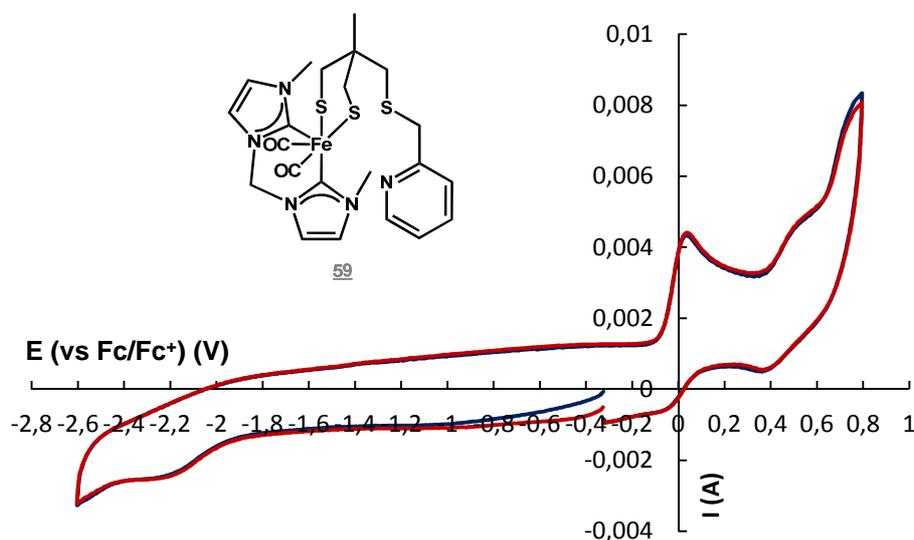


Fig 94. CV complet en réduction du mélange du complexe supposé fer(II)-dicarbène de « wallaby à queue pyridine » 59. 2.4 mg de complexe, 8 ml de DMF + sel de fond. Bleu (1^{er} cycle) Rouge (2^{ème} cycle)

Un balayage en oxydation a été réalisé à plusieurs vitesses afin d'évaluer la réversibilité de la vague à 0.49 V ; il en ressort qu'en augmentant la vitesse, l'allure des bandes change, mais que le phénomène ne devient pas plus réversible.

²¹⁵ J. A. Halfen, H. L. Moore, D. C. Fox, *Inorg. Chem.*, **2002**, *41*, 3935-3943

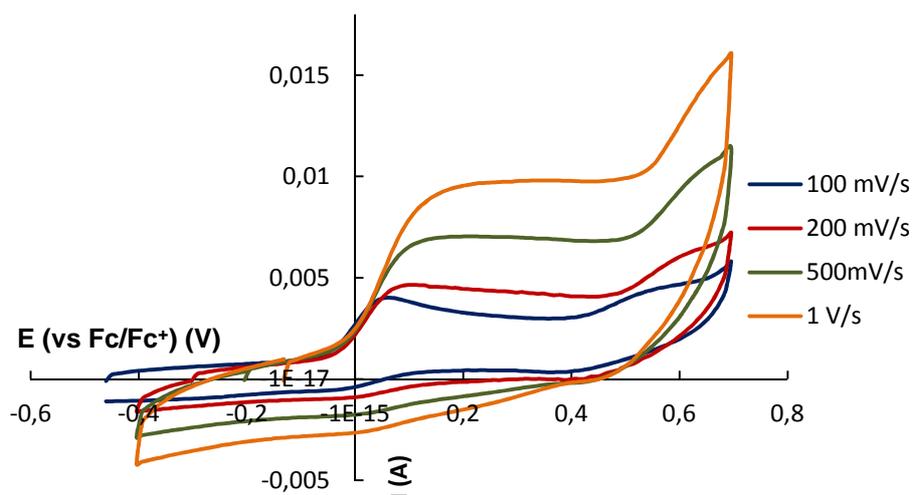


Fig 95. CV du complexe 59 à différentes vitesses de balayages

b) CV du complexe non caractérisé et supposé dinucléaire fer(II)-nickel(II) dicarbène-« wallaby à queue pyridine » 60

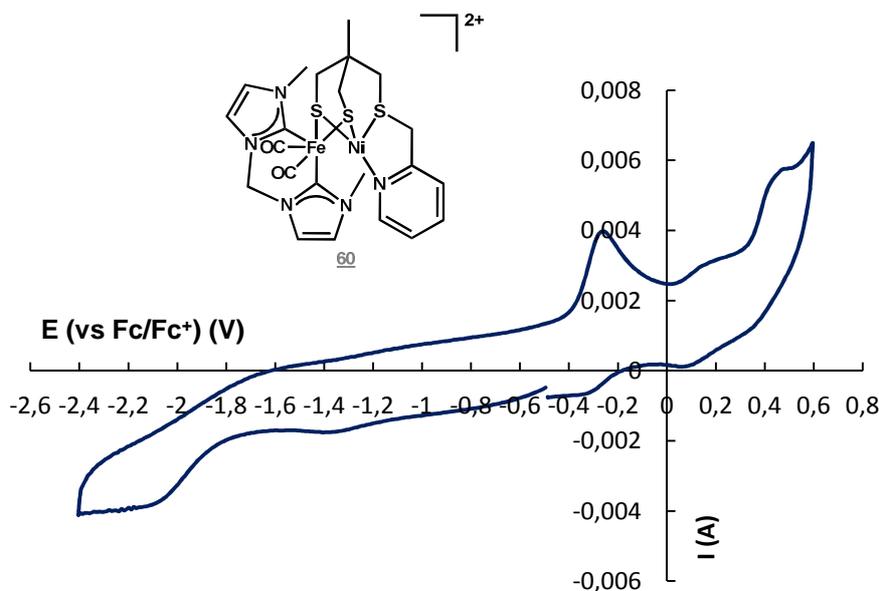


Fig 96. CV complet en réduction du mélange du complexe supposé fer(II)-dicarbène de « wallaby à queue pyridine » 60. 3.4 mg de complexe, 8 ml de DMF + sel de fond.

Ce CV montre peu de différence par rapport au précédent ; un épaulement en réduction à un potentiel similaire (environ -2.1 V vs Fc/Fc⁺) est certainement celui d'une réduction du Fe(II) en Fe(I). La présence d'une autre vague aux alentours de -1.37 V vs Fc/Fc⁺ se fait à un potentiel qui pourrait correspondre à une réduction du Ni(II) en Ni(I), mais son intensité est assez faible.

Enfin, en oxydation, deux vagues ayant la même allure que sur le CV précédent, mais à des potentiels plus négatifs (-0.22 et 0.44 V vs Fc/Fc⁺) sont présentes et correspondent certainement à l'oxydation des mêmes ligands que précédemment, signe qu'ils ont été conservés suite à la coordination du nickel. Une troisième vague est présente à un potentiel d'environ 0.15 V. Il reste toutefois difficile d'attribuer spécifiquement chaque vague : oxydation du Ni(II)/oxydation du Fe(II)/ oxydation du ou de plusieurs ligands ?

c) CV du complexe de Cu(I) « wallaby à queue pyridine » 55

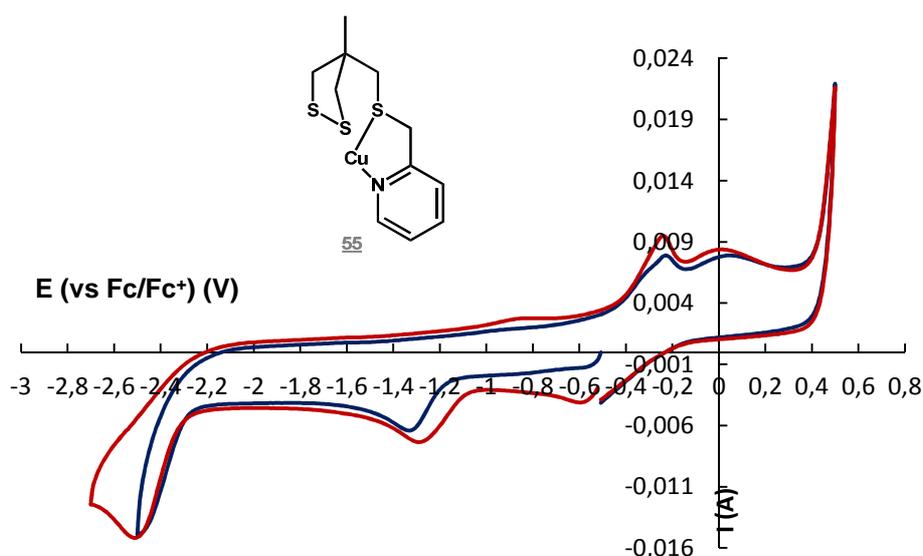


Fig 97. CV complet en réduction du mélange du complexe de cuivre(I) de « wallaby à queue pyridine » 55. 2.5 mg de complexe, 2 ml de DMF, $c = 3.88$ mM.

En réduction, deux pics sont présents, dont un à environ -1.30 V vs Fc/Fc^+ qui pourrait être du à une réduction du pont disulfures ; en effet, il disparaît après un cycle lorsque l'on se limite à 0 V en oxydation. Un cycle complet permet de conserver l'intensité de cette vague, qui toutefois se retrouve décalée vers des potentiels plus négatifs, probablement du à une réoxydation des thiolates mais de manière désorganisée.

La deuxième vague à -2.47 V vs Fc/Fc^+ pourrait correspondre à une réduction du Cu(I) en Cu(0) ; après un deuxième cycle, son intensité diminue un peu mais elle reste présente au même potentiel, intensités et potentiels qui restent les mêmes lors d'un cycle supplémentaire.

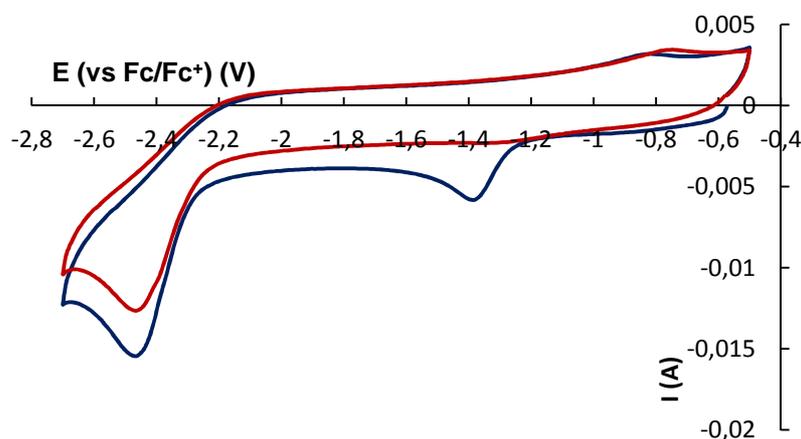


Fig 98. CV en réduction du mélange du complexe de cuivre(I) de « wallaby à queue pyridine » 55 (-0.5 à -2.7 V). 2.5 mg de complexe, 2 ml de DMF, $c = 3.88$ mM.

En oxydation (*cf.* fig. 97), le pic à -0.25 V vs Fc/Fc^+ n'est pas présent lorsque le cycle démarre en oxydation ; pour être présent, le composé doit avoir connu un premier cycle de réduction. Le pic a de plus l'allure d'un pic de redissolution de métal ; il pourrait donc s'agir d'une oxydation du Cu(0) (obtenu par réduction du Cu(I) à -2.47 V vs Fc/Fc^+) en Cu(I).

La deuxième vague, à environ 0 V vs Fc/Fc⁺, est elle déjà présente lorsque le premier cycle effectué est une oxydation. Par ailleurs, en effectuant un balayage en oxydation centré sur cette vague, elle apparaît comme totalement réversible ($i_{pa}/i_{pc} \approx 1$). Elle pourrait donc correspondre à une oxydation du Cu(I) en Cu(II).

La valeur de ce potentiel est cohérente avec celles trouvées dans la littérature, qui par ailleurs peuvent varier grandement selon les ligands présents sur le cuivre (I). Par exemple, un complexe de type [Cu(I)TPA](PF₆) a un potentiel d'oxydation à demi-vague attribué au couple Cu(I)/Cu(II) d'environ -0.4 V vs Fc/Fc⁺, assez éloigné de celui trouvé pour ce complexe 55 qui est d'environ -0.03 V vs Fc/Fc⁺. Mais on peut constater que la simple introduction de deux groupements sur le ligand TPA abaisse le potentiel à demi-vague de presque 350 mV (à -0.06 V vs Fc/Fc⁺).²¹⁶

L'attribution de toutes les vagues mesurées en cyclovoltammétrie est extrêmement difficile à faire, et d'autres mesures d'électrolyse, simulation de voltammogrammes ou électrochimie avec des électrodes à disque tournantes apporteront des précisions supplémentaires, notamment sur le nombre d'électrons échangés durant ces processus.

Néanmoins, La caractérisation de ces complexes par cyclovoltammétrie est intéressante car elle permet de confirmer le degré d'oxydation des métaux présents dans les complexes synthétisés (complexes de Ni(II), Ru(II), Fe(II) ou encore de Cu(I)) et d'avoir une idée de la pureté et de la stabilité de ces complexes.

Reste à mesurer l'activité catalytique de réduction des protons en hydrogène de ces complexes. Ceci a été accompli dans un premier temps par voltammétrie cyclique, en ajoutant des solutions d'acides plus ou moins forts à nos catalyseurs solubilisés dans du DMF, et en mesurant les intensités de la vague catalytique de réduction des protons qui se forme après la vague de réduction du centre métallique concerné (Ni(II), Ru(II) ou Fe(II)).

Ceci donnera accès à des TOF et des surtensions qui permettront d'évaluer l'activité catalytique de nos catalyseurs et d'en retenir les plus intéressants pour des tests catalytiques plus « poussés » : électrolyse, GC et calculs DFT.

²¹⁶ C.-L. Chuang, O. dos Santos, X. Xu, J. W. Canary, *Inorg. Chem.*, **1997**, 36, 1967-1972

Partie 4: Evaluation de l'activité catalytique des complexes synthétisés

Tous les complexes préparés à partir des ligands polythiolates synthétisés ont été, qu'ils soient totalement caractérisés ou non, testés en réduction des protons. En ajoutant des acides plus ou moins forts à des solutions de complexes dans du DMF, une vague catalytique se développe à des potentiels plus négatifs que la vague de réduction attribuée au couple Mét(II)/Mét(I) (Ni(II)/Ni(I) par exemple). Ainsi, selon l'efficacité du catalyseur, le rapport i_c/i_p et la surtension vont varier (pour une explication détaillée sur la mesure de ces deux paramètres cf. chapitre 1, partie III, 1), p47-50).

Les meilleurs catalyseurs seront retenus pour être soumis par la suite à des expériences d'électrolyse, qui vont permettre de mesurer le courant produit au cours de l'expérience (et donc l'efficacité de la réduction des protons). Des mesures à l'aide d'une GC permettront de fournir un rendement faradique, de confirmer que le seul gaz produit est de l'hydrogène et de le quantifier, ce qui donne ainsi accès au TON (et au TOF).

I. Par voltammétrie cyclique

1) Tests catalytiques des complexes de Ni(II)

a) Le complexe trinuécléaire de nickel 43

Des ajouts successifs d' Et_3NHCl ($\text{p}K_a = 9.2$ dans le DMF) sur le complexe 43 laissent apparaître une vague catalytique qui se développe jusqu'à une intensité d'environ 70 mA après ajout de 23 équivalents d'acide au milieu réactionnel.

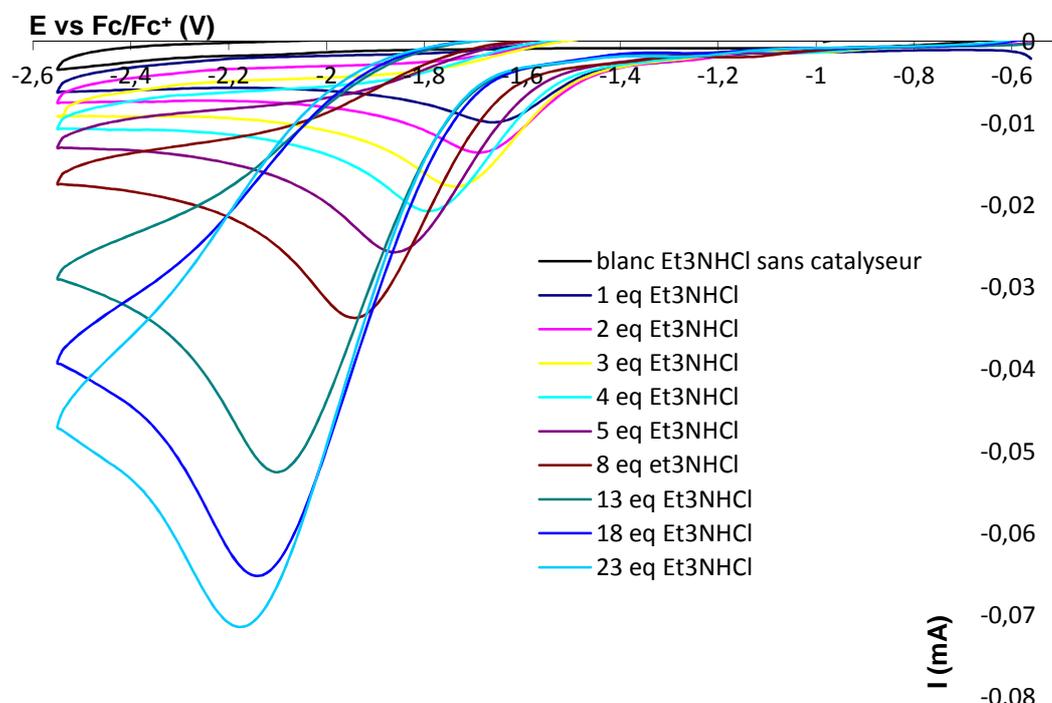


Fig 99. CV du complexe 43 avec des ajouts successifs d' Et_3NHCl . 6 mg de catalyseur, $c = 0.52\text{mM}$, $c_{\text{acide}}(\text{sol m\grave{e}re}) = 0.127\text{ M}$

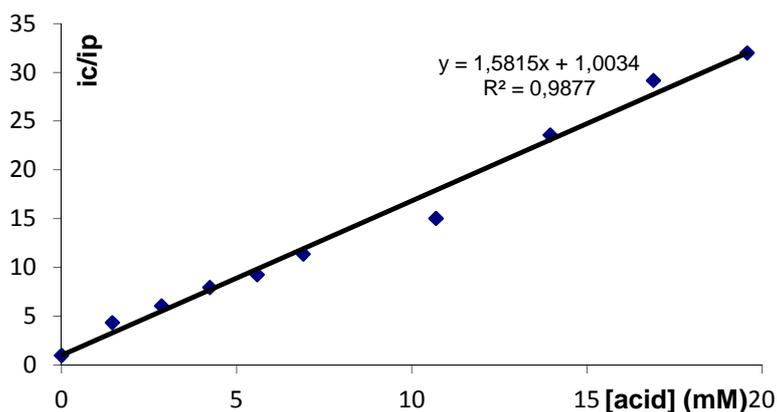


Fig 100. Tracé du rapport i_c/i_p en fonction de la concentration en acide pour le complexe **43**

Les valeurs nécessaires au calcul des paramètres d'activité catalytique sont rassemblées dans le tableau ci-dessous.

eq (Et ₃ NHCl)	i_c (mA)	i_c/i_p	i_p	V_{tot} (μl)	[acide] (mM)	n_{acide} (mmol)	n_{cat} (mol)	[cat] (mM)	i_p (corrigé) (mA)	i_c/i_p (corrigé) (mA)
0	0	1	2,22	13000	0	0	0,019	1,44	2,22	0
1	9,7	4,37	2,22	13152	1,44	0,019	0,019	1,44	2,22	4,36
2	13,5	6,08	2,22	13304	2,86	0,038	0,019	1,43	2,20	6,14
3	17,7	7,97	2,22	13456	4,24	0,057	0,019	1,41	2,17	8,14
4	20,6	9,28	2,22	13608	5,58	0,076	0,019	1,40	2,15	9,58
5	25,3	11,40	2,22	13760	6,90	0,095	0,019	1,38	2,13	11,90
8	33,4	15,04	2,22	14216	10,69	0,152	0,019	1,33	2,06	16,23
13	52,4	23,60	2,22	14976	13,95	0,209	0,019	1,27	1,95	26,82
18	64,8	29,19	2,22	15736	16,90	0,266	0,019	1,21	1,86	34,85
23	71,1	32,03	2,22	16496	19,58	0,323	0,019	1,15	1,77	40,08

Les calculs donnent pour ce complexe les valeurs suivantes :

- $K_{obs} \geq 300 \text{ s}^{-1}$
- $\eta \approx 590 \text{ mV}$

Avec un acide plus fort, du TFA ($pK_a = 6$ dans le DMF¹³⁵), une vague catalytique similaire se développe, mais avec une dérive du potentiel d'évolution de l'hydrogène E_{her} encore plus importante, signe d'une instabilité accrue du complexe.

Néanmoins, les paramètres catalytiques suivants, très intéressants, ont été déterminés :

- Un TOF supérieur à 1600 s^{-1} , ce qui représente une hausse d'un facteur 5 par rapport à la catalyse avec l'acide Et₃NHCl
- Une surtension identique, de l'ordre de 590 mV

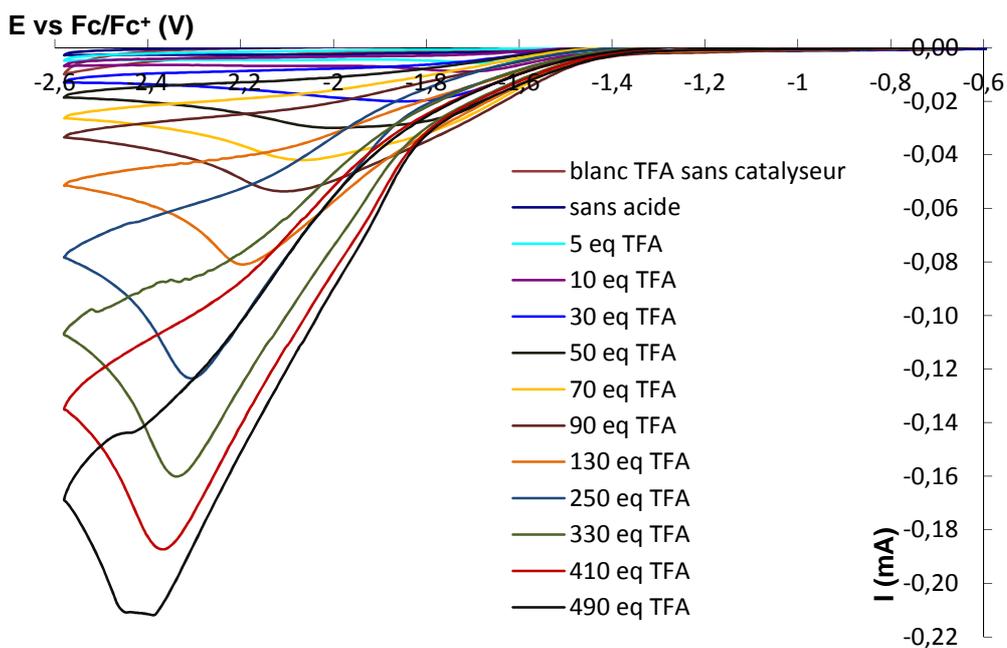


Fig 101. CV du complexe **43** avec des ajouts successifs de TFA. 1.5 mg de catalyseur, $c = 0.24 \text{ mM}$, $c_{\text{acide}} (\text{sol m\`ere}) = 0.26 \text{ M}$

L'utilisation d'un acide tr\`es fort, HBF_4 ($\text{p}K_{\text{a}} = 3.2$ dans le DMF), r\`esulte en une d\`egradation du complexe (d\`ecoloration totale) d\`es les ajouts des premiers \`equivalents. L'activit\`e catalytique du catalyseur n'a ainsi pas pu \`etre mesur\`ee avec cet acide dans les m\`emes conditions que pr\`eced\`ement.

Avec de l'acide ac\`etique, beaucoup moins fort que les trois pr\`ecedents ($\text{p}K_{\text{a}} = 13,2$ dans le DMF) les param\`etres calcul\`es sont les suivants :

- $K_{\text{obs}} \geq 110 \text{ s}^{-1}$
- $\eta \approx 730 \text{ mV}$

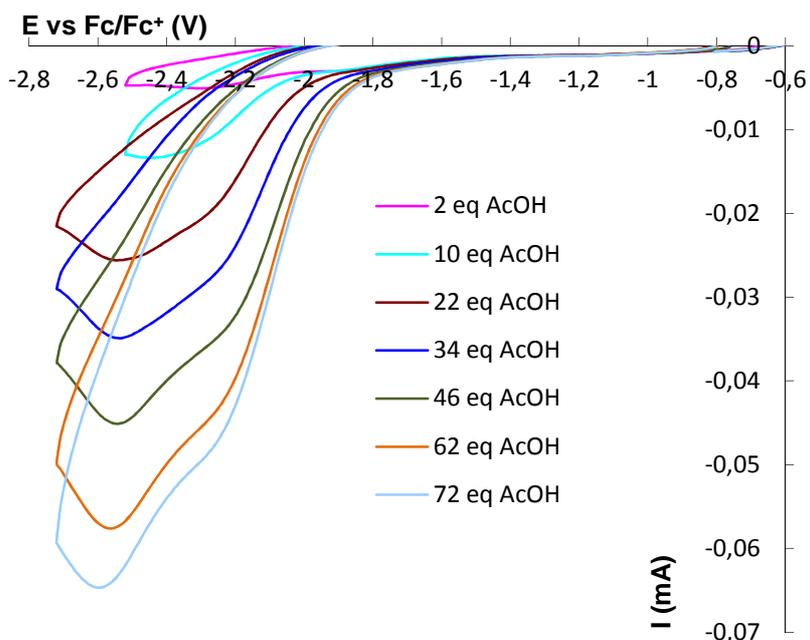


Fig 102. CV du complexe **43** avec des ajouts successifs d'AcOH. 2.2 mg de catalyseur, $c = 0.36 \text{ mM}$, $c_{\text{acide}} (\text{sol m\`ere}) = 0.36 \text{ M}$

b) Le complexe mononucléaire de nickel 42

En comparaison avec le complexe trinuéaire de nickel 43, l'activité catalytique du complexe mononucléaire a été mesurée et s'est avérée peu intéressante ; les paramètres mesurés par ajout d'Et₃NHCl sont les suivants :

- $K_{obs} \geq 180 \text{ s}^{-1}$
- $\eta \approx 990 \text{ mV}$

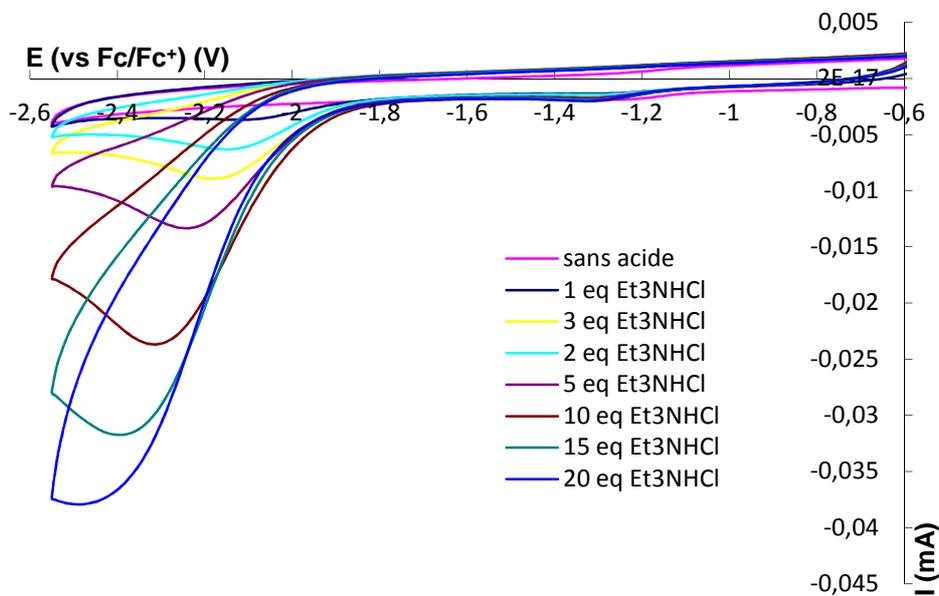


Fig 103. CV du complexe mononucléaire de nickel 42 avec des ajouts successifs d'Et₃NHCl. 0.6 mg de catalyseur, $c = 0.96 \text{ mM}$, $c_{acide} \text{ (sol mère)} = 0.137 \text{ M}$

c) Le complexe trinuéaire de nickel 45

L'ajout d'Et₃NHCl laisse apparaître une vague catalytique correspondant à la réduction des protons par le complexe 45.

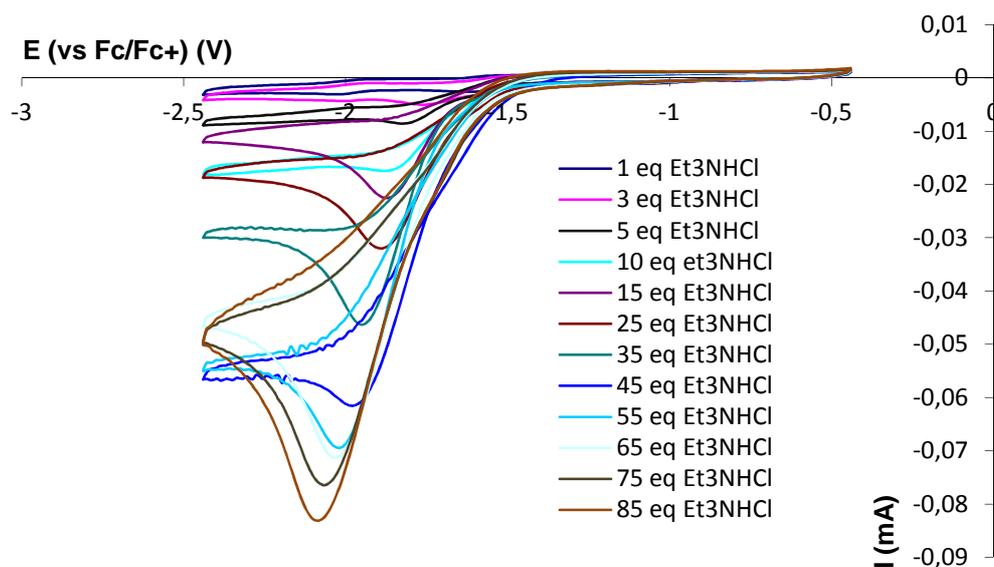


Fig 104. CV du complexe trinuéaire de nickel 45 avec des ajouts successifs d'Et₃NHCl. 1.1 mg de catalyseur, $c = 0.25 \text{ mM}$, $c_{acide} \text{ (sol mère)} = 0.137 \text{ M}$

La surtension mesurée à 10 équivalents d'acide est d'environ 510 mV. Le TOF minimal (puisque à 85 équivalents d'acide la droite $i_c/i_p = f([\text{acide}])$ n'atteint toujours pas de plateau) calculé est de 674 s^{-1} .

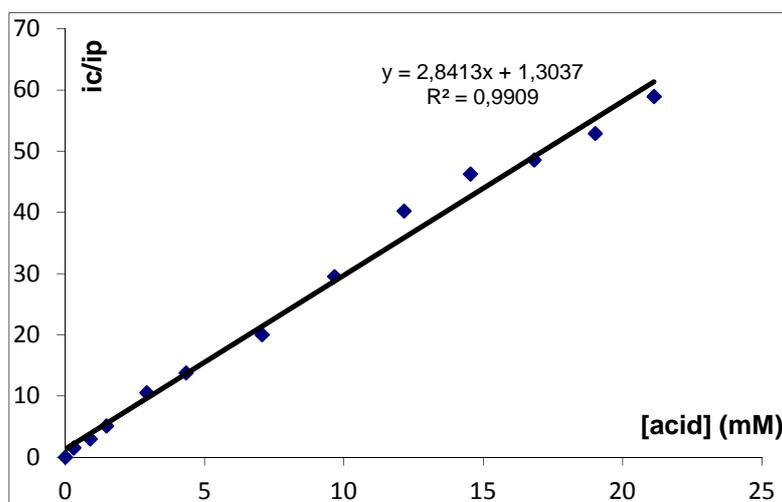


Fig 105. Tracé du rapport i_c/i_p en fonction de la concentration en acide pour le complexe 45

Concernant la surtension, un bémol est à ajouter car d'autres manipulations effectuées sur le même lot de composé, stocké à l'air pendant plusieurs semaines, montre une activité catalytique similaire (TOF quasiment identique) mais avec une surtension bien plus élevée, comprise entre 700 et 800 mV selon les expériences.

Avec du TFA comme acide, le TOF obtenu, environ 2790 s^{-1} , est bien supérieur à celui déterminé lors de l'emploi d' Et_3NHCl (d'un facteur 4), mais le processus catalytique de réduction se déroule avec une surtension plus élevée, environ 790 mV, signe que le mécanisme de la réduction catalytique est différent ou moins efficace qu'avec du Et_3NHCl , acide moins fort. Par exemple, la protonation peut s'effectuer sur un atome ou ligand différent, protonation qui n'aurait pas été possible avec un acide moins fort, et s'écarter de la voie catalytique « idéale ». La réduction des protons est ainsi moins favorable et plus coûteuse en énergie.

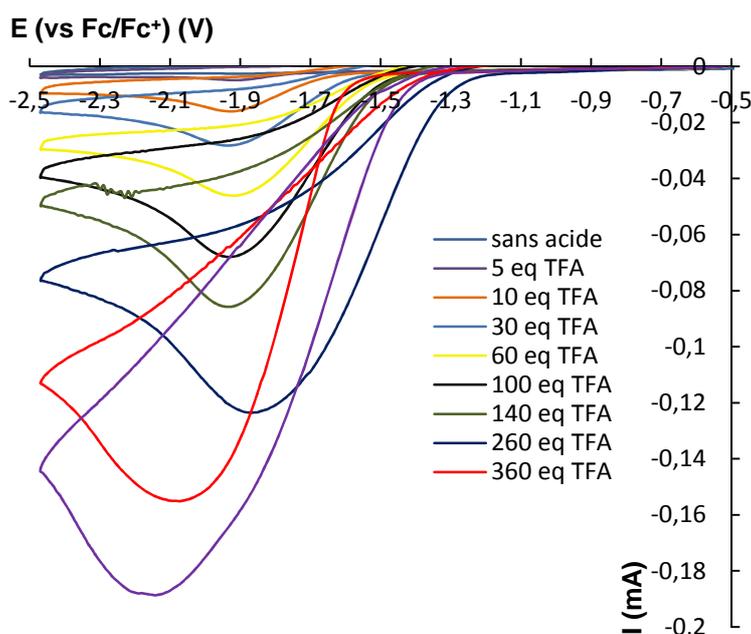


Fig 106. CV du complexe trinuécléaire de nickel 45 avec des ajouts successifs de TFA. 1.1 mg de catalyseur, $c = 0,25 \text{ mM}$, $c_{\text{acide}} \text{ (sol mère)} = 0,26 \text{ M}$

Avec de l'acide acétique, l'évolution d'hydrogène se fait avec une surtension de 680 mV, plus faible qu'avec un acide fort comme le TFA. Par contre, la vitesse de la catalyse est ralentie, égale à environ 137 s⁻¹.

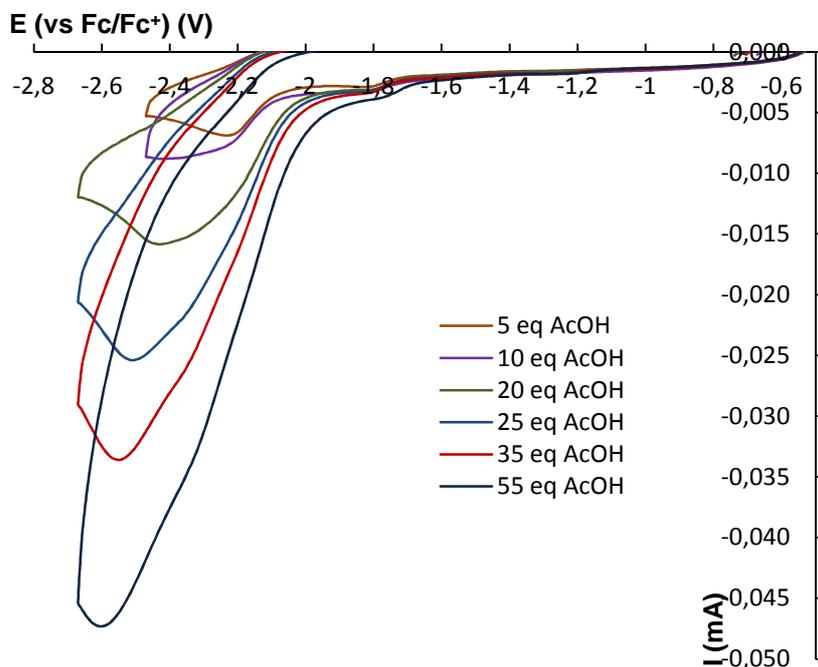


Fig 107. CV du complexe **45** avec des ajouts successifs d'AcOH. 1,1 mg de catalyseur, $c = 0,25$ mM, $c_{\text{acide}}(\text{sol m\grave{e}re}) = 0,36$ M

Enfin, contrairement au complexe trinocléaire de nickel **43** comportant un ligand de type « wallaby à queue pyridine », celui-ci est suffisamment stable avec l'acide fort HBF₄ pour développer une activité catalytique intéressante. La surtension est de 690 mV, très proche de celle trouvée en présence d'acide acétique (680 mV). Mais le catalyseur conserve une activité très intéressante avec un TOF estimé à 1570 s⁻¹, près de 10 fois supérieur à celui trouvé en présence d'acide acétique et plus de deux fois supérieur à celui trouvé en présence de chlorhydrate de triéthylamine.

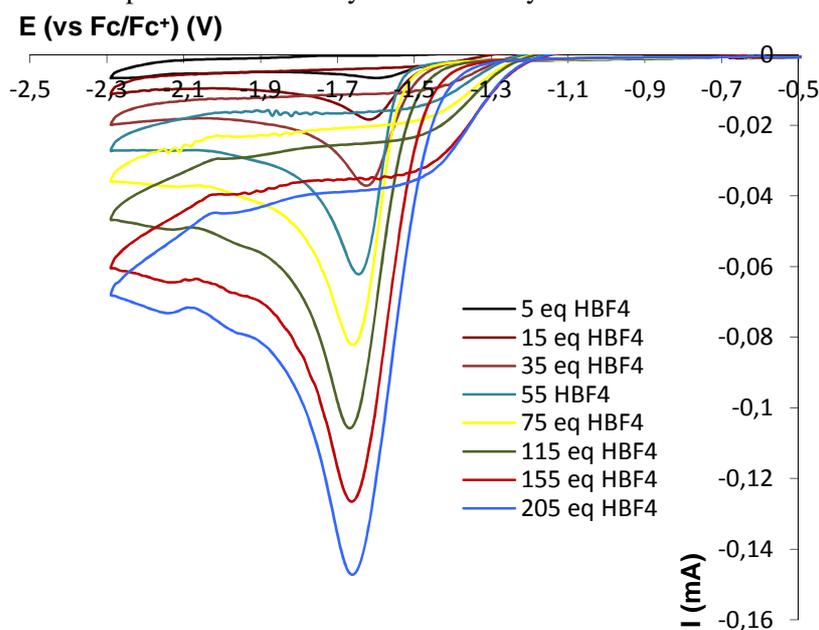


Fig 108. CV du complexe **45** avec des ajouts successifs d'HBF₄.Et₂O. 1.1 mg de catalyseur, $c = 0.25$ mM, $c_{\text{acide}}(\text{sol m\grave{e}re}) = 0.36$ M

d) *Le complexe supposé nickel « wallaby à queue carbone » 47*

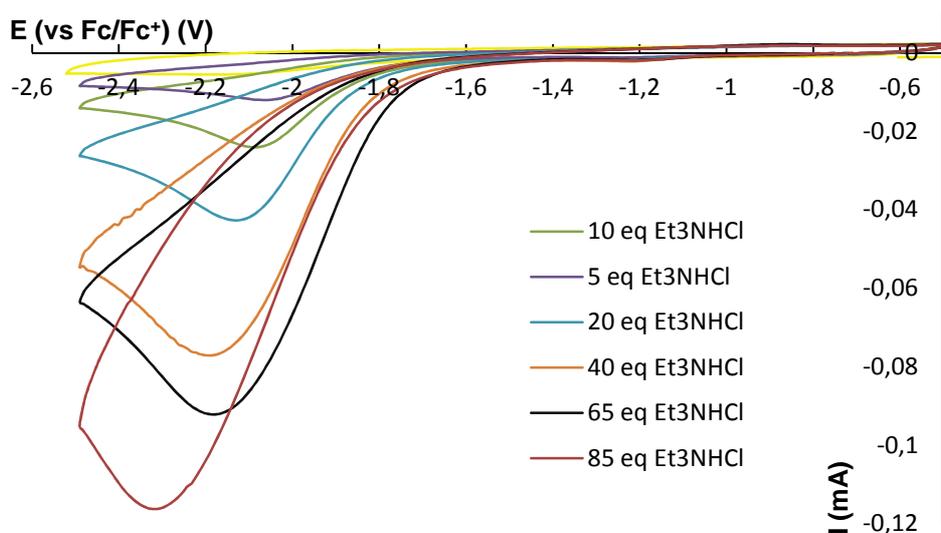


Fig 109. CV du complexe **47** avec ajouts successifs d'Et₃NHCl. 6.4 mg de catalyseur, c_{acide} (sol mère) = 0.137 M

Ce complexe n'a pas été caractérisé, et il est alors difficile de savoir s'il s'agit d'un complexe mononucléaire, trinucéaire comme les deux précédents ou autres.

Malgré tout, le composé isolé (ou le mélange de composés) montre une activité catalytique de réduction des protons, observée par développement catalytique d'une vague après ajout d'Et₃NHCl, au départ à un potentiel d'environ -2 V et qui dérive jusqu'à un potentiel d'environ -2.3 V après ajout de 85 équivalents d'acide.

La surtension ainsi mesurée est d'environ 770 mV et Le TOF minimal calculé d'environ 200 s⁻¹.

e) *Le complexe supposé mononucléaire de nickel « xénope »*

Le CV du complexe « xénope » de nickel ne présente aucune vague, tant en réduction qu'en oxydation. Par contre, on peut noter l'apparition d'une vague d'oxydation à environ 0.18 V après ajout d'acide Et₃NHCl, alors qu'en réduction une très faible vague, ne pouvant pas être considérée comme catalytique, se développe à un potentiel d'environ -2,3 V vs Fc/Fc⁺ et se confond avec le front de solvant dès l'ajout de 2 équivalents d'acide.

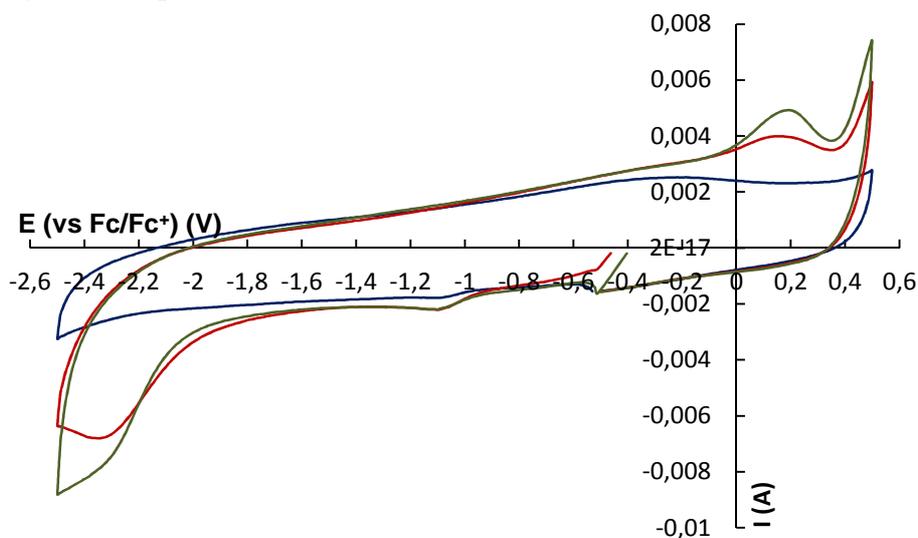


Fig 110. CV complet en réduction du complexe de nickel « xénope ». 2.4 mg de complexe, 2 ml de DMF + sel de fond. Tracé bleu (sans acide), tracé rouge (1 eq d'Et₃NHCl), tracé vert (2 eq d'Et₃NHCl).

Les autres complexes de nickel synthétisés à partir des ligands de type « wallaby » ont été testés en électrochimie, même non caractérisés. Une activité catalytique existe mais pas significative (TOF et surtension) pour poursuivre plus loin les tests.

2) Tests catalytiques des complexes de Ru(II)

a) Le complexe dinucléaire de ruthénium 53

Par ajouts d'acide Et_3NHCl sur une solution de complexe diruthénium 53 comportant un ligand « wallaby à queue pyridine », une vague catalytique se développe à partir d'un potentiel d'environ -1.73 V vs Fc/Fc^+ . La dérive du potentiel E_{her} est très importante puisque qu'à saturation (après ajout d'environ 80 équivalents d'acide) le potentiel E_{her} a dérivé de plus de 500 mV, étant d'environ -2.32 V vs Fc/Fc^+ .

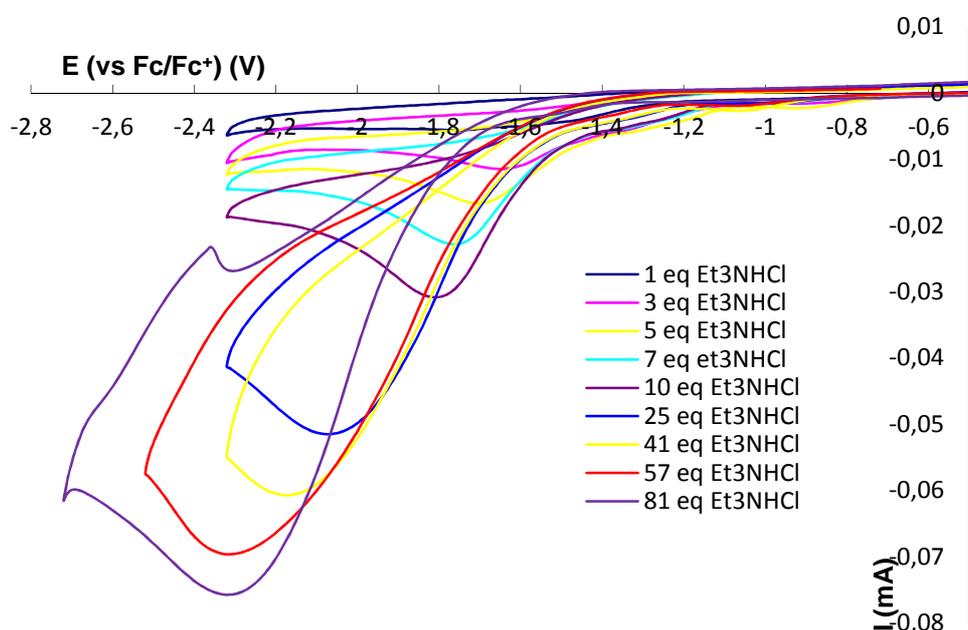


Fig 111. CV du complexe 53 avec des ajouts successifs d' Et_3NHCl . 2.3 mg de catalyseur, $c = 1.72 \text{ mM}$, c_{acide} (sol mère) = 0.15 M

A 10 équivalents d'acide, le potentiel de la vague de réduction des protons est de -1.81 V vs Fc/Fc^+ ($E_{1/2} \approx -1.61 \text{ V vs Fc}/\text{Fc}^+$). Ainsi, la surtension calculée correspondante est excellente puisqu'elle est d'environ 450 mV, bien que ceci soit peu exploitable en raison de la grande dérive du potentiel E_{her} , associé à une grande augmentation de la surtension.

Le TOF trouvé à saturation du facteur i_c/i_p en fonction de la concentration en acide est d'environ 180 s^{-1} .

La mauvaise activité catalytique de ce composé ne nous a pas encouragés à poursuivre les tests catalytiques avec d'autres acides.

b) Le complexe dinucléaire de ruthénium 54

Le comportement du complexe dinucléaire de ruthénium 54 avec un ligand « wallaby à queue thiolate » est très intéressant puisqu'une vague catalytique se développe à partir du premier équivalent d'acide à un potentiel de -1.98 V vs Fc/Fc^+ , certe plus élevé que le précédent, mais qui dérive très peu au fur et à mesure des ajouts d'acide.

A 70 équivalents d'acide, là où la droite i_c/i_p en fonction de la concentration en acide atteint un plateau, le potentiel E_{her} est d'environ -2.1 vs Fc/Fc^+ , signe de la stabilité de l'activité catalytique ce complexe même à forte concentration en acide.

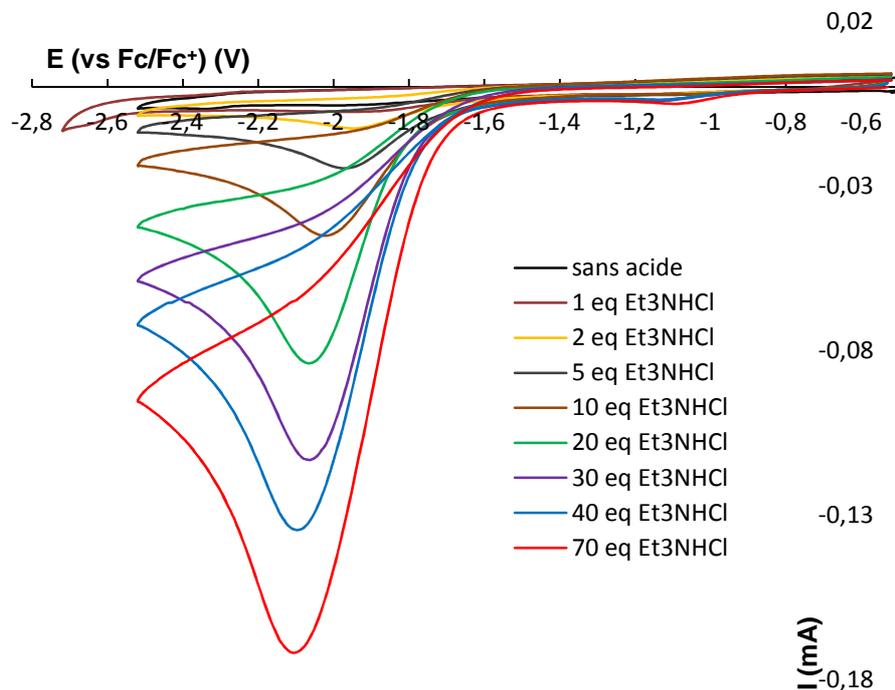


Fig 112. CV du complexe 54 avec des ajouts successifs d' Et_3NHCl . 1.4 mg de catalyseur, $c = 1 \text{ mM}$, c_{acide} (sol mère) = 0.15 M

A 10 équivalents d'acide, la surtension calculée est d'environ 680 mV, moins bonne que celle trouvée pour le complexe di-ruthénium précédent et pour les deux complexes trinocléaires de nickel. Le TOF trouvé est lui bien plus intéressant, puisqu'au plateau de la droite $i_c/i_p = f([acide])$ il est calculé à environ 890 s^{-1} (674 s^{-1} pour le complexe 45 et 300 s^{-1} pour le complexe 43 avec cet acide).

On peut constater que les deux complexes dinucléaires de ruthénium se comportent de façon différente lors de l'activité catalytique de réduction des protons ; le premier, avec un ligand « wallaby à queue pyridine » et un seul ligand arène a une surtension faible, associé à une grande dérive qui laisse envisager une mauvaise stabilité du catalyseur et de son activité catalytique et un TOF faible. En comparaison, le second complexe dinucléaire de ruthénium avec un ligand « wallaby à queue thiolate » a une surtension plus élevée, mais est par contre très stable au fur et à mesure de l'augmentation de la concentration du milieu en acide. Ceci peut s'expliquer en partie par la présence d'un ligand arène de plus, qui apporte un encombrement stérique bien plus important. Les raisons d'un TOF bien supérieur (près de 5 fois) peuvent être expliquées de la même façon.

Le fait de la meilleure surtension chez le premier complexe pourrait provenir d'une meilleure densité électronique sur les centres métalliques, mais ceci reste à confirmer car le changement simultané de deux ligands entre les deux complexes rend le raisonnement compliqué.

3) Tests catalytiques des complexes de Fe(II)

a) Le complexe supposé mononucléaire de fer 59

L'activité catalytique de ce complexe supposé mononucléaire de fer avec un ligand « wallaby à queue pyridine » est quasiment nulle puisqu'une vague se développe après ajout d'acide Et_3NHCl mais à un potentiel très élevé, environ -2.3 V vs Fc/Fc^+ à 3 équivalents d'acide. A cette concentration là en acide,

la surtension est déjà très élevée puisqu'elle est d'environ 950 mV. A partir de 5 équivalents d'acide, la vague de réduction catalytique de réduction des protons devient indissociable du front de solvant.

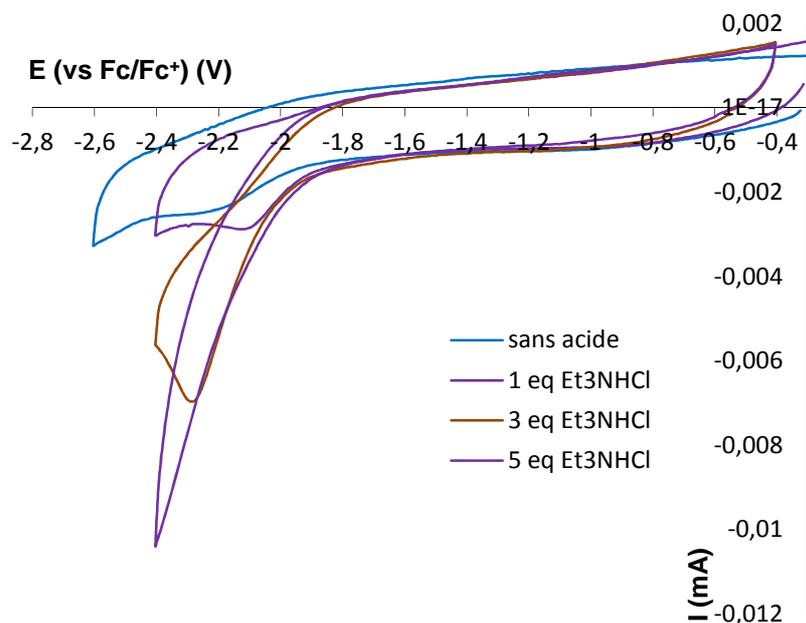


Fig 113. CV du complexe 59 avec des ajouts successifs d' Et_3NHCl . 2.4 mg de catalyseur, $c = 0.58 \text{ mM}$, c_{acide} (sol mère) = 0.125 M

Le changement pour un acide plus fort, le TFA, n'a pas permis d'observer une meilleure activité catalytique.

b) Le complexe supposé binucléaire [NiFe] 60

Pour le complexe supposé et non caractérisé binucléaire [NiFe] 60, la surtension observée en présence d'acide Et_3NHCl (à 10 équivalents) pour la réduction des protons est bien meilleure que pour le complexe précédent puisqu'elle est d'environ 600 mV (gain d'environ 350 mV après introduction du nickel).

Par contre, le courant observé après ajout de 30 équivalents de nickel, là où la vague catalytique se confond avec le front de solvant, activité alors considérée comme nulle, est plus faible, étant de seulement 53 mA. Le TOF correspondant est alors très bas lui aussi, estimé à 55 s^{-1} .

Par ailleurs, la dérive de cette vague catalytique est très importante, puisqu'entre le premier équivalent d'acide ajouté et le dernier, le potentiel E_{ner} s'est déplacé de plus de 300 mV vers les potentiels négatifs.

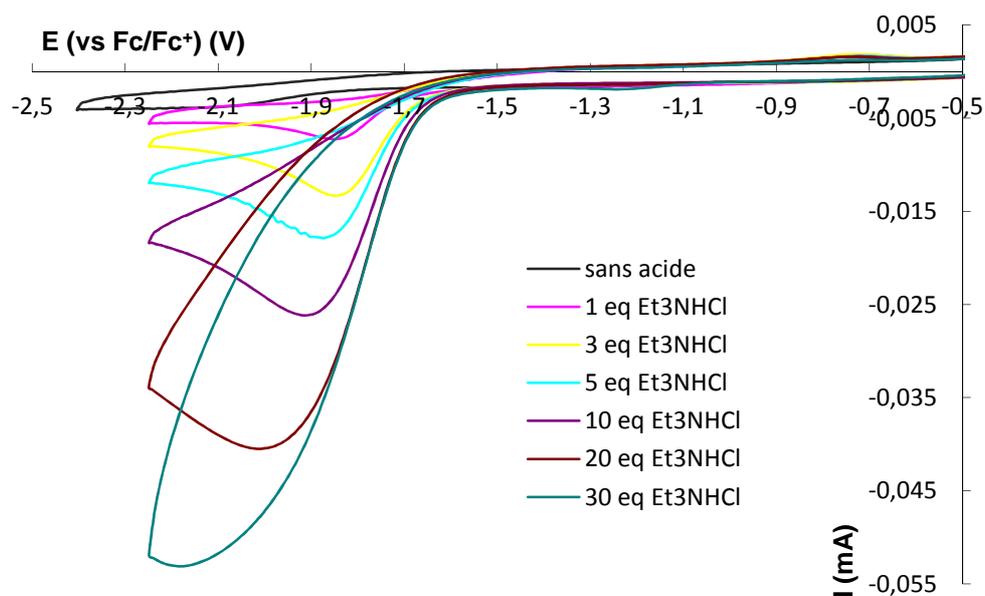


Fig 114. CV du complexe **60** avec des ajouts successifs d'Et₃NHCl. 3.4 mg de catalyseur, c = 0.74 mM, c_{acide} (sol mère) = 0.125 M

Tous les autres complexes supposés mononucléaires de fer et binucléaires Ni-Fe (synthétisés à partir des ligands « wallaby à queue thiol » et « wallaby à queue carbène ») ont été testés en catalyse, même non caractérisés. Il en ressort qu'un seul complexe semble avoir une activité; il s'agit du complexe [NiFe] avec un ligand « wallaby à queue carbène ».

Cependant, les propriétés catalytiques restent faibles puisque l'évolution d'hydrogène se fait avec une surtension, calculée à 10 équivalents d'acide Et₃NHCl, d'environ 870 mV. La dérive de cette vague catalytique est très importante, de près de 500 mV, entre le début d'ajout d'acide et la fin (en large excès d'acide avec ajout de plus de 100 équivalents).

A saturation en acide et lorsque la droite reportant le rapport i_c/i_p en fonction de la concentration en acide a atteint un plateau, le TOF calculé est élevé puisqu'il est supérieur à 900 s⁻¹, très proche de celui obtenu pour le catalyseur diruthénium **54**.

Le complexe précurseur, monométallique de fer, n'étant pas actif, et le contrôle du précurseur de Ni(ACN)₆(BF₄)₂ ayant montré qu'il n'a pas une activité aussi importante que ce composé Ni-Fe, l'activité semble réellement due au complexe synthétisé, qui n'a malheureusement pas pu être caractérisé à ce jour.

En conclusion, ces expériences de voltammétrie cyclique ont permis de trouver trois catalyseurs particulièrement efficaces :

- Le complexe trinucléaire de nickel **45** est celui qui a la surtension la plus faible (510 mV) et un TOF intermédiaire (674 s⁻¹)
- Le complexe trinucléaire de nickel **43** est aussi très intéressant, puisque la surtension est très bonne (590 mV), bien que son TOF soit le plus faible des trois (300 s⁻¹). En outre, la dérive des potentiels E_{her} laisse supposer une faible stabilité de ce complexe, qui semble en partie due à la présence de la pyridine en queue du « wallaby » plutôt que d'un ligand thiolate.
- Le complexe dinucléaire de ruthénium **54** ne montre lui quasiment aucune dérive du potentiel E_{her}, signe d'une grande stabilité, ainsi qu'une surtension assez bonne (680 mV), bien que la plus faible des trois, et un TOF de 890 s⁻¹, le plus élevé des trois.

Sur la base de cette sélection, ces trois complexes ont été retenus et leurs activités catalytiques ont été testées par électrolyse, qui permet d'avoir accès au TON (et par suite au TOF) du catalyseur en production d'hydrogène, grâce au couplage à une GC qui permet aussi d'estimer le rendement faradique.

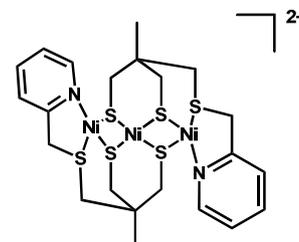
II. Par électrolyse couplée à une GC

Pour les expériences d'électrolyse, une électrode de platine recouverte par une nappe de mercure, dont la surface n'a pas été déterminée mais gardée constante au cours des expériences afin de pouvoir comparer les résultats entre eux, a été utilisée comme électrode de travail.

Une électrode en carbone a servi de contre-électrode tandis que l'électrode de référence a été une électrode Ag/AgCl.

L'hydrogène a été détecté par fraction de deux minutes.

1) Le complexe trinuécléaire de nickel 43



L'électrolyse de ce composé a été effectuée à un potentiel de -1.6 V vs Ag/AgCl (KCl 3.5 M) en présence de 200 équivalents d'acide Et_3NHCl , dans 10 ml d'une solution à 1 mM et avec 0.1 M de tétrafluoroborate de tétrabutylammonium NBu_4BF_4 dans du DMF.

Après 4 h. d'électrolyse, la densité de charge totale dQ a été, après soustraction du blanc, d'environ 17.6 C.

Une analyse par GC a permis de montrer que le seul gaz produit a été l'hydrogène, dont la quantification a permis d'avoir accès à des rendements en terme de production d'hydrogène, de TON et de rendement faradique.

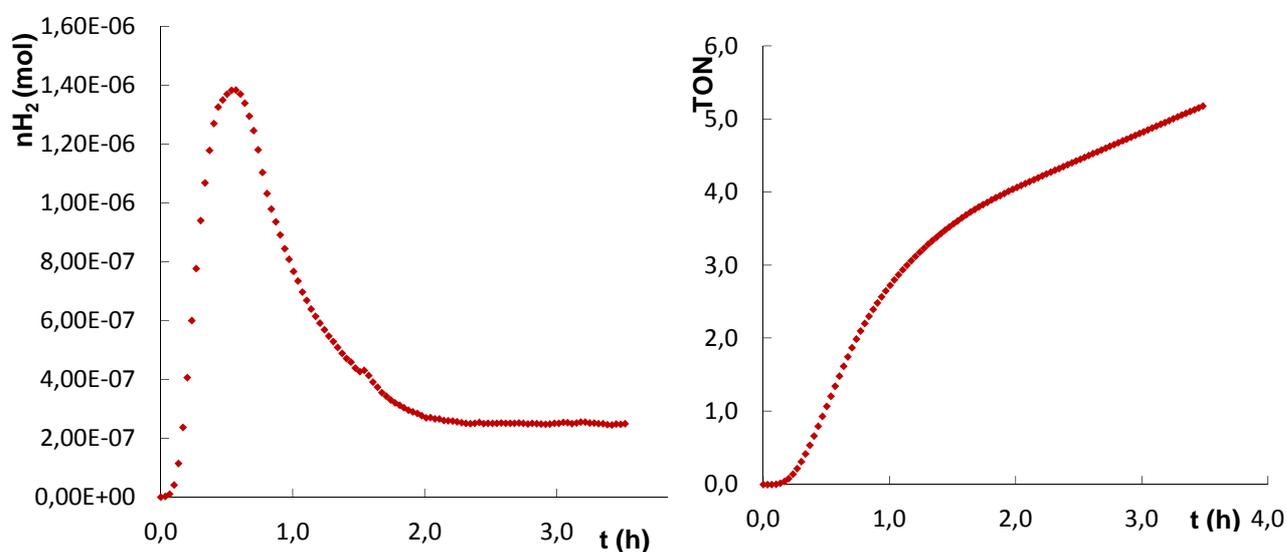
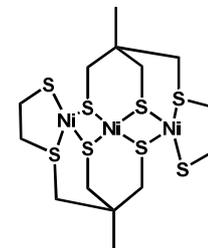


Fig 115. Production instantanée d'hydrogène par électrolyse du complexe 43 à -1.6 V en présence d' Et_3NHCl (gauche) et TON en fonction du temps (droite)

Le maximum de production d'hydrogène est atteint après environ 30 minutes. Par la suite, cette production décline et devient constante après 2 heures d'électrolyse, pour atteindre un régime de production d'environ $2.5 \cdot 10^{-7}$ mole d'hydrogène toutes les deux minutes. La production totale d'hydrogène a été d'environ $5 \cdot 10^{-5}$ mol, ce qui représente un volume d'un peu plus de 1.2 ml. Ainsi, le TON de ce complexe lors de cette catalyse a pu être reporté en fonction du temps et a été estimé à environ 5.2 à la fin de l'électrolyse ; le TOF ainsi obtenu est d'environ 1.3 h^{-1} .

Quant au rendement faradique, il est d'environ 45 %.

2) Le complexe trinuéclaire de nickel 45



Une heure d'électrolyse d'une solution à 1 mM de ce composé donne une densité de charge totale d'environ 4.87 C. Après détection de l'hydrogène par GC, le TON estimé pour la durée de l'expérience est d'environ 0.77. Cette production d'hydrogène se stabilise après environ 30 min d'expérience, sans connaître de baisse comme pour le complexe précédent, signe de sa stabilité élevée. Cependant, beaucoup d'électrons ne sont pas directement utilisés pour la réduction des protons en hydrogène, ce qui fait que le rendement faradique est modeste, aux alentours de 30 %.

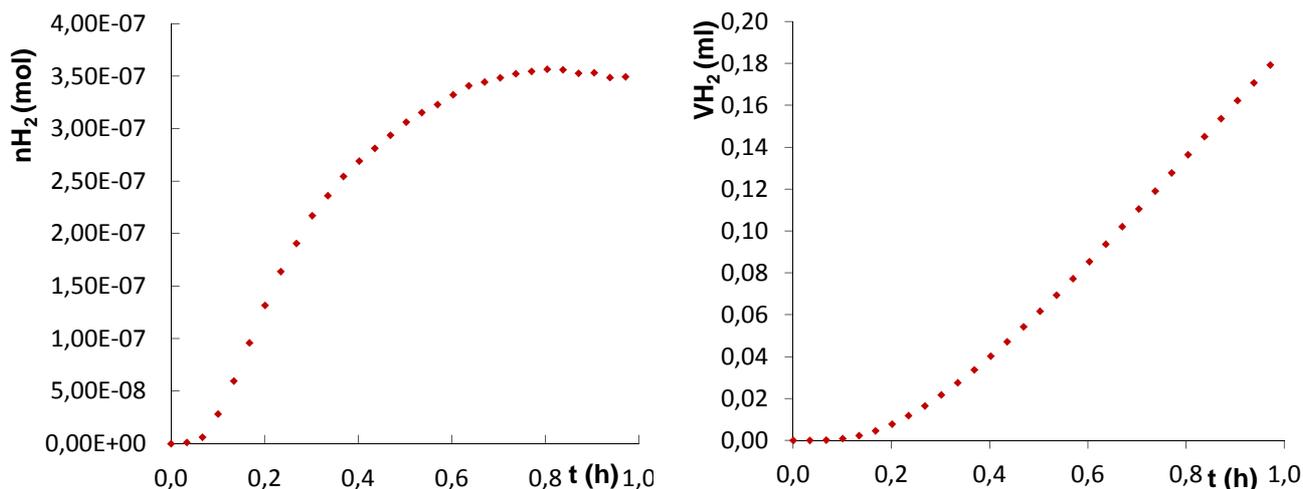


Fig 116. Production instantanée d'hydrogène en mmol par électrolyse du complexe 45 à -1.6 V en présence d'Et₃NHCl (gauche) et production totale en ml (droite)

Les mêmes expériences ont été faites sur une solution à 1 mM de ce composé sur environ 15 heures.

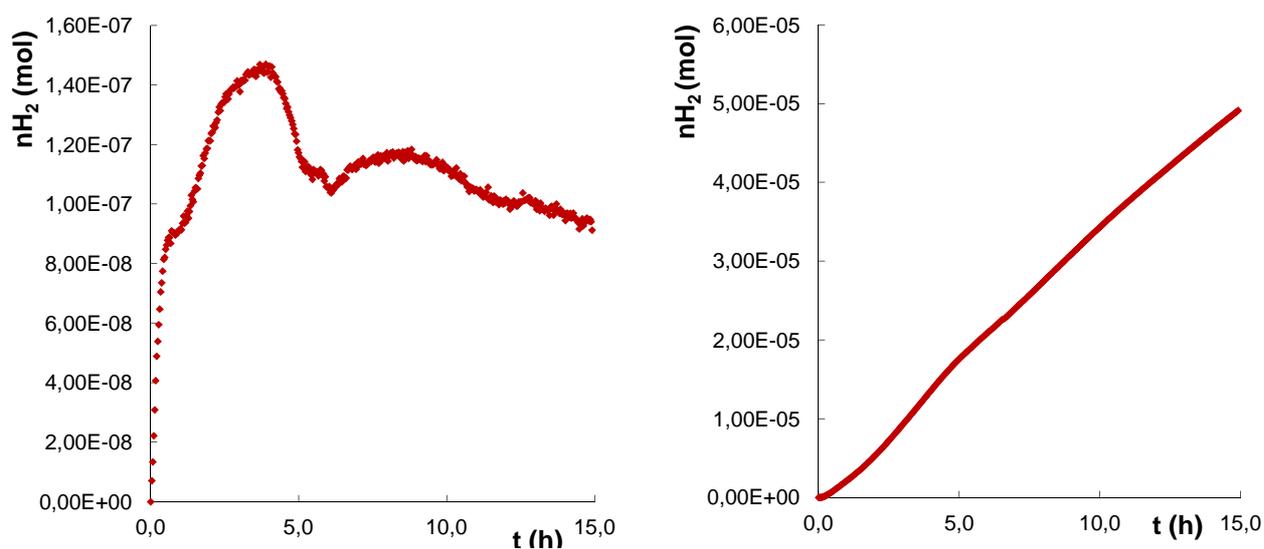


Fig 117. Production instantanée d'hydrogène en mmol par électrolyse du complexe 45 à -1.6 V en présence d'Et₃NHCl (gauche) et cumulée (droite)

Si la production d'hydrogène semble varier au fur et à mesure du temps, ces variations sont en fait très faibles, si bien que la production d'hydrogène sur les 15 heures est très stable (cf. production cumulée graphique de droite), au bout d'environ 40 minutes.

Même après 15 heures, le catalyseur reste actif et ne semble très stable et ne perd quasiment aucune activité.

Le TON a été estimé à environ 5 et le volume d'hydrogène total produit est d'environ 1.2 ml.

3) Le complexe dinucléaire de ruthénium 54

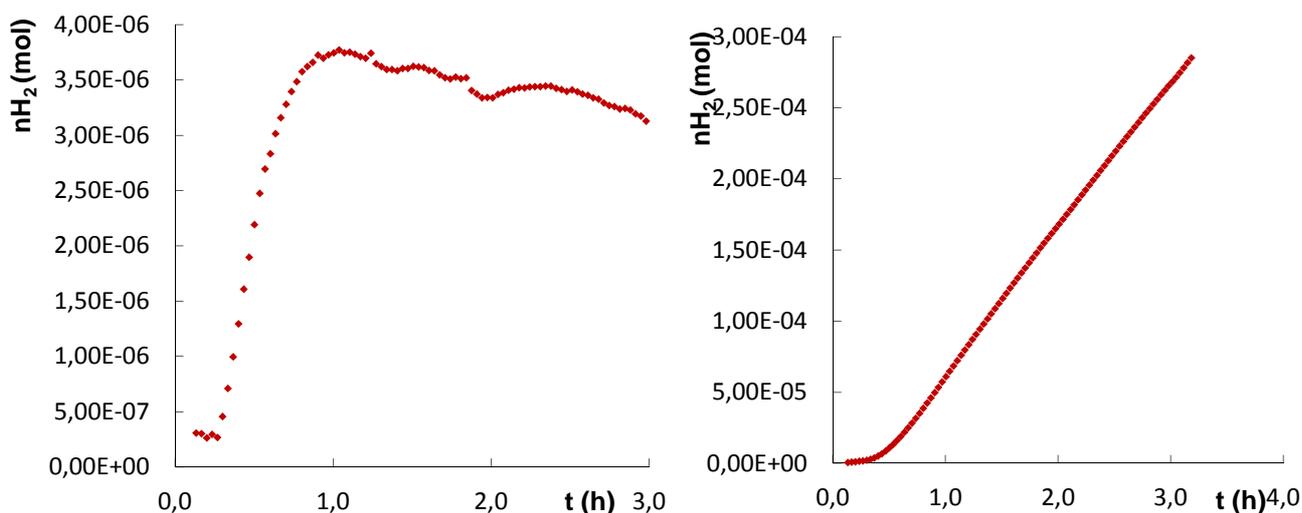
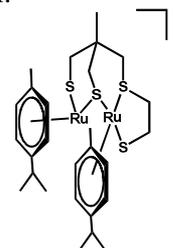


Fig 118. Production instantanée d'hydrogène en mmol par électrolyse du complexe 54 ($c = 0,43$ mM) à -1.6 V en présence d' Et_3NHCl (gauche) et cumulée (droite)

L'électrolyse d'une solution dans du DMF de ce complexe 54 en présence d'un excès d' Et_3NHCl (environ 200 équivalents) pendant 3.5 h. montre une augmentation rapide de la production d'hydrogène sur la première heure, qui est stationnaire par la suite avec une production d'environ $3.5 \mu\text{mol}$ d' H_2 toutes les deux minutes.

Sur la durée de l'expérience, cela représente une densité de courant totale d'environ 61 C, soit une quantité totale d'hydrogène produite de plus de 0.2 mmol (soit environ 7 ml).

Ce catalyseur effectue donc environ 66 TON, avec un excellent rendement faradique, quasiment quantitatif (92 %).

Même après 3.5 h. d'électrolyse, le catalyseur a l'air toujours actif et particulièrement stable, ce qui nous a poussé à effectuer la même expérience d'électrolyse sur une durée plus longue, environ 15 h. La solution utilisée en catalyseur est plus concentrée, de près d'un facteur 2, à 0.72 mM.

De manière surprenante, et même si le catalyseur ne subit pas de perte d'activité sur les 15 heures, la production d'hydrogène, bien que constante, est plus faible ($0.5 \mu\text{mol}$ toutes les deux minutes) que lors de l'expérience précédente.

En effet, il effectue 31 TON, produit près de 53 C, le rendement faradique étant plus modeste (80 %).

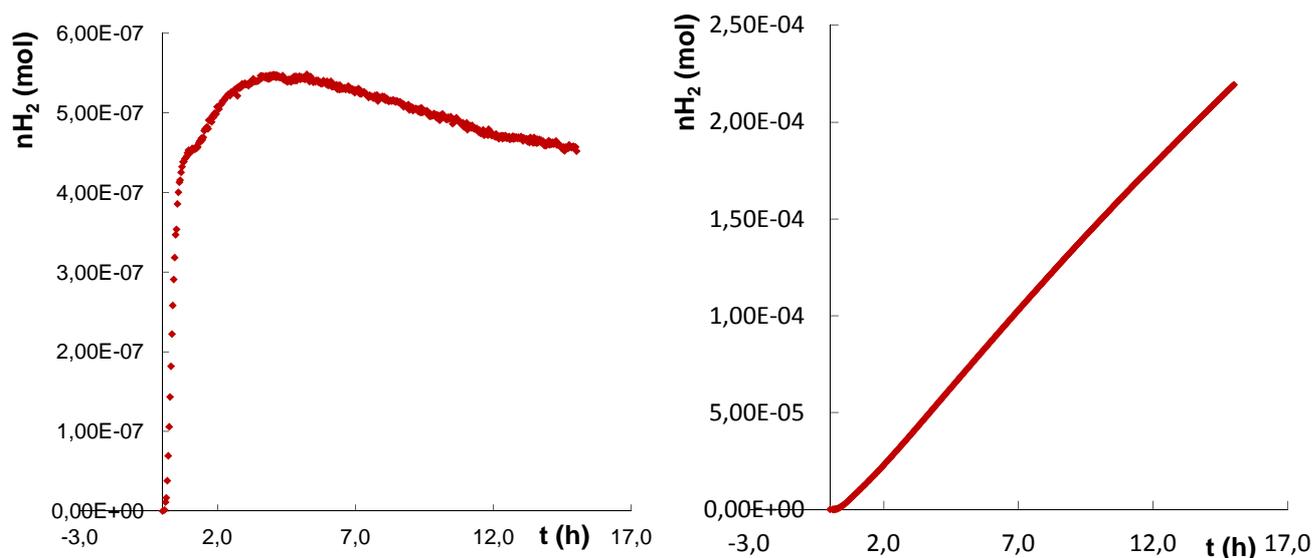


Fig 119. Production instantanée d'hydrogène en mmol par électrolyse du complexe 54 ($c = 0.72 \text{ mM}$) à -1.6 V en présence d' Et_3NHCl (gauche) et cumulée (droite)

Cette perte d'activité lors de la seconde expérience reste à expliquer. Elle pourrait venir du fait que la solution utilisée soit plus concentrée, ce qui pourrait limiter les phénomènes de diffusion, l'approche de l'espèce active à l'électrode pouvant être en partie empêchée.

Ceci pourrait venir aussi plus simplement d'une dégradation du catalyseur au cours du temps, l'échantillon utilisé ayant été préparé fraîchement pour la première expérience et conservé pendant plusieurs semaines à température ambiante pour la seconde.

Ces résultats d'électrolyse couplée à une GC confirment les performances entrevues en cyclovoltammétrie pour les catalyseurs.

Le complexe trinuécléaire de nickel « wallaby à queue pyridine » 43 est, par électrolyse au même potentiel, plus performant sur une courte durée que son homologue « wallaby à queue thiolate » 45, mais il est aussi moins stable et commence à se dégrader et perdre son activité au bout de quelques heures d'électrolyse. A l'inverse, le complexe trinuécléaire de nickel « wallaby à queue thiolate » 45 garde son activité pendant 15 heures d'électrolyse.

Le complexe diruthénium « wallaby à queue thiolate » 54 est de loin celui qui a la meilleure activité catalytique, puisque le nombre de TON qu'il effectue, environ 66 sur 3 heures d'expérience, le place parmi les meilleurs modèles fonctionnels d'hydrogénases. Par exemple, là où certains complexes mononucléaires de nickel ont un TOF très élevé (supérieurs à $100\,000 \text{ s}^{-1}$),¹⁹ ils n'effectuent que quelques TON en électrolyse.

Cependant, sa surtension de 680 mV est encore assez éloignée des catalyseurs les plus efficaces qui ont en général des surtensions comprises entre 100 et 400 mV.

Il se montre très stable et ne subit aucune dégradation même après 15 heures d'expérience.

Cette approche de tests préliminaires en cyclovoltammétrie, qui permet de ne retenir que les complexes suffisamment actifs, avec une surtension faible (permettant de travailler en électrolyse dans le domaine où l'acide utilisé n'est pas actif en production d'hydrogène) et un TOF assez grand pour envisager une activité catalytique importante (supérieur à quelques centaines de s^{-1}) apparaît intéressante dans l'approche rationnelle de la conception de complexes fonctionnels d'hydrogénases [NiFe].

Par la suite, le gain en surtension et en TON peuvent être envisagés de plusieurs manières :

- Complexation du ligand « wallaby à queue thiolate » **18** sur d'autres précurseurs de ruthénium : $\text{RuCp}(\text{ACN})_3\text{PF}_6$, $\text{RuCp}^*(\text{ACN})_3\text{PF}_6$ etc...
- Greffage des complexes sur des surfaces (électrodes, nanotubes de carbones...) qui pourrait améliorer la surtension et le rendement du complexe, sur le modèle de ce qu'a fait le Dr. V. Artero avec des complexes mononucléaires de nickel.¹⁵⁴
- Concevoir d'autres ligands polythiolates de nickel influençant la géométrie tétraédriques des complexes de nickel, qui n'a toujours pas pu être respectée, et enrichissant de manière différente les centres métalliques. Les autres ligands déjà synthétisés, notamment le ligand « wallaby à queue diphenylphosphine » **28**, pourraient être utilisés comme ligand, selon des voies de synthèse optimisées grâce à ces travaux de thèse.

Concernant le greffage des complexes sur des surfaces, nous avons envisagé une légère modification du ligand de type « wallaby » qui comporterait un cinquième groupement servant de point d'ancrage à une surface.

Par exemple, en partant d'un tétraol, nous avons réussi à tosyler trois des quatre fonctions alcools, une restant libre,²¹⁷ tandis que les fonctions tosyls ont été substituées avec succès par des thiocyanates. La fonction alcool libre réagit sur du chloro-pyrène (le pyrène pouvant être le « point de fixation ») pour conduire au composé recherché avec trois fonctions thiocyanates et une fonction pyrène.

En conservant le motif pyrène, la molécule tri-thiocyanate pourrait être convertie en thiols et par suite en « wallaby à queue » selon la même voie de synthèse que décrite au cours de cette thèse.

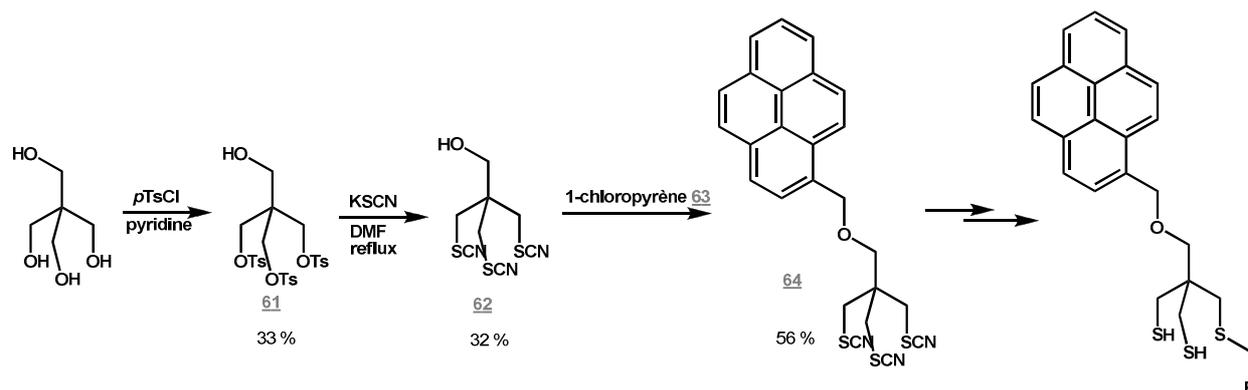


Fig 120. Voie de synthèse possible d'un ligand « wallaby à queue » comportant un groupement pyrène

Le groupement pyrène pourrait aussi être remplacé par d'autres motifs, en modifiant simplement le composé intervenant dans l'étape de substitution nucléophile avec le composé tri-thiocyanate avec une fonction alcool libre.

²¹⁷ P. Pornsuriyasak , S. C. Ranade , A. Li , M. C. Parlato , C. R. Sims , O. V. Shulga , K. J. Stine, A. V. Demchenko , *Chem. Comm.*, **2009**, 1834-1836

Partie 5 : Calculs DFT sur le complexe [Ni₃S₄]²⁻

I. Principe

Afin d'obtenir des informations supplémentaires sur le mécanisme électrochimique de réduction des protons en hydrogène, des calculs de la Théorie de la Fonctionnelle de Densité DFT (« Density Functional theory ») ont été menés.

Dans sa formulation originale, la DFT donne accès aux propriétés de l'état fondamental d'un système en utilisant la densité électronique, qui y joue un rôle clé.

Pour calculer la densité électronique d'un système, il convient de calculer la densité de probabilité électronique $n(\vec{r})$ qui représente la probabilité de trouver un électron dans un élément de volume parmi tous les électrons du système : $n(\vec{r}) = n(\vec{r})d\vec{r}$

Cette densité de probabilité électronique est définie comme une équation complexe : il s'agit de l'intégrale de toutes les coordonnées de spin de tous les électrons du système, et de l'intégrale globale de tous les éléments de volume (sauf un, celui où se trouve l'électron).

Plusieurs modèles ont été développés afin d'approximer la distribution électronique autour d'un atome, dont celui de Thomas-Fermi élaboré en 1927, qui représente la première théorie fonctionnelle de densité.

L'énergie de l'atome est obtenue à partir d'une équation qui inclue l'énergie cinétique du système (calculée en modélisant l'état fondamental comme un gaz uniforme d'électrons) et l'expression classique du potentiel des interactions noyaux-noyaux et électrons-électrons.

Mais cette approche est limitée car elle ne tient pas compte, entre autres, de l'interaction entre atomes et de l'énergie résultante ni de l'interaction d'échange qui accroît ou diminue l'énergie du système lorsque les fonctions d'onde des électrons se superposent.

Une approche développée par Hohenberg et Kohn repose sur deux théorèmes qui donnent accès à des équations qui, pour un potentiel donné, permettent de donner une meilleure approximation de l'énergie de l'état fondamental.

Un des problèmes les plus importants qui se pose est alors l'expression de l'énergie cinétique car il n'est pas possible, pour un système de N électrons en interaction, de trouver une expression analytique à la fonctionnelle de l'énergie cinétique.

L'énergie cinétique d'un gaz d'électrons en interaction étant inconnue, Kohn et Sham ont proposé en 1965 un *ansatz*²¹⁸ qui consiste à remplacer le système d'électrons en interaction en un problème d'électrons indépendants évoluant dans un potentiel externe.

Il conduit à un ensemble d'équations de Schrödinger monoélectroniques connues sous le nom d'équations de Kohn-Sham.

Cependant, le potentiel d'échange-corrélation intervenant dans la résolution de ces équations (contenant également la correction à l'énergie cinétique) reste inconnu. Pour l'approximer, deux méthodes existent :

- l'approximation de la densité locale LDA (Local Density Approximation) qui est fondée sur le modèle du gaz uniforme d'électron, schématisé comme un système infini composé d'une

²¹⁸ W. Kohn, L.J. Sham, *Phys. Rev.*, **1965**, *140*, A1133-A1138

densité constante d'électrons plongés dans un milieu isotrope de charge positive, assurant l'électroneutralité du système. L'hypothèse de la séparabilité échange/corrélation est faite et donne accès à une expression simplifiée de l'énergie cinétique.

Elle constitue l'approche la plus simple pour exprimer l'énergie d'échange-corrélation

- l'approximation du gradient généralisé GGA (Generalized Gradient Approximation) ainsi que les méthodes dérivées, qui se fondent sur une approche non locale. Elles résolvent en partie le fait que les systèmes atomiques ou moléculaires sont le plus souvent très différents d'un gaz d'électrons homogène. Ils sont inhomogènes c'est-à-dire que la densité électronique possède une variation spatiale.

Ces méthodes ont été développées de manière à prendre en compte cette variation de la densité en exprimant les énergies d'échange et de corrélation en fonction de la densité mais également de son gradient (dérivée première de la densité).

Lors de ces calculs DFT réalisés par M. Field et A. Roy à l'IBS (Grenoble), deux bases ont été utilisées :

- Une base non hybride BP86 utilisant la méthode LDA.
- Une base hybride B3LYP utilisant une méthode hybride de la méthode GGA car elle fait aussi intervenir dans les équations le laplacien (dérivée seconde) de la densité.

Ils sont basés sur les résultats de la voltammétrie cyclique qui suggèrent une évolution de l'hydrogène à partir d'une espèce réduite du complexe à un électron.

La géométrie de toutes les espèces a été optimisée en utilisant un modèle de solvant implicite avec des paramètres appropriés pour le DMF.

II. Optimisation de la structure de départ du complexe

La structure du complexe $[\text{Ni}_3\text{S}_4]_{-2}$ **48**, déterminée par DRX, a été optimisée dans le DMF en utilisant les bases BP86 et B3LYP. La numérotation des atomes du complexe est donnée ci-dessous.

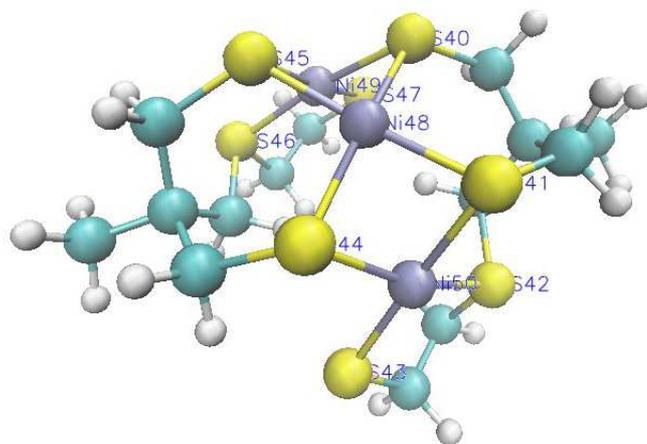


Fig 121. Numérotation des atomes du complexe **48**

La longueur des liaisons et les angles de liaisons ont été calculés avec ces deux fonctions et comparés avec ceux déterminés expérimentalement.

Tab 14. Comparaison de la structure RX et des structures optimisées par DFT avec les bases BP86 et B3LYP pour le complexe $[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$ **48** dans le DMF

Internal Coordinate	Crystal	DFT/BP86 in DMF	DFT/B3LYP in DMF
Ni49-S47	2.166	2.198	2.214
Ni49-S46	2.172	2.179	2.215
Ni48-S45	2.164	2.194	2.211
Ni48-S41	2.164	2.194	2.211
Ni49-S45	2.200	2.227	2.254
Ni50-S44	2.193	2.220	2.252
Ni50-S41	2.200	2.227	2.253
Ni49-S40	2.193	2.220	2.252
Ni48-S40	2.192	2.221	2.243
Ni50-S42	2.172	2.179	2.215
Ni48-Ni49	2.757	2.767	2.814
Ni50-S43	2.167	2.198	2.214
Ni49-Ni50	4.447	4.494	4.552
Ni48-S44	2.192	2.221	2.243
Ni49-S40-Ni48	77.9	77.1	77.5
S44-Ni50-S42	165.5	165.5	165.1
S46-Ni49-S45	91.5	91.4	91.2
Ni50-S41-Ni48	78.4	77.5	78.1
S47-Ni49-S45	175.7	174.2	175.1
Ni50-S44-Ni48	33.6	32.8	33.6
S46-Ni49-S40	165.4	165.5	165.1
S43-Ni50-S44	97.1	97.3	97.8
Ni49-S45-Ni48	78.3	77.5	78.1
S42-Ni50-S41	91.5	91.4	91.2
S43-Ni50-S41	175.7	174.2	175.1
S40-Ni49-S47	97.1	97.3	97.8
Ni49-Ni48-Ni50	107.4	108.6	107.9

La base BP86 donne la meilleure corrélation pour les longueurs de liaison avec un écart maximal d'environ 0.03Å, alors qu'il peut être plus du double (environ 0.06 Å) en utilisant la base B3LYP, exception faite de la distance entre deux atomes de nickel périphériques.

Au contraire, pour le calcul des angles, la base B3LYP semble la plus adaptée, avec une déviation maximale d'environ 0.6° par rapport aux résultats expérimentaux, là où elle peut aller jusqu'à environ 1.5° avec la base BP86.

Ces structures optimisées ont été le point de départ pour l'optimisation dans le DMF du premier intermédiaire réduit à un électron du cycle catalytique et par la suite des différentes espèces intermédiaires obtenues par les protonations et réductions successives.

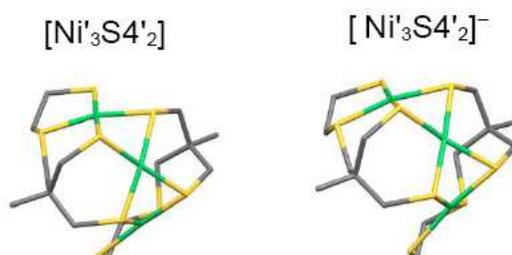
III. Espèces intermédiaires du cycle catalytique

1) Activation réductrice du catalyseur

Les géométries des complexes réduits $[\text{Ni}'_3\text{S4}'_2]^-$ sont similaires à celles des formes non réduites, bien que les distances Ni-S augmentent légèrement et les distances Ni-Ni diminuent. Les longueurs de liaisons et angles trouvées pour les différents intermédiaires et pour les deux bases sont données en annexes (calculs DFT, p177-179).

La répartition de la densité électronique montre que la charge négative supplémentaire se produit sur les atomes de soufre et que les charges sur les nickels restent quasiment les mêmes que pour les formes non réduites. Le spin supplémentaire est, d'après la base B3LYP, concentré sur le nickel central Ni48, alors qu'il y a de petites contributions des nickels périphériques d'après la base BP86.

Cette étape de réduction intervient d'après les calculs à un potentiel de -1.92 V vs Fc/Fc⁺ (base BP86) et à un potentiel de -2.05 V vs Fc/Fc⁺. Ceci est assez éloigné du potentiel de -1.6 V vs Fc/Fc⁺ déterminé expérimentalement pour ce couple $[\text{Ni}'_3\text{S4}'_2]/[\text{Ni}'_3\text{S4}'_2]^-$ mais ce n'est pas étonnant. A l'IBS (Roy, Field *et al.*, communications personnelles), il a déjà été reporté des différences plus grandes pour le calcul de potentiels rédox de complexes thiolates, aux alentours de -1.5 V vs Fc/Fc⁺, avec des variations allant jusqu'à ± 0.5 V.



2) Etapes de protonations

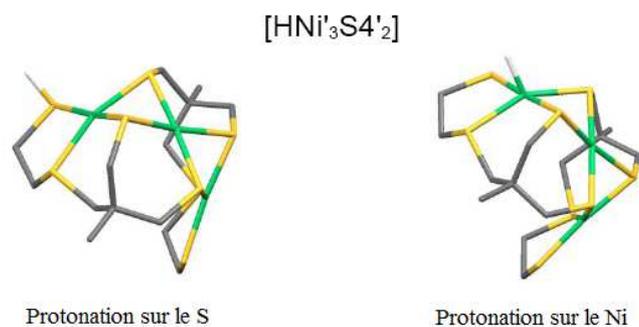
La protonation du complexe $[\text{Ni}'_3\text{S4}'_2]^-$ avec du Et_3NH^+ en $[\text{HNi}'_3\text{S4}'_2]$ peut intervenir sur différents sites de protonation, du ligand ou du métal. La protonation la plus stable est celle qui s'effectue sur un ligand thiolate terminal, devant celle des ions Ni périphériques.

Ceci est en accord avec les populations de charges atomiques trouvées pour le complexe $[\text{Ni}'_3\text{S4}'_2]^-$ pour lequel les thiolates terminaux sont les plus nucléophiles. Cette étape de protonation a été calculée comme étant isergonique ($\Delta G^0 = 0$).

La deuxième protonation la plus stable est celle intervenant sur un ion Ni périphérique, le complexe résultant étant moins stable que la forme protonée sur un thiolate terminal de respectivement 7 et 14 kcal.mol⁻¹ pour les bases BP86 et B3LYP.

Dans l'ensemble, les géométries et les charges atomiques de ces complexes sont similaires à celles des formes non protonées et il y a peu de distortion au niveau des sites de protonation.

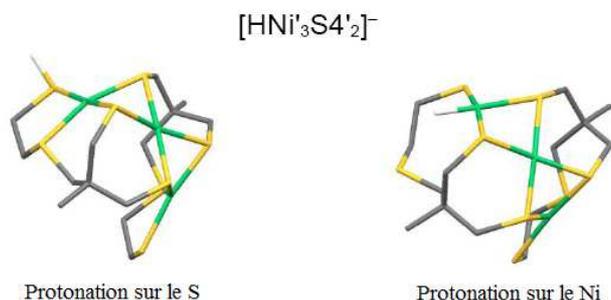
Il y a par contre un changement important dans la distribution des spins des deux complexes car la paire d'électrons non appariés se déplace du nickel central vers le nickel périphérique protoné ou celui adjacent au soufre protoné.



3) Etape d'activation réductrice

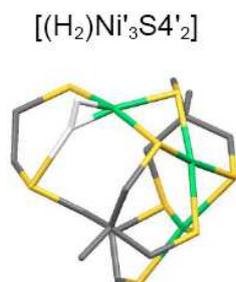
Le potentiel de réduction des deux isomères du complexe $[\text{HNi}'_3\text{S4}'_2]$ en $[\text{HNi}'_3\text{S4}'_2]^-$ se fait, d'après les calculs, à un potentiel proche de celui de la réduction à un électron du complexe $[\text{Ni}'_3\text{S4}'_2]$. La relative stabilité des deux isomères est alors inversée par rapport à l'étape de protonation précédente : la forme protonée sur le nickel est plus stable que la forme protonée sur le soufre. La différence d'énergie trouvée est de 18 kcal.mol^{-1} avec la base BP86 et de 6 kcal.mol^{-1} avec la base B3LYP.

Ce complexe, doublement réduit et protoné sur le nickel, connaît des modifications structurales importantes, en comparaison avec le complexe moins stable doublement réduit et protoné sur le soufre, qui montre des caractéristiques similaires au composé simplement réduit. Bien que le nickel conserve une géométrie plan carré, l'hydrogène a remplacé le thioéther terminal comme ligand, ce thioéther étant éjecté de la sphère de coordination. La charge atomique pour l'hydrogène est d'environ -0.20 , ce qui confirme qu'il possède un caractère d'hydrure.



4) Evolution d'hydrogène

La protonation des espèces réduites d'hydrures conduit à la formation d'un complexe de dihydrogène $[(\text{H}_2)\text{Ni}'_3\text{S4}'_2]$ favorable thermodynamiquement. La molécule d' H_2 a une longueur de liaison d'environ 0.89 \AA , donc inférieure à 1 \AA , ce qui suggère la présence d'un vrai complexe de dihydrogène. Cette molécule est coordonnée au nickel et interagit à l'atome de soufre du groupement thioéther décoordonné. Les atomes de Ni, S et les deux protons de la molécule d' H_2 sont coplanaires. Les distances Ni-H sont de 1.55 \AA et 1.62 \AA , tandis que la distance S-H la plus courte est de 2.21 \AA .



Cette structure très déformée avec une molécule d'hydrogène présente entre l'atome de nickel et de soufre en rappelle une autre qui a déjà été proposée par Hall *et al.* pour un intermédiaire impliqué dans l'évolution d'hydrogène au niveau du site actif d'hydrogénases Ni-Fe.²¹⁹ A la différence d'autres études, ce mécanisme se base sur un complexe Ni(III)-Fe(II) pour activer l'hydrogène, là où de nombreux autres mécanismes reportent un complexe Ni(II)-Fe(II). Par ailleurs, ils suggèrent le fer comme site de coordination de l'hydrogène, et non pas le nickel.

Chose très intéressante, le transfert d'hydrure se fait d'après leurs calculs préférentiellement sur la cystéine Cys492Se, de manière similaire au mécanisme suggéré ici par calcul DFT.

Enfin, la libération d'H₂ de ce complexe dihydrogène, entropiquement très favorable, se fait de manière concomitante à la coordination à nouveau du groupement thioéther terminal. Ceci conduit à la structure [Ni₃S₄'₂] du départ, terminant ainsi le cycle catalytique de réduction des protons en hydrogène.

Nous avons ainsi représenté ci-dessous ce cycle catalytique en ne conservant à chaque étape que le complexe le plus favorable.

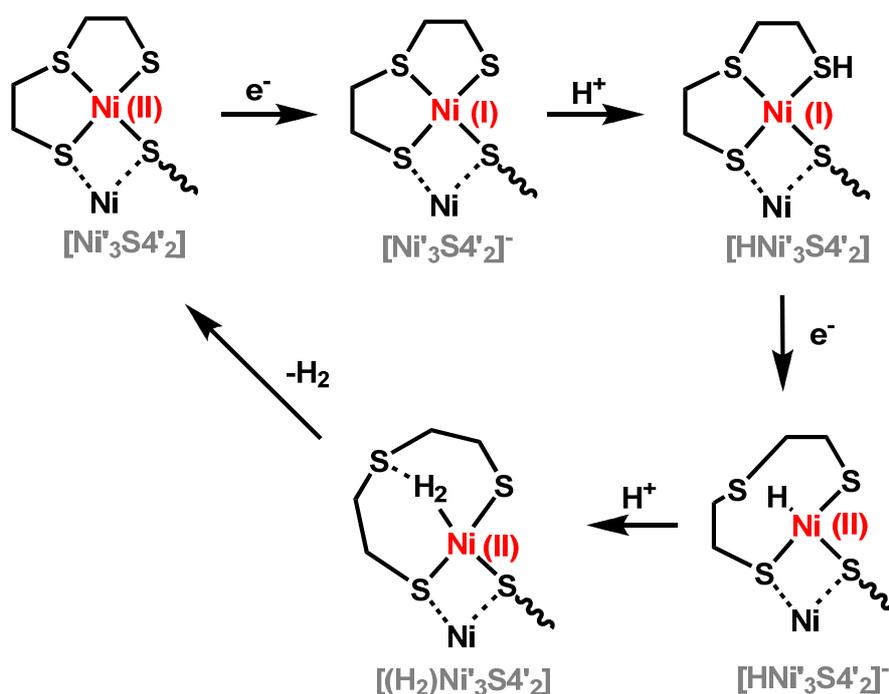


Fig 122. Cycle catalytique possible déduit des calculs de DFT pour la production d'hydrogène à partir du complexe $[\text{Ni}'_3\text{S}_4'{}_2]$

Le mécanisme de production d'hydrogène à partir du complexe trinucéaire de nickel **45** fait intervenir deux étapes de réduction sur un des nickels périphériques, ainsi que deux protonations, successivement sur le thiolate terminal et le nickel, et enfin une étape originale de décooordination du thioéther et coordination d'une molécule d'hydrogène, ensuite libérée.

En constatant le rôle joué par le thiolate terminal, il serait intéressant d'accomplir les mêmes calculs sur le complexe trinucéaire de nickel **43**, qui doit au préalable être cristallisé et sa structure résolue par DRX, où ce ligand thiolate terminal est remplacé par une pyridine. Il serait alors possible d'étudier les différences apportées au niveau du mécanisme par le changement de ce ligand, et notamment s'il reste celui participant à l'étape de protonation ou si elle intervient par exemple sur un autre thiolate.

²¹⁹ P. E. M. Siegbahn, J. W. Tye, M. B. Hall, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 4414-4435

Conclusion

Le sujet de cette thèse nous a permis de synthétiser différents nouveaux ligands polythiolates, dont trois familles originales: Gibbons, xénopes et wallabys. Ces derniers comportent, outre des fonctions thiolates, une quatrième fonction introduite par substitution d'un dérivé intermédiaire monothiolate sur un composé halogéné. Sa nature très diverse va influencer non seulement la richesse en électrons des centres métalliques, mais aussi le type de coordination, la géométrie du nickel ou encore l'encombrement stérique autour des métaux. La synthèse de « wallaby à queue » pyridine, thioéther, diphenylphosphine, thiolate ou imidazolium a ainsi été accomplie.

Des expériences préliminaires de titration UV ont permis de montrer que la formation de complexes de stoechiométrie 1/1 entre ligand polythiolate et complexe de nickel était possible, moyennant des conditions bien choisies.

Cependant, nous nous sommes vite heurtés à des problèmes d'isolation et de caractérisation des complexes de nickel obtenus à partir de ces ligands. Ceci s'explique notamment par la grande réactivité des ligands thiolate sur les métaux de transition tels que le nickel, qui conduit souvent à l'obtention de complexes oligomériques, loin des complexes mononucléaires attendus, peu solubles dans les solvants organiques usuels et donc difficiles à caractériser par des méthodes « classiques » (RMN du liquide, spectrométrie de masse). L'analyse par spectroscopie IR est elle rendue difficile par la présence de nombreuses liaisons thiolates-nickel, dont les vibrations dans la zone des 400/500 cm^{-1} sont difficiles à attribuer.

Nous nous sommes alors tournés vers des méthodes souvent destinées à la chimie du solide, RMN du solide, IR/dichroïsme circulaire, mais elles n'ont pas permis non plus de résoudre nos problèmes de caractérisation.

Le changement des sels de nickels utilisés (Ni(II)(AcAc) , Ni(II)Ac , $\text{Ni(R}_4\text{N}^+\text{OH)}\dots$) pour un sel de nickel avec des ligands peu coordinants, du $\text{Ni(ACN)}_6(\text{BF}_4)_2$, a permis de résoudre en partie ces problèmes et d'obtenir des complexes caractérisables et isolables. Néanmoins, il nous a été extrêmement difficile d'isoler des complexes monomériques, les seuls complexes caractérisables ayant été des complexes trinucéaires de nickel avec deux ligands de type « wallaby » : « wallaby à queue pyridine » et « wallaby à queue thiolate ».

Par la suite, la complexation de ces ligands sur du Ni(II) , sans isoler les espèces intermédiaires, et puis sur des complexes de Ru(II) a conduit aux mêmes problèmes de trop grande réactivité. Nous avons dans tous les cas obtenus des espèces dinucléaires de ruthénium avec un ligand « wallaby ». En outre, un effet template du nickel a été observé car, le nickel présent dans les espèces intermédiaires polynucléaires de nickel, n'a pas été retrouvé à la fin, uniquement du ruthénium étant présent.

Après caractérisation par diverses méthodes (RMN, DRX, MS et électrochimie), l'activité de ces complexes a été mesurée par voltammétrie cyclique en se focalisant sur deux paramètres essentiels pour définir l'activité d'évolution d'hydrogène : la surtension et le TOF.

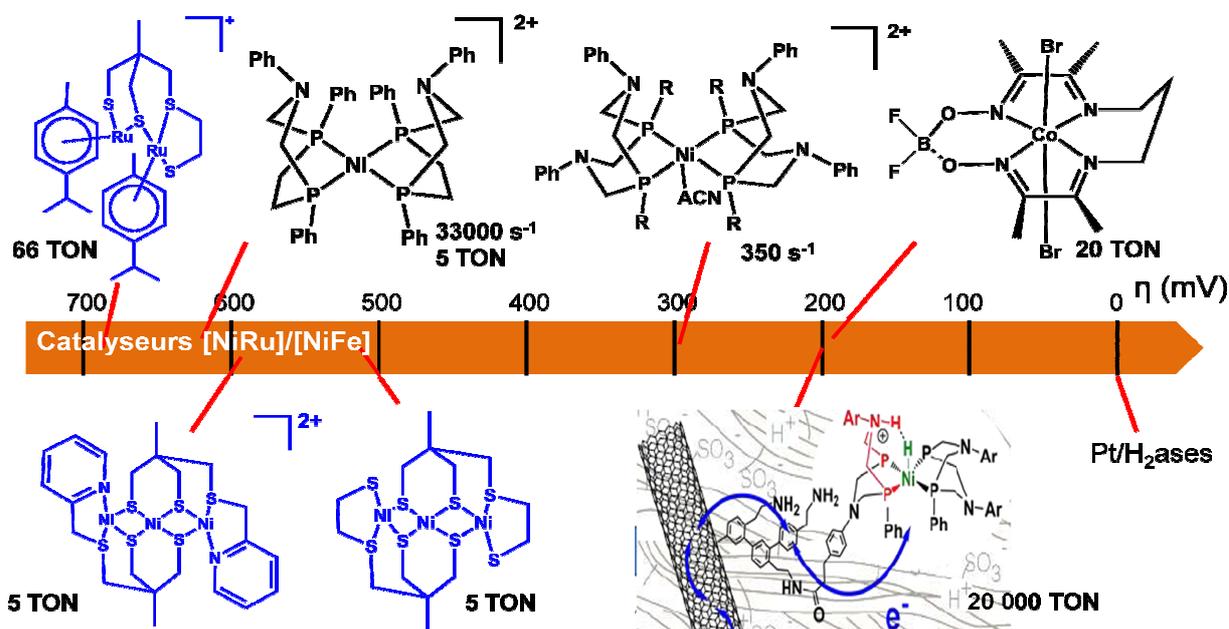
Pour cela, nous avons rajouté des solutions d'acides de pK_a plus ou moins élevés dans du DMF à des solutions de nos catalyseurs dans du DMF et observé la vague catalytique qui s'est développée par réduction des protons en hydrogène. La comparaison entre le i_c mesuré au fur et à mesure d'ajouts d'acides et le i_p donne accès au TOF, tandis que la mesure du potentiel E_{her} à demi-vague et à 10 équivalents d'acide permet d'évaluer la surtension.

Ceux qui présentaient les meilleures caractéristiques ont été retenus pour être testés en électrolyse qui, couplée à une GC, nous a permis de qualifier et de quantifier la production d'hydrogène et la stabilité de nos catalyseurs: TON/TOF, rendement faradique.

De cette thèse, nous avons ainsi pu retenir trois complexes particulièrement intéressants en catalyse, bien que différents des complexes bimétalliques Ni-Ru envisagés au départ. Ils conservant néanmoins quelques caractéristiques clés comme l'environnement soufré et thiolate, la présence d'ions

métalliques au degré d'oxydation +2 (Ru(II) et Ni(II)) et deux ponts disulfures qui relient les centres métalliques entre eux :

- Un complexe trinuéclaire de nickel avec deux ligands « wallaby à queue pyridine » **43** qui effectue 5 TON en 4 h., avec une surtension d'environ 590 mV, le complexe n'étant quasiment plus actif après cette durée.
- Un complexe trinuéclaire de nickel avec deux ligands « wallaby à queue thiolate » **45** qui opère à une surtension d'environ 510 mV et accomplit 5 TON en 15 h., aucune perte d'activité n'étant à noter.
- Un complexe dinuéclaire de ruthénium avec un ligand « wallaby à queue thiolate » **54** qui est un des meilleurs complexes en production d'hydrogène, comparé aux complexes Ni-Ru ou NiFe synthétisés à ce jour (à l'exception des complexes de Ni de Dubois *et al.* et des cobaloximes d'Artero *et al.*), puisque le TON est de 66 en 3.5 h à une surtension de 680 mV.



Entre les deux complexes polynucléaires de nickel, nous sommes amenés à constater que l'effet encombrant de la pyridine semble augmenter la vitesse de catalyse (quasiment autant de TON en 4 h. qu'en 15 h. lorsque ce ligand est un thiolate), mais qu'en même temps l'effet donneur des thiolates augmente la stabilité de ce complexe et donc son activité globale.

D'autres tests ont permis d'entrevoir de nouvelles perspectives et de mieux comprendre les raisons de cette activité de production d'hydrogène.

Ainsi, des calculs DFT ont été menés sur le complexe trinuéclaire de nickel « wallaby à queue thiolate », et peuvent être poursuivis sur d'autres complexes. Ils montrent tout un ensemble d'espèces intervenant dans le cycle catalytique de production d'hydrogène, à partir de réduction sur les thiolates et les nickels périphériques, avec entre autres une espèce où le ligand thioéther s'est décoordiné, permettant à une molécule d'hydrogène de prendre sa place.

Du côté des perspectives, ces trois complexes ont été testés en oxydation de l'hydrogène, dans un premier temps de manière simplifiée en faisant réagir de l'hydrogène sur ces complexes. Chose très intéressante, le complexe dinuéclaire de ruthénium **54** est capable d'utiliser l'hydrogène, ce qui a été rendu visible par la présence d'un signal aux alentours de -25 ppm qui correspondait très certainement à cette molécule d'hydrogène coordonné sur le ruthénium.

A l'avenir, pour gagner en surtension et en TON afin de se rapprocher des complexes les plus actifs, plusieurs possibilités sont envisageables :

- Synthétiser de nouveaux ligands polythiolates encore plus encombrants et enrichissant davantage les centres métalliques
- Préparer d'autres complexes di-ruthénium de « wallaby » avec d'autres précurseurs de ruthénium, tel que du $\text{RuCp}^*(\text{ACN})_3\text{BF}_4$, dont le ligand Cp^* qui intervient fortement dans le gain d'activité, notamment par son caractère fortement encombrant et donneur d'électrons
- Effectuer de légères modifications sur les ligands afin de les greffer sur des surfaces, tels les cobaloximes d'Artero *et al.* greffées sur des nanotubes de carbones
- Utiliser d'autres métaux (Co...) et insister sur la synthèse de complexes bimétalliques NiRu

Partie expérimentale

Réactifs et solvants

Les réactifs utilisés pour les synthèses proviennent des sociétés Aldrich, Acros, TCI, Alfa-Aesar ou Strem et sont généralement utilisés sans purification.

Les solvants utilisés pour les synthèses sous atmosphère inerte ont été distillés préalablement à leur utilisation. Une teneur en eau de 0.2 % correspondant à une concentration d'environ 0.1 M, l'importance d'utiliser des solvants secs dans les expériences sensibles à l'eau est flagrante²²⁰.

L'éther diéthylique et le THF sont distillés sur sodium ou potassium avec de la benzophénone comme indicateur, selon une ancienne méthode toujours d'actualité, où une coloration bleue persistante est signe d'un milieu sans oxygène. Le potassium est plus réactif mais a l'inconvénient d'être fondu à la température de distillation du THF.

Le toluène a été distillé sur sodium, en faisant attention à la présence résiduelle de sodium fondu (qui après refroidissement se retrouve sous forme solide) car sa température de fusion est inférieure à la température de distillation du toluène.

Le dichlorométhane a été préséché et distillé sur de l'hydrure de calcium CaH_2 .

La pyridine et la triéthylamine ont été distillées sur du KOH.

Le méthanol a été séché sur méthanolate de magnésium ; 5 g de magnésium sont recouverts par le minimum de méthanol avec une bille d'iode. Le chauffage est maintenu jusqu'à disparition de la coloration jaune (signe de la formation de méthanolate de magnésium). Le reste de méthanol est alors ajouté lentement, chauffé une heure à reflux, et distillé.

Appareillages

Analyse élémentaire

Les analyses ont été effectuées par les équipes du spectropole sur un analyseur élémentaire Thermo Finnigan EA 1112 équipé d'un passeur automatique de 32 échantillons. Le système est géré par le logiciel Eager 300. Les éléments dosés sont le **C**, **H**, **N**, **S** et **O**. Les résultats sont fournis avec une précision absolue de ± 0.3 % et sont validés par deux essais minimum.

Spectroscopie RMN liquide

Les spectres RMN sont enregistrés sur un spectromètre BRUKER Avance DPX-300 (aimant de 7,05 teslas), équipé d'un passeur d'échantillons comportant 60 positions, qui permet de réaliser en mode automatique des expériences de RMN à une et deux dimensions, sur quatre noyaux: ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P . Il opère à 300 MHz pour le proton et à 400 MHz pour le proton sur un spectromètre BRUKER.

Les solvants deutérés utilisés (CDCl_3 , CD_2Cl_2 , MeOD, DMSO, D_2O) proviennent des sociétés Merck, Carlo Elba ou SDS (maintenant Carlo Elba).

Les conditions standards préconisées sont l'utilisation d'au minimum 0.6 ml de solvants, de concentrations des composés à analyser d'environ 0.6 M, avec une hauteur minimale de remplissage de 4 cm et une longueur de tube minimale de 17.6 cm.

Les spectres RMN sont analysés avec le logiciel Mestec et les abréviations suivantes sont utilisés pour décrire les signaux observés : H (protons), J (constante de couplage (en Hz)), s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), m (multiplet). Les déplacements chimiques (δ), positifs vers les champs faibles, sont reportés en parties par millions (ppm) en utilisant le pic résiduel du solvant comme référence interne pour les spectres ^1H et ^{13}C , et si nécessaire par rapport à H_3PO_4 85% pour les spectres ^{31}P .

²²⁰ <http://ylandais.free.fr/Documents/atmosphere%20inerte.pdf>

Spectroscopie RMN solide

Les analyses de RMN solide ont été accomplies par les équipes du spectropole sur un spectromètre Bruker Avance WB 400 Wide-Bore Multi-Noyaux (aimant de 9.4 teslas) équipé pour réaliser la plupart des expériences haute résolution dans les solides

Spectroscopie UV-visible

Les analyses de spectrométrie UV ont été accomplies sur deux appareils différents :

- Un spectromètre PerkinElmer Lambda 650 à double faisceau et double monochromateur, équipé d'une lampe à tungstène-halogène pour le visible et d'une lampe à deutérium pour l'UV. Les valeurs enregistrées vont jusqu'à une absorbance maximale de 6. Il peut être relié à une fibre optique. Il est équipé du logiciel UV winlab version 6.0.3 et 6.0.4.
- Un spectromètre Varian Carry 50 probe à simple faisceau, muni d'une lampe flash à xénon qui mesure des absorbances allant jusqu'à 3. Il est piloté par le logiciel Carry Win UV.

Nous avons utilisés des cuves en quartz de 3 ml de volume et de 1 cm de trajet optique.

Spectroscopie IR

Nous avons réalisés ces mesures sur un spectromètre Bruker tensor 27 équipé d'une source qui émet dans l'IR moyen et d'un ATR diamant permettant une réflexion, qui comprend un condenseur optique avec lentille en KRS5 dont la gamme spectrale est de 5000-260 cm^{-1} . Le séparateur et les fenêtres sont en CsI, qui absorbe dans des fréquences plus basses, de 4000 à 200 cm^{-1} (comparé au KBr qui permet des utilisations jusqu'à 400 cm^{-1} et au ZnSe qui absorbe fortement en dessous de 650 cm^{-1}). Le détecteur est un DigiTect™ DLATGS avec amplificateur intégré. Le logiciel OPUS version 5.5.1 a été utilisé.

Spectrométrie de masse

Les analyses par spectrométrie de masse ont été effectuées par les équipes du spectropole sur un spectromètre 3200 Q-TRAP (mesure de masse moléculaire et étude structurale basse résolution) ou sur un spectromètre Q-STAR Elite (mesure de masse moléculaire et étude structurale haute résolution). D'autres analyses de masse, principalement sur les complexes, ont aussi été réalisées par le service de chimie analytique du CNRS à Vernaison.

Electrochimie

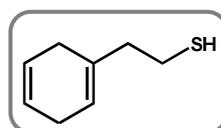
Les mesures ont été réalisées sur un appareil BioLogic SP 150 piloté par les logiciels ECLab ou ECLab express.

Les mesures ont été effectuées dans des cuves standards à quatre cols de plusieurs tailles : 5 ml, 15 ml ou 70 ml environ.

Synthèses

Préparation des ligands

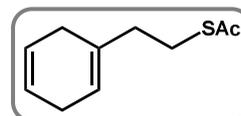
Préparation du 2-(cyclohexa-1,4-diényl)éthanethiol **1**



De l'ammoniac est condensé à -40°C (environ 600 ml, excès) et ajouté sur une solution de benzène éthanethiol (3 g, 21.7 mmol) dans du méthanol distillé et anhydre (80 ml). Du sodium est ajouté par

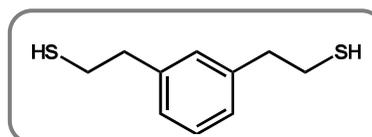
portions (environ 12 g au total) donnant une coloration bleue intense à la solution. Chaque ajout est répété dès lors que la couleur bleue disparaît. Après agitation pendant environ 4 h., la réaction est stoppée par ajouts fractionnés de chlorure de sodium (35 g). Le milieu réactionnel est laissé évaporé la nuit sous une hotte et repris dans de l'eau (quelques centaines de ml) puis extrait avec de l'éther diéthylique (environ 3 x 200 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution d'HCl à 3M, séchées (MgSO₄) et évaporées à sec. Le composé 2-(cyclohexa-1,4-diényl)éthanethiol recherché **1** est obtenu avec une proportion de réactif de départ non réduit comprise entre 25% et 33%. (2.8 g, 70 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.73 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.82 (t, 2H, J = 7.4 Hz 1.5 Hz), 2.37 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 2.6 (m, 2H), 1.58 (m, 1H)

Préparation du S-2-(cyclohexa-1,4-diényl)éthyl éthanethioate **2**

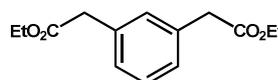


A une solution de 2-(cyclohexa-1,4-diényl)éthanethiol **1** (sous forme d'un mélange avec du benzène éthanethiol) (4.2 g du mélange, environ 30 mmol) dans du dichlorométhane (50 ml) est ajouté de la triéthylamine (6 ml, 45 mmol) et du chlorure d'acétyle (2.6 ml, 36 mmol). Après agitation à température ambiante pendant 2 h., le milieu réactionnel est lavé avec de l'eau (environ 2 x 50 ml) et de la saumure (50 ml). La phase organique est récupérée, séchée (MgSO₄) et évaporée à sec pour conduire au composé recherché (toujours sous forme d'un mélange avec le composé aromatique thioacétate). (4.8 g, 79 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.63 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 3.08-2.6 (m, 8H), 2.26 (s, 3H)

Préparation du 2,2'-(1,3-phénylène)diéthanethiol **6**

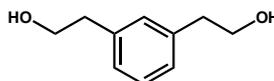


Synthèse du diéthyl 2,2'-(1,3-phénylène)diacétate **3.**



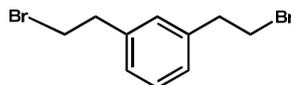
A une solution d'acide 1,3-phénylènediacétique (5.1 g, 26.3 mmol) dans de l'éthanol (80 ml) est ajouté de l'acide *p*-toluène sulfonique (12 g, 63.1 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux une nuit, évaporé jusqu'à un volume résiduel d'environ 10 ml et dilué avec de l'acétate d'éthyle (50 ml). La phase organique est lavée avec une solution saturée de carbonate de sodium (3 x 30 ml), séchée (MgSO₄) et évaporé à sec afin de conduire à une huile orange clair correspondant au diéthyl 2,2'-(1,3-phénylène)diacétate **3** recherché. (6.2 g, 91 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.3-7.1 (m, 4H), 4.15 (q, 2 x 2H, ³J = 7.2 Hz), 3.61 (s, 2 x 2H), 1.24 (t, 2 x 3H, ³J = 4.2 Hz).

Synthèse du 2,2'-(1,3-phénylène)diéthanol **4.**



A une suspension à 0°C d'aluminohydru de lithium (650 mg, 17 mmol) dans du THF distillé (15 ml) est additionnée doucement une solution de diéthyle 2,2'-(1,3-phénylène) **3** (1.1 g, 5.7 mmol) dans du THF (15 ml). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux une nuit, refroidi à 0°C et hydrolysé avec de l'eau distillée (0.6 ml), une solution d'hydroxyde de sodium 1 M (1.2 ml), et de l'eau distillée (0.6 ml). Le solide est filtré sur célite, lavé avec un mélange chloroforme/ éthanol 1 : 1 (200 ml) et le filtrat évaporé à sec. L'huile résultante est dissous dans de l'acétate d'éthyle (200 ml) et la phase organique lavée avec de l'acide chlorhydrique dilué 1 M (2 x 50 ml) et de la saumure (2 x 50 ml) puis évaporée à sec. Le résidu est purifié par colonne chromatographique (40 g SiO₂, éluant acétate d'éthyle/cyclohexane, 1 : 4). Le 2,2'-(1,3-phénylène)diéthanol **4** recherché est obtenu pur sous forme d'une huile jaune clair. (340 mg, 47 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.3-7.0 (m, 4H), 3.82 (t, 2 x 2H), 2.84 (t, 2 x 2H), 1.27 (s, 2 x 1H)

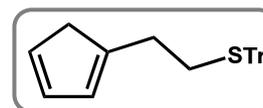
Synthèse du 1,3-bis(2-bromoéthyl)benzène 5.



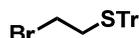
A une solution à 0°C de 2,2'-(1,3-phénylène)diéthanol 4 (340 mg, 2.1 mmol) dans de l'acide bromohydrique à 48 % (24 ml, excès) est additionné goutte à goutte de l'acide sulfurique concentré (1.4 ml) et le mélange est agité à reflux pendant 2 h. Après refroidissement à température ambiante, du dichlorométhane est ajouté (100 ml). La phase organique est lavée avec une solution saturée de carbonate de sodium (3 x 30 ml), séchée (MgSO₄) et évaporée à sec. Le résidu est purifié par colonne chromatographique (12 g SiO₂, éluant acétate d'éthyle/cyclohexane, 1 :10) pour fournir le 1,3-bis(2-bromoéthyl)benzène 5 pur recherché sous forme d'une huile jaune clair. (380 mg, 65 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.3-7.0 (m, 4H), 3.59 (t, 2 x 2H), 3.20 (t, 2 x 2H).

Synthèse du 2,2'-(1,3-phénylène)diéthanethiol 6. A une solution de 1,3-bis(2-bromoéthyle)benzène 5 (380 mg, 1.3 mmol) dans de l'éthanol (10 ml) est ajouté de la thiourée (235 mg, 3.1 mmol). Le mélange est agité à reflux pendant 2.5 h. et les solvants évaporés sous vide. Après redissolution dans de l'eau (15 ml), de l'hydroxyde de potassium fraîchement broyé (1.5 g, 20.6 mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité sous azote à reflux la nuit, refroidi et acidifié jusqu'à pH = 1 avec de l'acide chlorhydrique 6 M. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 30 ml) et les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure dégazée (2 x 20 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec afin de conduire à une huile jaune claire correspondant au 2,2'-(1,3-phénylène)diéthanethiol 6 recherché, utilisée sans purification lors des étapes suivantes. (175 mg, 68 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.3-7.0 (m, 4H), 3.1- 2.7 (m, 4 x 2H), 1.38 (t, 2 x 1H) ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 140.7, 129.5, 129.1, 40.6, 26.

Préparation du (2-(cyclopenta-1,3-diényl)éthyl)(trityl)sulfane 8



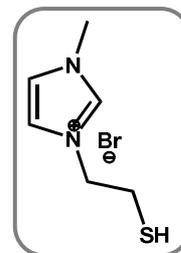
Synthèse du (2-bromoéthyl)(trityl)sulfane 7.



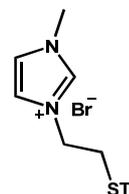
A une suspension à 0°C d'hydrure de sodium (60 % dans de l'huile, 730 mg, 18.2 mmol), préalablement lavé avec du pentane distillé, dans du THF (20 ml) distillé et dégazé est rajouté du triphénylméthanethiol (5.03 g, 18.2 mmol) en solution dans du THF distillé (30 ml). La suspension est agitée à température ambiante pendant 30 min. puis refroidie de nouveau à 0°C afin de procéder à l'ajout de dibromoéthane (7.5 ml, 85.5 mmol) dans du THF distillé (30 ml). Après agitation à température ambiante pendant 1 j., les solvants sont évaporés sous vide. Le résidu est dissous dans de l'éther diéthylique (200 ml) et la phase organique lavée avec de l'eau (200 ml), séchée (MgSO₄) et évaporée à sec. Le (2-bromoéthyl)(trityl)sulfane 7 désiré est obtenu pur après une étape finale de trituration au pentane. (5.54 g, 80 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.5-7.2 (m, 15 H), 2.9 (m, 2H), 2.8 (m, 2 H) ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 144.8, 129.9, 128.4, 127.3, 67.9, 34.6, 30.4. C

Synthèse du (2-(cyclopenta-1,3-diényl)éthyl)(trityl)sulfane 8. A une solution à -10°C de (2-bromoéthyl)(trityl)sulfane 7 (500 mg, 1.3 mmol) dans du THF distillé (5 ml) est ajoutée goutte à goutte une solution à -10°C de sodium cyclopentadiénide (290 mg, 3.25 mmol) dans du THF (5 ml). Le mélange est agité à -10°C pendant 1 h. et à 0°C pendant une nuit. Après addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (20 ml), la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml) et les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (2 x 20 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec. Le résidu est purifié par colonne chromatographique (12 g SiO₂, cyclohexane/acétate d'éthyle 100 :0 jusqu'à 98 :2) et fournit le (2-(cyclopenta-1,3-diényl)éthyl)(trityl)sulfane 8 recherché. (107 mg, 22 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.51-7.25 (m, 15H), 6.42-5.976 (m, 3H), 2.947-2.78 (m, 2H), 2.495-2.408 (m, 2 x 2H) ¹³C(300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 145.087, 144.938, 134.169, 133.767, 132.271, 139.982, 129.586, 127.889, 127.803, 127.528, 127.013, 126.519, 66.632, 43.085, 41.248, 32.044, 31.308, 29.906, 29.194 DEPT135 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 134.649 (CH), 134.253 (CH), 132.751 (CH), 131.468 (CH), 130.065 (CH), 128.370 (CH), 128.284 (CH), 128.006 (CH), 127.497 (CH), 127.000 (CH), 43.560 (CH₂), 41.727 (CH₂), 32.519 (CH₂), 31.784 (CH₂), 30.381 (CH₂), 29.670 (CH₂). MS [M+NH₄]⁺ : m/z = 386, [M+Na]⁺ : m/z = 391, [M+K]⁺ : m/z = 407.

Préparation du bromure de 3-(2-mercaptoéthyl)-1-méthyl-1H-imidazol-3-ium **11**



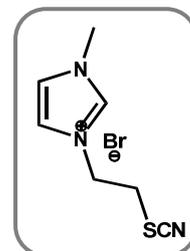
Synthèse du bromure de 1-méthyl-3-(2-(tritylthio)éthyl)-1H-imidazol-3-ium **10.**



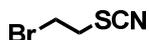
Du (2-bromoéthyl)(trityl)sulfane **7** (1.0 g, 2.6 mmol) dans de l'acétonitrile distillé est ajouté lentement à une solution à 0°C de 1-méthylimidazole (0.2 ml, 2.6 mmol) dans de l'acétonitrile distillé (5 ml). Le mélange est agité à reflux pendant une nuit, évaporé à sec et le résidu purifié par colonne chromatographique (30 g SiO₂, éluant dichlorométhane/méthanol, 95 :5). Le solide résultant est trituré avec de l'éther diéthylique afin d'obtenir une poudre blanche correspondant au bromure de 1-méthyl-3-(2-(tritylthio)éthyl)-1H-imidazol-3-ium **10** recherché. (280 mg, 24.8 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 8.94 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, ³J = 1.8 Hz), 7.55 (d, 1H, ³J = 1.8 Hz), 7.33 (m, 15H), 3.90 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz), 3.78 (s, 3H), 2.67 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz).

Synthèse du bromure de 3-(2-mercaptoéthyl)-1-méthyl-1H-imidazol-3-ium **11.** A une solution dégazée de bromure de 1-méthyl-3-(2-(tritylthio)éthyl)-1H-imidazol-3-ium **10** (150 mg, 0.32 mmol) dans du dichlorométhane (2 ml) sont ajoutés successivement de l'acide trifluoroacétique et du triéthylsilane (0.2 ml, 1.28 mmol). Après agitation à température ambiante pendant 2 h, la phase organique est extraite avec de l'eau dégazée (3 x 10 ml). Les phases aqueuses sont rassemblées, lavées avec du dichlorométhane (2 x 5 ml) et évaporées à sec afin de conduire au bromure de 3-(2-mercaptoéthyl)-1-méthyl-1H-imidazol-3-ium **11** recherché sous forme d'une huile incolore, engagé sans purification dans les autres réactions. (57 mg, 80 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ (ppm) 9.23 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, ³J = 1.8 Hz), 7.75 (d, 1H, ³J = 1.8 Hz), 4.38 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz), 3.88 (s, 3H), 2.97 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz). MS [M]⁺: m/z = 143

Préparation du bromure de 1-méthyl-3-(2-thiocyanatoéthyl)-1H-imidazol-3-ium **11'**



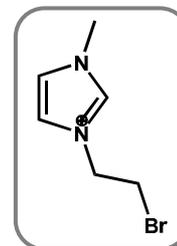
Synthèse du 2-brométhyl thiocyanate **7'.**



A une suspension à 0°C de thiocyanate de potassium (7.5 g, 77 mmol) dans de l'éthanol (10 ml) est ajouté goutte à goutte du dibromoéthane (20 ml, 230 mmol) et le mélange est agité à reflux une nuit. Le bromure de potassium précipité est filtré sur célite et le filtrat évaporé à sec. Du pentane est additionné, permettant de précipiter le dithiocyanatoéthane formé comme sous produit de la réaction, qui est ensuite filtré sur célite. L'évaporation avec précaution sous vide des solvants permet de fournir le 2-bromoéthyle thiocyanate pur, sous forme d'une huile volatile orange/jaune. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.72 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz), 3.39 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz).

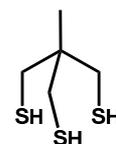
Synthèse du bromure de 1-méthyle-3-(2-thiocyanatoéthyl)-1H-imidazol-3-ium **11'.** A une solution à 0°C de 1-méthylimidazole (0.5 ml, 6.3 mmol) est ajoutée une solution de 2-bromoéthyl thiocyanate (CEP056) (1 g, 6.0 mmol) dans du DMF (5 ml). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 j. et les solvants évaporés sous vide. Le résidu est recristallisé en utilisant un mélange méthanol/ éther diéthylique, laissé à 0°C pendant une nuit. Le solide jaune clair est filtré et séché, afin de donner des cristaux correspondant au bromure de 1-méthyle-3-(2-thiocyanatoéthyl)-1H-imidazol-3-ium **11'** recherché. (610 mg, 41 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 9.17 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, ³J = 1.8 Hz), 7.67 (d, 1H, ³J = 1.8 Hz), 4.70 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.61 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz).

Préparation du 1-(2-bromoéthyl)-3-méthyl-1H-imidazol-3-ium bromide **12**

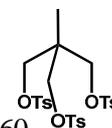


A une solution de 1-méthylimidazole (4 ml, 50 mmol) dans de l'éther diéthylique (25 ml) est ajouté du 1,2-dibromoéthane (25 ml, 295 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 j et le précipité filtré et séché sous vide. De l'éther diéthylique est ajouté en large excès et une autre fraction de bromure de 3-(2-bromoéthyl)-1-méthyl-1H-imidazol-3-ium **12** récupéré sous forme d'un solide blanc (7 g, 54 %). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ (ppm) 9.14 (s, 1H), 7.77 (t, 1H, 1.7 Hz), 7.66 (t, 1H, 1.7 Hz), 4.73 (t, 2H, 5.8 Hz), 4.0 (s, 3H), 3.92 (t, 2H, 5.8 Hz) ^{13}C (400 MHz, MeOD) δ (ppm) 138.5, 125.2, 123.8, 52.1, 36.8, 31.1 DEPT135 (400 MHz, MeOD) δ (ppm) 138.5 (1H) 125.2 (1H), 123.8 (1H), 52.1 (2H), 36.9 (3H), 31.1 (2H).

Préparation du 2-(mercaptométhyl)-2-méthylpropane-1,3-dithiol **15**

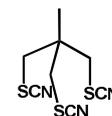


Synthèse du 2-méthyl-2-(tosyloxyméthyl)propane-1,3-diyl bis(4-méthylbenzènesulfonate) **13**



A une solution à 0°C de 1,1,1-tris(hydroxyméthyl)éthane (15.3 g, 12.8 mmol) dans de la pyridine (60 ml) est ajouté du chlorure de *p*-tosyle (80.2 g, 42 mmol) dans de la pyridine (150 ml). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 36 h., versé sur un mélange glace (800 ml)/ acide sulfurique concentré (65 ml) et laissé à 0°C une nuit. Le précipité est filtré et lavé avec de l'eau (2 x 200 ml) et du méthanol (quelques ml.) jusqu'à ce que la couleur rose disparaisse. Le 2-méthyl-2-(tosyloxyméthyl)propane-1,3-diyl bis(4-méthylbenzènesulfonate) **13** est obtenu sous forme d'une poudre blanche (65.5 g, 88 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.69 (d, 6H, $^2J = 8.4$ Hz), 7.37 (d, 6H, $^2J = 8.4$ Hz), 3.77 (s, 6H), 2.47 (s, 9H), 0.89 (s, 3H).

Synthèse du 2-méthyl-1,3-dithiocyanato-2-(thiocyanatométhyl)propane **14**



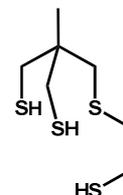
A une solution dégazée de 2-méthyl-2-(tosyloxyméthyl)propane-1,3-diyl bis(4-méthylbenzènesulfonate) **13** (30 g, 51.5 mmol) dans du DMF (120 ml) est ajouté du thiocyanate de potassium (63.2 g, 650 mmol). Le milieu réactionnel est agité sous azote à reflux une nuit, versé sur de la glace (300 ml) et laissé à 0°C une nuit. Le précipité est filtré et lavé avec de l'eau (2 x 200 ml), un mélange éthanol/ éther diéthylique 1 : 1 (2 x 20 ml) et avec de l'éther diéthylique (2 x 20 ml). Le solide blanc résultant est séché une nuit dans un dessiccateur afin de donner le 2-méthyl-1,3-dithiocyanato-2-(thiocyanatométhyl)propane **14** recherché (4.03 g, 33 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.28 (s, 6H), 1.44 (s, 3H).

Synthèse du 2-(mercaptométhyl)-2-méthylpropane-1,3-dithiol **15.** A une suspension à 0°C d'aluminohydrure de lithium (2.0 g, 53 mmol) sous azote dans du THF distillé et dégazé (30 ml) est ajouté très letement (réaction violente et exothermique) du 2-méthyl-1,3-dithiocyanato-2-(thiocyanatométhyl)propane **14** (4.03 g, 16.6 mmol) dans du THF distillé (30 ml). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux une nuit puis refroidie à 0°C et arrêté avec un mélange eau/ acide chlorhydrique concentré 1 : 1 (20 ml). Ensuite, un mélange eau/ toluène 1 : 1 (60 ml) est additionné et la phase aqueuse séparée puis extraite avec du toluène (3 x 30 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (2 x 30 ml), séchées (MgSO_4) et évaporées à sec, conduisant au 2-(mercaptométhyl)-2-méthylpropane-1,3-dithiol **15** sous forme d'une huile jaune clair (2.2 g, 80 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.63 (d, 6H, $^2J = 8.7$ Hz), 1.24 (t, 3H, $^2J = 8.7$ Hz), 1.04 (s, 3H). ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 39.5, 32.1, 21.8.

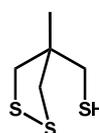
Synthèse du 2-(mercaptométhyl)-2-méthylpropane-1,3-dithiol **15.** Du sulfhydrate de sodium (27.2 g, 328 mmol) et du soufre en poudre (18.4 g, 574 mmol) sont dissous dans du DMF (700 ml) et le

mélange chauffé à 80°C pendant 1 h. Il est ensuite refroidi à 40°C et du 2-méthyl-2-(tosyloxyméthyl)propane-1,3-diyl bis(4-méthylbenzènesulfonate) **13** (45.1 g, 77.5 mmol) est additionné. Le milieu réactionnel est chauffé de nouveau à 80°C et maintenu à cette température une nuit. Le DMF est évaporé et le produit brut résultant dissous dans du toluène (600 ml). De la poudre de cuivre (33.1 g, 521 mmol) est introduite et le mélange chauffé à 80°C une nuit. Le résidu noir de sulfure de cuivre est filtré et lavé avec de l'éthanol (400 ml). Au filtrat sont ajoutés de la poudre de zinc (75 g, 1.14 mol) et, après refroidissement préalable à 0°C, avec précaution, de l'acide chlorhydrique concentré (36 %, 300 ml). Après un dégazage de la solution et agitation sous azote à température ambiante la nuit, la phase toluène est séparée de la phase éthanol/ eau, lavée avec de l'eau (200 ml), séchée (MgSO₄) et évaporée à sec afin de conduire au 2-(mercaptométhyl)-2-méthylpropane-1,3-dithiol **15** recherché sous forme d'une huile incolore (11 g, 84 %).

Préparation du 2-((2-mercaptoéthylthio)méthyl)-2-méthylpropane-1,3-dithiol **18**

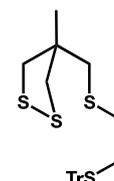


Synthèse du (4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthanethiol **16**.



A une solution de 2-(mercaptométhyl)-2-méthylpropane-1,3-dithiol **15** (1.0 g, 5.9 mmol) dans du méthanol distillé (30 ml) est ajouté du disulfure de diméthyle (0.65 ml, 7.1 mmol). Le milieu réactionnel est dégazé 10 min et du *tert*-butanolate de potassium (5 mg, 0.05 mmol) est additionné. Le tout est agité sous azote à température ambiante pendant 4 h. et dégazé régulièrement afin de libérer le méthanethiol formé. Une solution dégazée et saturée de chlorure d'ammonium (20 ml) est ajoutée et la phase aqueuse extraite avec de l'éther diéthylique dégazée (3 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure dégazée (20 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec afin de conduire à une huile jaune, utilisable soit brute pour les prochaines étapes, soit éventuellement purifiée par colonne chromatographique balayée par un flux d'azote (40 g SiO₂, éluant cyclohexane/acétate d'éthyle, 6:1) afin de conduire au (4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthanethiol **16** recherché (800 mg, 81 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.1 (d, 2H, ²J = 11.4 Hz), 2.9 (d, 2H, ²J = 11.4 Hz), 2.7 (d, 2H, ²J = 8.7 Hz), 1.43 (t, 1H, 8.7 Hz), 1.3 (s, 3H). ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 49.6, 49.07, 34.1, 23.9.

Synthèse du 4-méthyl-4-((2-(tritylthio)éthylthio)méthyl)-1,2-dithiolane **17**.

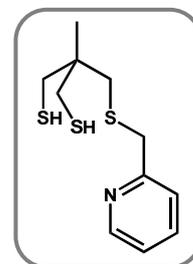


A une suspension d'hydrure de sodium (60 % dans huile, 120 mg, 2.4 mmol), préalablement lavé avec du pentane distillé, dans du THF (20 ml) distillé et dégazé est rajouté du (4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthanethiol **16** (800 mg, 4.8 mmol) dans du THF distillé (20 ml) et le mélange est agité sous azote à 0°C pendant 30 min. Du (2-bromoéthyl)(trityl)sulfane **1** (1.85 g, 4.8 mmol) dans du THF distillé (20 ml) est additionné doucement et la solution maintenue à température ambiante une nuit. Une solution saturée de chlorure d'ammonium (20 ml) est ajoutée et la phase aqueuse extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 30 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (20 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec afin de conduire à une huile jaune purifiée par colonne chromatographique (70 g SiO₂, éluant toluène/pentane, 1:4). Un solide jaune correspondant au 4-méthyl-4-((2-(tritylthio)éthylthio)méthyl)-1,2-dithiolane **17** recherché est obtenu. (1.5 g, 66 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.47-7.15 (m, 15H), 3.03 (d, 2H, ²J = 11.4 Hz), 2.84 (d, 2H, ²J = 11.4 Hz), 2.52 (s, 2H), 2.4 (2 x m, 2 x 2H), 1.23 (s, 3H). ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 145.1, 130.06, 128.4, 127.2, 67.6, 52.3, 49.6, 42.7, 33.8, 32.8, 24.8. MS [M+NH₄]⁺ : m/z = 486, [M+NH₄]⁺ : m/z = 491, [M+K]⁺ : m/z = 507.

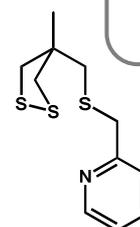
Synthèse du 2-((2-mercaptoéthylthio)méthyl)-2-méthylpropane-1,3-dithiol **18.** A une solution dégazée de 4-méthyl-4-((2-(tritylthio)éthylthio)méthyl)-1,2-dithiolane **17** (190 mg, 0.4 mmol) dans du

dichlorométhane (3 ml) sont rajoutés successivement de l'acide trifluoroacétique (3 ml, excès) et du triéthylsilane (0.2 ml, 1.25 mmol). Après agitation à température ambiante la nuit, les solvants sont évaporés sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash (4 g SiO₂, éluant toluène/pentane, 1:4) afin de donner le 2-((2-mercaptothioéthyle)méthyle)-2-méthylpropane-1,3-dithiol **18** sous forme d'une huile incolore (75 mg, 81 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.9-3.5 (m, 10 H), 1.29 (3 x t, 3 x 1 H, t, 2H, J = 7 Hz), 1.04 (s, 3 H). DEPT135 RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 40.4 (CH), 38.0 (CH), 32.8 (CH), 25.2 (CH), 22.6 (CH₃). MS [M+H]⁺ : m/z = 229, [M+Na]⁺ : m/z = 251.

Préparation du 2-méthyl-2-((pyridin-2-ylméthylthio)méthyl)propane-1,3-dithiol **20**



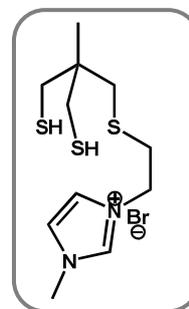
Synthèse du 2-(((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)méthyl)pyridine **19**.



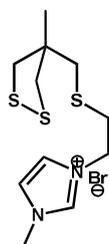
A une suspension d'hydrure de sodium (60 % dans de l'huile, 120 mg, 2.4 mmol), préalablement lavé avec du pentane distillé, dans du THF (20 ml) distillé et dégazé sont ajoutés successivement du ((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthanethiol **16** (200 mg, 1.2 mmol) dans du THF (5 ml) et du bromure de 2-(bromométhyl)pyridinium (300 mg, 1.2 mmol) dans du THF (5 ml). Le mélange résultant est agité sous azote à 60°C pendant une nuit. La réaction est ensuite stoppée par ajout d'eau (30 ml) et la phase aqueuse extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (2 x 20 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec, laissant un résidu jaune. Une purification par colonne chromatographique (14 g SiO₂, éluant acétate d'éthyle/cyclohexane 1:6 à 1:5) conduit au 2-(((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)méthyl)pyridine **19** recherché sous forme d'une huile jaune ; (180 mg, 59 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.53 (d, 1H, 4.5 Hz), 7.67 (td, 1H, 7.5 Hz 1.5 Hz), 7.36 (d, 1H, 7.5 Hz), 7.18 (td, 1H, 4.5 Hz 1.5 Hz) DEPT135 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 149.60 (CH), 137.34 (CH), 123.55 (CH), 122.52 (CH), 49.78 (2 x CH₂), 42.11 (CH₂), 40.19 (CH₂), 24.97 (CH₃).

Synthèse du 2-méthyl-2-((pyridin-2-ylméthylthio)méthyl)propane-1,3-dithiol **20.** A une solution à 0°C de 2-(((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)méthyl)pyridine **19** (310 mg, 1.2 mmol) dans du méthanol dégazé (20 ml) est ajouté du borohydrure de sodium (70 mg, 1.44 mmol) et le tout est agité à 0°C pendant 1.5 h. De l'eau dégazée (30 ml) est additionnée et la phase aqueuse extraite avec de l'acétate d'éthyle dégazé (3 x 30 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure dégazée (2 x 20 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec, conduisant au 2-méthyl-2-((pyridin-2-ylméthylthio)méthyl)propane-1,3-dithiol **20** recherché, sous forme d'une huile incolore (300 mg, 95 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.54 (ddd, 1H, 5 Hz 1.7 Hz 1 Hz), 7.7 (td, 1H, 7.7 Hz 1.8 Hz), 7.4 (d, 1H, 7.8 Hz), 7.2 (ddd, 1H, 7.7 Hz 5 Hz 1 Hz) 3.87 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.48 (d, 2H, 9 Hz), 1.23 (t, 2H, 7 Hz), 0.93 (s, 3H) DEPT135 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 146.50 (CH), 142.34 (CH), 127.63 (CH), 125.76 (CH), 49.07 (2 x CH₂), 41.99 (CH₂), 34.82 (CH₂), 24.38 (CH₃).

Préparation du bromure de 3-(2-(3-mercapto-2-(mercaptométhyl)-2-méthylpropylthio)éthyl)-1-méthyl-1H-imidazol-3-ium **22**.

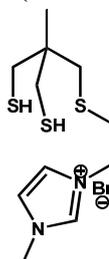


Synthèse du bromure de 1-méthyl-3-(2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl)-1H-imidazol-3-ium **21.**



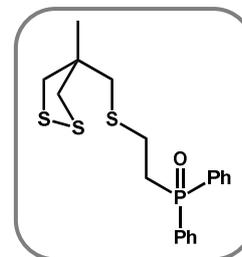
A une solution de 4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthanethiol **16** (235 mg, 1.4 mmol) dans de l'acétonitrile distillé et dégazé (20 ml) est ajouté du carbonate de potassium (195 mg, 1.4 mmol). Après agitation à température ambiante pendant 30 min, du bromure de 3-(2-bromoéthyl)-1-méthyl-1H-imidazol-3-ium **12** (300 mg, 1.12 mmol) est ajouté et le milieu réactionnel agité à 60°C pendant 2 j. Le précipité est filtré et le filtrat récupéré et évaporé à sec. Le résidu est dissous dans le minimum de méthanol (2 ml) et trituré avec un large excès d'éther diéthylique (50 ml). Après centrifugation (5 min, 3000 tr/min), le filtrat est séparé et le résidu, sous forme d'une huile orange, récupéré et séché dans un dessiccateur afin de conduire au bromure de 1-méthyl-3-(2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl)-1H-imidazol-3-ium **21** recherché. (190 mg, 50 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ (ppm) 7.61 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.35 (t, 2H, 6.5 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.0-2.97 (m, 4 H), 2.83-2.74 (m, 4 H), 1.19 (s, 3H) DEPT135 (400 MHz, MeOD) δ (ppm) 125.0 (CH) 123.9 (CH), 50.4 (CH₂), 49.7 (CH₂) 42.6 (CH₂) 36.6 (CH₃), 34.7 (CH₂), 24.4 (CH₃). MS [M]⁺ : m/z = 275.

Synthèse du bromure de 3-(2-(3-mercapto-2-(mercaptométhyl)-2-méthylpropylthio)éthyl)-1-méthyl-1H-imidazol-3-ium **22.**

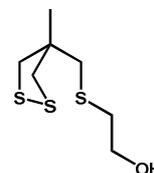


A une solution de bromure de 1-méthyl-3-(2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl)-1H-imidazol-3-ium **21** (98 mg, 0.28 mmol) dans un mélange TFA/CH₂Cl₂ (2 ml/ 2ml) est ajouté du triéthylsilane (0.2 ml, excès). L'agitation est maintenue à température ambiante pendant environ 1 h., le temps que la solution se décolore totalement. Après évaporation à sec, le bromure de 3-(2-(3-mercapto-2-(mercaptométhyl)-2-méthylpropylthio)éthyl)-1-méthyl-1H-imidazol-3-ium **22** est obtenu sous forme d'une huile incolore, utilisée sans purification pour les étapes suivantes (100 mg, quantitatif).

Préparation de l'oxyde de 2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl
diphénylphosphine 25

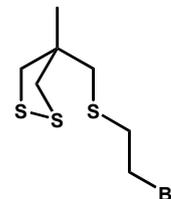


Synthèse du 2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthanol 23.



A une solution de ((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthanethiol **16** (425 mg, 2.6 mmol) dans de l'acétonitrile distillé et dégazé (20 ml) est ajouté du carbonate de potassium (700 mg, 5.2 mmol). Après agitation à température ambiante pendant 30 min, du 2-iodoéthanol (0.2 ml, 2.6 mmol) est additionné et le milieu réactionnel agité sous azote à température ambiante une nuit. Une solution saturée de chlorure d'ammonium (30 ml) est ajoutée et la phase aqueuse extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (2 x 30 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec laissant un résidu jaune. Une purification par colonne chromatographique (15 g SiO₂, éluant acétate d'éthyle/cyclohexane 1:6 to 1:5) conduit au 2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthanol **23** recherché sous forme d'une huile jaune. (330 mg, 61 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.74 (t, 2H, 8 Hz), 3.15-2.75 (m, 6 H), 1.86 (t, 6H, 8 Hz), 1.3 (s, 3H).

Synthèse du 4-((2-bromoéthylthio)méthyl)-4-méthyl-1,2-dithiolane 24.

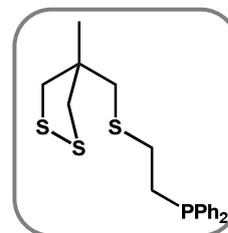


A une solution refroidie à 0°C de 2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthanol **23** (70 mg, 0.33 mmol) dans du dichlorométhane distillé (10 ml) est ajouté goutte à goutte une solution de tribromure de phosphore (38 µl, 0.4 mmol) dans du dichlorométhane distillé (2 ml). Après agitation à température ambiante une nuit, le milieu réactionnel est arrêté avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (environ 20 ml) jusqu'à obtenir un pH neutre. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 15 ml) et les phases organiques rassemblées, lavées avec de la saumure (30 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec afin de conduire au 4-((2-bromoéthylthio)méthyl)-4-méthyl-1,2-dithiolane **24** recherché sous forme d'une huile jaune (100 mg, quant.). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.75 (t, 2 H, 5.9 Hz), 3.13 (d, 2H, 11.4 Hz), 2.90 (d, 2H, 11.4 Hz), 2.8-2.75 (m, 4H), 1.32 (s, 3H) DEPT135 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 60.65 (CH₂), 49.13 (2 x CH₂) 41.93 (CH₂) 37.13 (CH₂) 24.39 (CH₃).

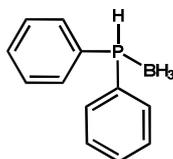
Synthèse de l'oxyde de 2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl
diphénylphosphine 25.

A une solution dégazée de diphénylphosphine (50 µl, 0.28 mmol) dans du DMF sec (5 ml) avec du tamis moléculaire broyé de 4 Å (environ 150 mg) est ajouté de l'hydroxide de césium monohydraté (47 mg, 0.28 mmol). La solution résultante, de couleur rouge sang, est agitée pendant 1 h, avant que ne soit additionnée une solution dégazée de 4-((2-bromoéthylthio)méthyl)-4-méthyl-1,2-dithiolane **24** (95 mg, 0.34 mmol) dans du DMF sec (5 ml). Après agitation à température ambiante pendant 1 h, une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est rajoutée et la solution aqueuse extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (20 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec, conduisant à l'oxyde de 2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl diphénylphosphine **25** recherché (120 mg, 90 %) sous forme d'un solide blanc. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.83 (m, 2 H), 7.5-7.2 (m, 8 H), 2.8-2.5 (m, 10 H), 1.05 (s, 3 H) ³¹P Δ (ppm) 43.16 (s).

Préparation du (2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl)diphénylphosphine 28

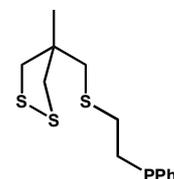


Synthèse de la diphénylphosphine borane 26.



A une solution dégazée de diphénylphosphine (0.45 ml, 2.6 mmol) dans du THF distillé et dégazé (10 ml) est ajouté du complexe borane.THF (1M dans TFH, 2.6 ml, 2.6 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h et arrêté avec de l'eau (10 ml). La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 10 ml), et les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (2 x 15 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec. Le résidu est purifié par colonne chromatographique (50 g SiO₂, éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95 :5 ou éther de pétrole/éther diéthylique dans les mêmes proportions) afin de fournir un solide blanc correspondant à la diphénylphosphine borane 26 recherchée. (0.5 g, quant.). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃) Δ (ppm) 2.98-2.36 – 0,6-0 (dm, J ≈ 380 Hz) CPD 0.56 - -0,25 (qm, J ≈ 25 Hz)

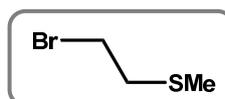
Synthèse du (2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl)diphénylphosphine 27.



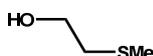
A une solution à -78°C de diphénylphosphine borane 26 (140 mg, 0.7 mmol) dans du THF distillé et dégazé (20 ml), est ajouté du *n*-BuLi (1.6 M dans un mélange d'hexanes, 0.5 ml, 0.8 mmol). La coloration devient instantanément jaune et le mélange est agité à -78°C pendant 1 h. Une solution à -78°C de 4-((2-bromoéthylthio)méthyl)-4-méthyl-1,2-dithiolane 24 (190 mg, 0.7 mmol) dans du THF (quelques ml) est additionné goutte à goutte et le milieu réactionnel agité à -78°C pendant 3 h. Après ajout d'eau dégazée (10 ml), la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique dégazé (3 x 10 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure dégazée (15 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sous courant d'azote (6 g SiO₂, éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95 :5) afin de fournir une huile jaune correspondant au (2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl)diphénylphosphine 27 (140 mg, 51 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.53 (m, 4H + 2H), 7.34 (m, 4H), 2.9-2.7 (m, 10H), 1.02 (s, 3H) DEPT135 (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 131.6 (CH), 131.4 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 42.1 (CH₂), 37.3 (CH₂), 23.06 (CH₃) ¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 132.6, 132.4, 129.1, 128.5, 128.4 ³¹P RMN (400 MHz, CDCl₃) 33.875. MS [M+H]⁺ : m/z = 379, [M+NH₄]⁺ : m/z = 396, [M+Na]⁺ : m/z = 401.

Synthèse du (2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl)diphénylphosphine 28. Le (2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl)diphénylphosphine 28 est préparé à partir du composé (2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl)diphénylphosphine 27 comme précédemment, par agitation à température pendant quelques heures dans un mélange CH₂Cl₂/TFA contenant un excès d'Et₃SiH. Le traitement se fait en évaporant à sec le milieu réactionnel et le composé thiolate est utilisé sans purification pour les étapes suivantes de complexation sur des sels métalliques.

Préparation du (2-bromoéthyl)(méthyle)sulfane 30



Synthèse du 2-(méthylthio)éthanol 29.

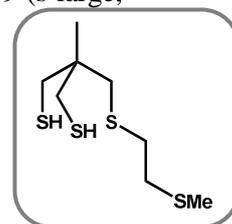


A une solution de mercaptoéthanol (1.14 ml, 16.1 mmol) dans de l'eau dégazée (20 ml) est ajouté du carbonate de potassium (3.4 g, 24.2 mmol). Après agitation à température ambiante pendant 30 min.,

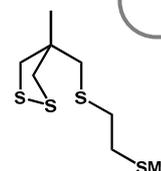
de l'iodométhane (1 ml, 16.1 mmol) est ajouté et le milieu réactionnel est agité sous azote à température ambiante une nuit. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 20 ml), les phases organiques rassemblées, lavées avec de la saumure (20 ml), séchées (MgSO₄) et les solvants évaporés en chauffant prudemment à 50/60°C. Le 2-(méthylthio)éthanol **29** est obtenu sous forme d'une huile incolore (1.35 g, 95 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.72 (t, 2H, 6.0 Hz), 2.68 (t, 2H, 6Hz), 2.39 (s large, 1H), 2.08 (s, 3H).

Synthèse du (2-bromoéthyl)(méthyl)sulfane **30.** A une solution refroidie à 0°C de 2-(méthylthio)éthanol **29** (0.76 g, 8.25 mmol) dans du dichlorométhane distillé (40 ml) est ajouté lentement du tribromure de phosphore (0.85 ml, 9.1 mmol). Après agitation à température ambiante pendant 4 h., la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (environ 15 ml) jusqu'à obtenir un pH neutre. La phase organique est séparée de la phase aqueuse, lavée avec de la saumure (20 ml), séchée (MgSO₄) et les solvants évaporés en chauffant prudemment à 50/60°C. Le (2-bromoéthyl)(méthyl)sulfane **30** est obtenu sous forme d'une huile incolore (1.2 g, quant.). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.5 (t, 2H, 8.4 Hz), 2.91 (t, 2H, 8.4 Hz), 2.39 (s large, 1H), 2.08 (s, 3H).

Préparation du 2-méthyl-2-((2-(méthylthio)éthylthio)méthyl)propane-1,3-dithiol **32**



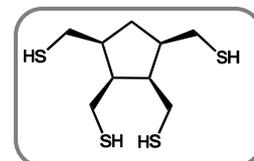
Synthèse du 4-méthyl-4-((2-(méthylthio)éthylthio)méthyl)-1,2-dithiolane **31.**



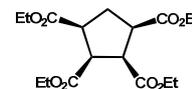
A une solution de ((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthanethiol (CEP045) (100 mg, 0.61 mmol) dans de l'acétonitrile (10 ml) distillé et dégazé est ajouté du carbonate de potassium (100 mg, 0.73 mmol) et la solution est agitée à température ambiante pendant 30 min. Du (2-bromoéthyl)(méthyl)sulfane **30** (95 mg, 0.61 mmol) est ajouté et le mélange agité sous azote à température ambiante une nuit. Le milieu réactionnel est arrêté avec de l'eau (20 ml) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 10 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (20 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec afin de conduire à un résidu brut jaune. Il est ensuite purifié par colonne chromatographique (4 g SiO₂, 100 % cyclohexane) et conduit au 4-méthyl-4-((2-(méthylthio)éthylthio)méthyl)-1,2-dithiolane **31** recherché, sous forme d'un solide jaune (55 mg, 38 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.12 (d, 2H, 8.4 Hz), 2.9 (d, 2H, 8.4 Hz), 2.8-2.5 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.3 (s, 3H) ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 52.0, 49.1, 42.4, 34.3, 33.7, 24.4, 15.6. MS [M+H]⁺ : m/z = 241, [M+NH₄]⁺ : m/z = 258.

Synthèse du 2-méthyl-2-((2-(méthylthio)éthylthio)méthyl)propane-1,3-dithiol **32.** A une solution de 4-méthyl-4-((2-(méthylthio)éthylthio)méthyl)-1,2-dithiolane **31** (60 mg, 0.25 mmol) dans un mélange dégazé méthanol/ dichlorométhane (10 ml/ 1ml) est ajouté du borohydrure de sodium (15 mg, 0.37 mmol) et le milieu réactionnel est agité sous azote à température ambiante pendant 2 h. Il est ensuite évaporé à sec, dissout dans 10 ml d'eau dégazée et la phase aqueuse extraite avec de l'acétate d'éthyle dégazé (3 x 10 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure dégazée (20 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec afin de conduire au 2-méthyl-2-((2-(méthylthio)éthylthio)méthyl)propane-1,3-dithiol **32** recherché sous forme d'une huile incolore (40 mg, 75 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.75-2.5 (m, 10H) 2.14 (s, 3H), 1.3 (t, 2 x 1H), 1.04 (s, 3H) DEPT135 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 40.2, 34.3, 33.2, 32.4, 22.3, 15.6.

Préparation du (1S,2S,3R,4R)-tétraéthyl cyclopentane-1,2,3,4-tétrathiols 38

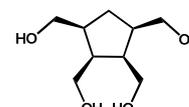


Synthèse du (1S,2S,3R,4R)-tétraéthyl cyclopentan-1,2,3,4-tétracarboxylate 33.



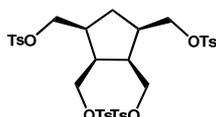
A une solution d'acide (1S,2S,3R,4R)-cyclopentan-1,2,3,4-tétracarboxylique (10.2 g, 41.5 mmol) dans de l'éthanol (150 ml) est ajouté de l'acide *p*-toluène sulfonique (12.6 g, 66.4 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux une nuit, évaporé jusqu'à un volume résiduel d'environ 20 ml et dilué avec de l'acétate d'éthyle (100 ml). La phase organique est lavée avec une solution saturée de carbonate de sodium (3 x 50 ml), séchée (MgSO₄) et évaporée afin de conduire à une huile orange pâle correspondant au (1S,2S,3R,4R)-tétraéthyle cyclopentane-1,2,3,4-tétracarboxylate 33 recherché. (13.08 g, 91 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.11 (q, 8H, ³J = 4.2 Hz), 3.41 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.23(t, 3H, ³J = 4.2 Hz).

Synthèse du (1S,2S,3R,4R)-1,2,3,4-tétrakis(méthanol)cyclopentane 34.



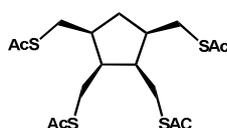
A une suspension à 0°C d'aluminohydruure de lithium (530 mg, 13.9 mmol) dans du THF distillé (10 ml) est additionné du (1S,2S,3R,4R)-tétraéthylcyclopentan-1,2,3,4-tétracarboxylate 33 (1.0 g, 2.79 mmol) dans du THF distillé (20 ml). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux une nuit, refroidi à 0°C et hydrolysé avec de l'eau (0.6 ml), une solution d'hydroxyde de sodium 1 M (1.2 ml), et de l'eau (0.6 ml). Le solide est filtré sur célite, lavé avec un mélange THF/eau 1 : 1 (250 ml) et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est dissous de l'eau extrapure et purifié en utilisant une résine échangeuse de cations (DOWEX 50 WX 4) afin de conduire au (1S,2S,3R,4R)-1,2,3,4-tétrakis(méthanol)cyclopentane 34 recherché, sous forme d'une huile incolore. (420 mg, 79 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 4.9 (s large, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.22 (m, 1H). ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 65.0, 60.8, 47.6, 44.3, 32.75.

Synthèse du (1R,2R,3S,4S)-cyclopentane-1,2,3,4-tétrayletétrakis(méthylène) tétrakis(4-méthylbenzènesulfonate) 35.



A une solution refroidie à -20°C (bain glace/sel 2:1) et dégazée de (1S,2S,3R,4R)-1,2,3,4-tétrakis(méthanol)cyclopentane 34 (370 mg, 1.94 mmol) dans de la pyridine (7 ml) est ajouté du chlorure de *p*-tosyle (2.2 g, 11.7 mmol) et le milieu réactionnel est agité sous azote à -20°C pendant 6 h. Après ajout de glace (40 ml) et acidification jusqu'à pH = 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré, la phase aqueuse est séparée et extraite avec du dichlorométhane (3 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (2 x 20 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec afin de fournir un solide blanc correspondant au (1R,2R,3S,4S)-cyclopentane-1,2,3,4-tétrayletétrakis(méthylène) tétrakis(4-méthylbenzènesulfonate) 35 recherché. (670 mg, 43 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.74 (m, 8H), 7.38 (m, 8H), 3.92 (m, 8H), 2.49 (s, 12 H), 2.48 (m, 4H), 1.9 (m, 1H), 1.1 (m, 1H). ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 145.8, 132.9, 130.5, 128.3, 70.1, 67.3, 42.0, 39.7, 22.1.

Synthèse du S,S',S'',S'''-(1R,2R,3S,4S)-cyclopentane-1,2,3,4-tétrayltétrakis(méthylène) tétraéthanethioate 37.

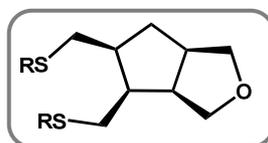


A une solution dégazée de (1R,2R,3S,4S)-cyclopentane-1,2,3,4-tétrayletétrakis(méthylène) tétrakis(4-méthylbenzènesulfonate) 35 (500 mg, 0.62 mmol) dans du DMF (40 ml) est ajouté du thiocyanate de

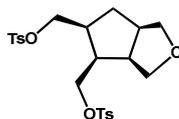
potassium (700 mg, 6.2 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 5 h et évaporé à sec. Le résidu est purifié par colonne chromatographique (12 g SiO₂, éluant 100% CH₂Cl₂) afin de fournir un solide jaune clair correspondant au S,S',S'',S'''-(1R,2R,3S,4S)-cyclopentane-1,2,3,4-tétrayltetrakis(méthylène)tétraéthanethioate **37** recherché. (120 mg, 50 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.1-2.6 (m, 8H), 2.32 (s, 12 H), 2.3-2.1 (m, 5H), 1.1 (m, 1H). ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195.8, 46.4, 41.0, 36.5, 32.1, 30.4, 26.2 DEPT 135 46.4 (CH), 41.0 (CH), 36.5 (CH₂), 32.1 (CH₂), 30.4 (CH₃), 26.2 (CH₂). MS [M+H]⁺ : m/z = 487, [M+NH₄]⁺ : m/z = 504, [M+Na]⁺ : m/z = 509, [M+K]⁺ : m/z = 525.

Synthèse du (1S,2S,3R,4R)-tétraéthyl-cyclopentane-1,2,3,4-tétrathiol **38.** A une solution dégazée de S,S',S'',S'''-(1R,2R,3S,4S)-cyclopentane-1,2,3,4-tétrayltetrakis(méthylène)tétraéthanethioate **37** (100 mg, 0.24 mmol) dans un mélange eau/ méthanol 5 : 1 (6 ml) est ajouté du carbonate de potassium. La formation du tétrathiol attendu, le (1S,2S,3R,4R)-tetraéthyl-cyclopentane-1,2,3,4-tétrathiol **38** est suivie par CCM (éluant 100 % CH₂Cl₂) et est totale après agitation à température ambiante pendant 2 h. Ce composé étant très sensible à l'oxygène, il est utilisé brut sans purification pour les étapes suivantes.

Préparation du ((3aR,4R,5S,6aR)-hexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4,5-diyl)diméthaneR (R= Ac **39**, CN **40**, H **41**)



Synthèse du ((3aR,4S,5S,6aR)-hétéro-1H-cyclopenta[c]furan-4,5-diyl)bis(méthylène) bis(4-méthylsulfonate benzène) **36.**



A une solution à 0°C de (1S,2S,3R,4R)-1,2,3,4-tétrakis(méthanol)cyclopentane **34** (360 mg, 1.9 mmol) dans de la pyridine (20 ml) est ajouté du chlorure de *p*-tosyle (2.15 g, 11.3 mmol). Après agitation à température ambiante la nuit, de la glace (50 ml) est ajoutée et le milieu réactionnel acidifié jusqu'à pH = 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 30 ml) et les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (2 x 30 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec pour laisser un solide blanc. Une purification par colonne chromatographique (14 g SiO₂, éluant dichlorométhane 100 %) conduit au ((3aR,4S,5S,6aR)-hétéro-1H-cyclopenta[c]furan-4,5-diyl)bis(méthylène) bis(4-méthylsulfonate benzène) **36** pur désiré, sous forme d'un solide blanc. (300 mg, 35 %). Cet éther di-tosyl **36** est également un sous produit de la réaction de tosylation du tétraol **34** en tétratosyl **35** (favorisée à basse température), et peut être obtenu dans des rendements aux alentours de 20-30 % après séparation par colonne chromatographique du tétratosyl. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.75 (d, 4H, 8.2 Hz), 7.34 (d, 4H, 8.2 Hz), 4.01 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.45 (2 x 3H), 2.34 (m, 1H), 1.98 (s large, 1H), 1.68 (m, 1H), 0.9 (m, 1H) DEPT135 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 129.96 (2H), 127.86 (2H), 70.309 (1H), 68.61 (1H), 44.66 (2H), 40.89 (2H), 31.24 (3H), 21.66 (2H).

Synthèse du S,S'-((3aR,4R,5S,6aR)-hétéro-1H-cyclopenta[c]furan-4,5-diyl)bis(méthylène) diéthanethioate **39.** A une solution dégazée de ((3aR,4S,5S,6aR)-hexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4,5-diyl)bis(méthylène) bis(4-méthylsulfonate benzène) **36** (300 mg, 0.62 mmol) dans du DMF (20 ml) est ajouté du thioacétate de potassium (360 mg, 3.12 mmol) dans du DMF (5 ml). Le mélange est agité à 60°C une nuit et évaporé à sec. Le résidu est dissous dans une solution saturée de chlorure d'ammonium (30 ml) et la phase aqueuse extraite avec du dichlorométhane (3 x 30 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (2 x 30 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec pour donner une huile rouge. Après purification par colonne chromatographique (14 g SiO₂, éluant pentane/dichlorométhane 10 : 0 à 1 : 2), le S,S'-((3aR,4R,5S,6aR)-hétéro-1H-cyclopenta[c]furan-4,5-diyl)bis(méthylène) diéthanethioate **39** attendu est obtenu sous forme d'une huile orange. (150 mg,

35 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.65 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.31 (s, 2 x 3H), 2.13 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.1 (m, 1H) ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 195.4, 69.07, 46.35, 41.66, 36.87, 30.2, 27.94 DEPT135 (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 69.10 (CH_2) 46.38 (CH), 41.68 (CH), 36.89 (CH_2), 30.2 (CH_3), 27.97 (CH_2). MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 289$, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: $m/z = 206$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $m/z = 311$, $[\text{M}+\text{K}]^+$: $m/z = 327$.

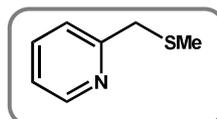
Synthèse du ((3aR,4R,5S,6aR)-4,5-bis(méthylthiocyanato)héhahydro-1H-cyclopenta[c]furan 40.

A une solution dégazée de ((3aR,4S,5S,6aR)-hexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4,5-diyl)bis(méthylène) bis(4-méthylesulfonate benzene) **36** (120 mg, 0.25 mmol) dans du DMF (15 ml) est ajouté du thiocyanate de potassium (290 mg, 3 mmol). Le mélange est agité à 120°C une nuit et versé sur de la glace (100 ml). Après extraction de la phase aqueuse avec du dichlorométhane (3 x 20 ml), les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (2 x 20 ml), séchées (MgSO_4) et évaporées à sec pour fournir le (3aR,4R,5S,6aR)-4,5-bis(méthylethiocyanato)héhahydro-1H-cyclopenta[c]furan **40** recherché sous forme d'une huile jaune utilisée sans purification pour les étapes suivantes. (60 mg, 95 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.71 (m, 4H), 3.04 (m, 1H + 4H), 2.50 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.23 (m, 2H) ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 111.66, 77.23, 68.76, 45.83, 42.08, 36.48, 34.75 DEPT135 (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 77.23 (CH), 68.79 (CH), 45.85 (CH), 42.11 (CH), 36.51 (CH_2), 34.78 (CH_2). MS $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: $m/z = 272$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $m/z = 277$, $[\text{M}+\text{K}]^+$: $m/z = 293$.

Synthèse du ((3aR,4R,5S,6aR)-héhahydro-1H-cyclopenta[c]furane-4,5-diyle)diméthanethiol 41.

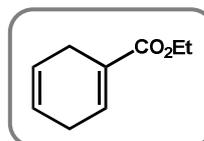
A une solution de S,S'-((3aR,4R,5S,6aR)-héhahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4,5-diyl)bis(méthylène) diéthanethioate **39** (220 mg, 0.75 mmol) dans du méthanol (10 ml) est ajouté de l'hydroxyde de potassium broyé (45 mg, 0.8 mmol). Après agitation à température ambiante pendant 1 h, le milieu réactionnel est évaporé et l'huile incolore résultante correspondante au ((3aR,4R,5S,6aR)-héhahydro-1H-cyclopenta[c]furane-4,5-diyle)diméthanethiol **41** utilisée brute pour les étapes suivantes. Une petite fraction du mélange est traitée de manière similaire aux autres thiols (ajout d'une solution de chlorure d'ammonium dégazée, extraction avec de l'éther diéthylique, séchage et évaporation des phases organiques rassemblées) afin d'isoler le produit de la réaction et de conclure à la pureté du produit **41**. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.68 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 2.8-2.5 (m, 4H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.35 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.0 (m, 1H) ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 68.94, 45.78, 45.73, 36.88, 25.50 DEPT135 (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 68.94 (CH_2) 45.78 (CH), 45.73 (CH), 36.88 (CH_2) 25.50 (CH_2).

Préparation du 2-(méthylthiométhyl)pyridine 48



A une solution de chlorhydrate de 2-chloropicolyl (750 mg, 4.5 mmol) dans du DMSO (15 ml) est ajouté du KOH broyé (environ 2.5 g, excès) et du thiométhoxyde de sodium (500 mg, 1.6 eq). La solution est agitée à température ambiante une nuit et arrêtée avec de l'eau distillée (25 ml). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (4 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure dégazée (25 ml), séchées (MgSO_4) et évaporées à sec. Le résidu est purifié par colonne chromatographique (18 g SiO_2 , éluant acétate d'éthyle/cyclohexane 1:6) et conduit au 2-(méthylthiométhyl)pyridine **48** recherché, sous forme d'une huile incolore (300 mg, 48 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.55-8.52 (ddd, 4.9 Hz, 2 Hz, 1 Hz), 7.68-7.62 (td, 7.7 Hz, 1.9 Hz), 7.375-7.34 (dt 7.9 Hz, environ 1 Hz), 7.18-7.13 (ddd, 7.3 Hz 4.9 Hz 0.9 Hz), 2.06 (s, 3H), 3.8 (s, 2H), DEPT135 (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 149.28 (CH), 136.68 (CH), 122.97 (CH), 121.87 (CH), 40.11 (CH_2), 15.17 (CH_3).

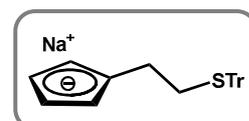
Préparation du ethyl cyclohexa-1,4-dienecarboxylate 49



A une solution de benzoate d'éthyle (10.5 g, 70 mmol) dans du THF (20 ml) est ajoutée de l'eau (1.5 ml, 105 mmol) et condensé à -78°C de l'ammoniac (200 ml). Du sodium est ajouté par portions

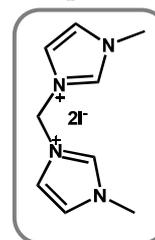
(environ 4 g au total, 175 mmol) donnant une coloration bleue intense à la solution. Chaque ajout est répété dès lors que la couleur bleue disparaît. Après agitation à -78°C pendant environ 30 min., la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (200 ml). Le milieu réactionnel est laissé évaporé la nuit et extrait avec de l'éther diéthylique (environ 3 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau distillée (2 x 50 ml) et de la saumure (2 x 50 ml), séchées (MgSO_4) et évaporées à sec. Une huile incolore correspondant au composé **49** recherché est obtenue, sous forme d'un mélange avec le réactif de départ (environ 4/1). (2.7 g, 26 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), sous forme d'un mélange d'isomères (24 H au total dont 3 + 4 éthyléniques), 6.93 (1H, $J = 5.7$ Hz), 6.39-6.35 (1 H), 5.92-5.79 (m, 5H), 4.20 (s, 4H, $J = 7.1$ Hz), 2.67 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.28 (q, 6H, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 136.67, 132.74, 129.47, 128.25, 126.99, 126.29, 122.21, 121.92, 60.89, 60.86, 60.35, 41.74, 25.78, 22.70, 20.99, 14.27, 14.21, 14.14. DEPT135 (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 137.11 (CH), 133.18 (CH), 129.91 (CH), 128.69 (CH), 127.44 (CH), 126.73 (CH), 122.64 (CH), 61.33 (CH_2), 61.30 (CH_2), 60.80 (CH_2), 26.22 (CH), 23.14 (CH), 21.43 (CH), 14.71 (CH_3), 14.65 (CH_3), 14.58 (CH_3).

Préparation de l'anion sodium 2-(2-(tritylthio)éthyl)cyclopenta-2,4-diène-1-ure **51**



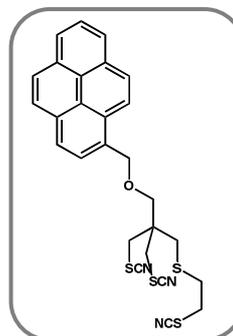
A une suspension d'hydrure de sodium (60 % dans de l'huile, 10 mg, 0.27 mmol), préalablement lavé avec du pentane, dans du THF distillé et dégazé (5 ml), du 2-(cyclopenta-1,3 diényl)éthyl(trityl)sulfane **8** (90 mg, 0.25 mmol) dans du THF distillé et dégazé (3 ml) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 1 h., évaporé à sec et utilisé brut pour l'étape suivante (la complexation avec un complexe de ruthnium).

Préparation du diiodo 3,3'-methylenebis(1-méthyl-1H-imidazol-3-ium) **57**

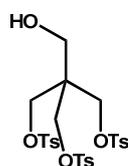


Une solution de N-méthylimidazole (2.9 ml, 36 mmol) et de diiodométhane (1.5 ml, 18 mmol) dans du THF distillé (6 ml) est chauffé dans un schlenk à 110°C pendant 1 h. Le précipité est filtré, lavé avec du THF (20 ml) et du toluène (20 ml) et séché le week-end dans un dessiccateur pour conduire au produit recherché **57** sous forme d'un solide jaune pâle très hygroscopique. (7.1 g, 91 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ (ppm) 9.379 (s, 2 x 1H), 7.975 (t, 2 x 1H, 1.65 Hz), 7.805 (t, 2 x 1H, 1.65 Hz), 6.659 (s, 2H), 3.903 (s, 2 x 3H) DEPT135 (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 137.984 (2 x CH), 124.362 (2 x CH), 121.877 (2 x CH), 58.112 (CH_2), 36.353 (2 x CH_3).

Préparation du(3-(pyren-1-ylmethoxy)-2,2-bis(thiocyanatométhyl)propyl)(2-thiocyanatoéthyl)sulfane

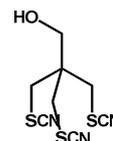


Synthèse du 2-(hydroxyméthyl)-2-(tosyloxyméthyl)propane-1,3-diyl bis(4-méthylbenzènesulfonate) **61**.



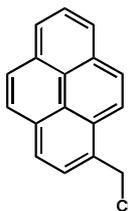
A une solution dégazée de pentaerythritol (5.06 g, 37.5 mmol) dans de la pyridine distillée (110 ml) est ajouté du chlorure de *p*-tosyl (29 g, 152 mmol). Le mélange est agité sous azote à température ambiante une nuit et la pyridine évaporée. Le résidu est dissous dans du dichlorométhane (500 ml) et la phase organique lavée avec de l'eau (3 x 150 ml), une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (150 ml) et avec de la saumure (150 ml). L'évaporation sous vide des solvants, une précipitation à l'éther diéthylique et une filtration du solide obtenu permettent d'éliminer le tétratosyl, produit secondaire de la réaction. Le filtrat est récupéré et évaporé à sec afin de conduire au 2-(hydroxyméthyl)-2-(tosyloxyméthyl)propane-1,3-diyl bis(4-méthylbenzènesulfonate) **61** recherché sous forme d'un solide blanc. 7.4 g (33 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.63 (d, 3 x 4H, 8 Hz), 7.27 (d, 3 x 4H, 8 Hz), 3.85 (s, 3 x 2H), 3.45 (s, 2H), 2.38 (s, 3 x 3H).

Synthèse du 3-thiocyanato-2,2-bis(thiocyanatométhyl)propan-1-ol **62**.



A une solution dégazée de 2-(hydroxyméthyl)-2-(tosyloxyméthyl)propane-1,3-diyl bis(4-méthylbenzènesulfonate) **61** (2.98 g, 4.98 mmol) dans du DMF (20 ml) est ajouté du thiocyanate de potassium (5.8 g, 60 mmol). Après agitation à 120°C la nuit, le mélange est versé sur de la glace (200/300 ml) et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 150 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure dégazée (20 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec. L'huile jaune obtenue est purifiée par colonne chromatographique (40 g SiO₂, éluant toluène/acétate d'éthyle 10 :0 jusqu'à 7 :3) pour donner 400 mg d'un solide jaune correspondant au 3-thiocyanato-2,2-bis(thiocyanatométhyl)propan-1-ol **62** recherché (32 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.85 (s, 2H), 3.32 (s, 3 x 2H) ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 62.26, 36.56 DEPT135 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 62.24 (CH₂) 36.54 (3 x CH₂)

Synthèse du 1-(chlorométhyl)pyrène **63**.

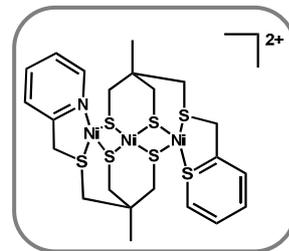


A une solution de chlorure de thionyle (100 µl, 0.8 mmol) et de pyridine (70 µl, 1 mmol) dans du dichlorométhane (10 ml), le tout refroidi à -10°C, est ajouté du pyrène-1-ylméthanol (300 mg, 1.29 mmol). Le mélange est agité à -10°C pendant 6 h. et évaporé à sec. Le résidu est purifié par colonne chromatographique (10 g SiO₂, éluant cyclohexane/dichlorométhane 3 :1) pour donner un solide jaune/marron correspondant au 1-(chlorométhyl)pyrène **63** recherché. 72 mg (56 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.4-8.0 (m, 9H), 5.33 (s, 2H) ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 128.40, 128.04, 127.68, 127.31, 126.20, 125.67, 124.75, 122.76, 44.78 DEPT135 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 128.4 (1H), 128.04 (1H), 127.69(1H), 127.32(1H), 126.21(1H), 125.67(1H), 124.75(1H), 122.77 (1H), 44.78 (2H).

Synthèse du 1-((3-thiocyanato-2,2-bis(thiocyanatométhyl)propoxy)méthyl)pyrène **64.** A une solution dégazée de 3-thiocyanato-2,2-bis(thiocyanatométhyl)propan-1-ol **62** (70 mg, 0.27 mmol) dans du THF distillé et dégazé (10 ml) est ajouté de l'hydruide de sodium (1.7 eq, 10 mg) et du 1-(chlorométhyl)pyrène (70 mg, 0.27 mmol). Après agitation à température ambiante pendant 4 h., le mélange est arrêté avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (10 ml) et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure dégazée (10 ml), séchées (MgSO₄) et évaporées à sec. L'huile jaune obtenue est purifiée par colonne chromatographique (4 g SiO₂, éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9 :1) pour donner un solide jaune correspondant au 1-((3-thiocyanato-2,2-bis(thiocyanatométhyl)propoxy)méthyl)pyrène **64** recherché. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) MS : recherché : 473 Da, trouvé : 416 Da (**64** - SCN). (72 mg, 56 %).

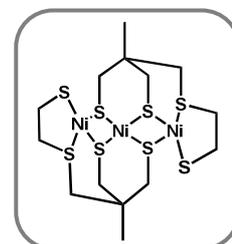
Préparation des complexes

Préparation du complexe trinuécléaire de nickel « wallaby à queue pyridine » 43



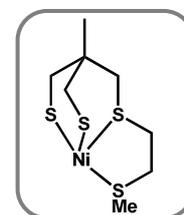
A une solution dégazée de 2-méthyl-2-((pyridin-2-ylméthylthio)méthyl)propane-1,3-dithiol (94 mg, 0.36 mmol) **19** dans de l'acétonitrile dégazé et distillé (20 ml) est ajouté du K_2CO_3 (110 mg, 0.8 mmol). Après avoir été agitée pendant 30 min., du $Ni(ACN)_6(BF_4)_2$ (170 mg, 1 eq) est ajouté lentement. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h., filtré à l'aide d'une canule pour enlever les sels résiduels et précipité avec de l'éther diéthylique. Le solide rouge/marron précipité est totalement soluble dans de l'acétonitrile, partiellement soluble dans le dichlorométhane et les alcools primaires (méthanol, éthanol) et insoluble dans l'eau. Des analyses par spectrométrie de masse ont montré la présence de ce composé majoritaire **43**, avec un faible pourcentage de composé pentanucléaire de nickel avec quatre ligands ($[Ni_5L_4]^{2+}$) et encore plus faible de $[Ni_1L_1]$. Ce dernier peut être isolé par purification sur colonne chromatographique (éluant dichlorométhane/méthanol, 100:0 à 90:10). UV (DMF, 340 nm, 465 nm). MS $[M]^{2+}$: $m/z = 343,9$

Préparation du complexe trinuécléaire de nickel « wallaby à queue thiol » 45



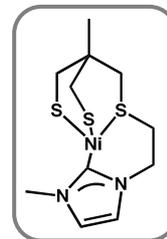
A une solution de 4-((2-(tritylthio)éthylthio)méthyl)-4-méthyl-1,2-dithiolane (220 mg, 0.47 mmol) **17** dans un mélange TFA/dichlorométhane (3 ml/3 ml) est ajouté du triéthylsilane (0.3 ml, 1.88 mmol). Après agitation sous argon à température ambiante la nuit, la solution est évaporée à sec. Le résidu brut est dissout dans de l'acétonitrile distillé et dégazé (10 ml) et du K_2CO_3 (300 mg, 2.35 mmol) est additionné. Après avoir été agitée pendant 30 min., du $Ni(ACN)_6(BF_4)_2$ (200 mg, 0.47 mmol) est ajouté lentement. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h., filtré à l'aide d'une canule pour enlever les sels résiduels et précipité avec de l'éther diéthylique. Le précipité est purifié par colonne chromatographique (8 g SiO_2 , éluant dichlorométhane/méthanol, 100:0 à 90:10) et séché afin d'obtenir le complexe trinuécléaire de nickel **45** sous forme d'un solide rouge. Des cristaux rouge foncés analysables par DRX sont obtenus par évaporation lente à température ambiante d'une solution saturée d'acétonitrile ou par diffusion lente à 4°C de pentane dans du dichlorométhane. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) L'interprétation a été faite (cf. fig 65 p.99) UV (DMF, 295 nm, 425 nm, 550 nm). MS $[M+H]^+$: $m/z = 626$, $[M+Na]^+$: $m/z = 649$

Tentative de préparation du complexe nickel « wallaby à queue thioéther » 46



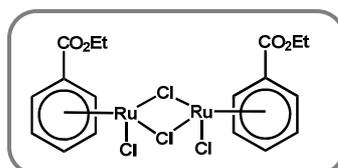
A une solution dégazée de 2-méthyl-2-((2-(méthylthio)éthylthio)méthyl)propane-1,3-dithiol **32** (50 mg, 0.21 mmol) dans de l'acétonitrile distillé et dégazé (10 ml) est ajouté du K_2CO_3 (90 mg, 0.63 mmol). Après avoir été agitée pendant 30 min., du $Ni(ACN)_6(BF_4)_2$ (100 mg, 0.21 mmol) est ajouté lentement. Dès le début, un précipité marron apparaît et l'agitation est poursuivie pendant 2 h. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et lavé avec du méthanol distillé et dégazé. Le solide marron ainsi obtenu est séché et s'avère insoluble dans les solvants organiques usuels, excepté dans le DMF et le DMSO. UV (DMF, 333 nm, 470 nm).

Tentative de préparation du complexe de nickel « wallaby à queue carbone » 47



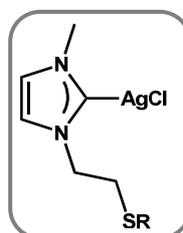
A une solution de bromure de 3-méthyl-1-(2-((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)éthyl)-1H-imidazol-3-ium 21 (98 mg, 0.28 mmol) dans un mélange TFA/dichlorométhane (2 ml/2 ml) est ajouté du triéthylsilane (0.17 ml, 1.7 mmol). Après agitation sous argon à température ambiante la nuit, la solution est évaporée à sec. Le résidu brut est dissout dans de l'acétonitrile distillé et dégazé (10 ml) et du K_2CO_3 (114 mg, 3 eq) et du $tBuOK$ (60 mg, 2 eq) sont additionnés, le mélange prenant une coloration jaune signe de la formation du carbène. Après avoir été agitée pendant 30 min., du $Ni(ACN)_6(BF_4)_2$ (200 mg, 0.47 mmol) est ajouté lentement. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h., filtré à l'aide d'une canule pour enlever les sels résiduels et précipité avec de l'éther diéthylique. Le solide marron est uniquement soluble dans du méthanol et de l'acétonitrile.

Préparation du complexe 50



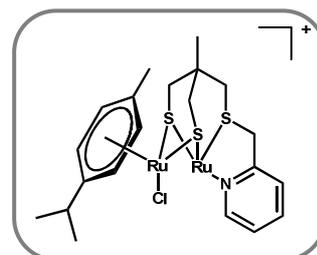
A une solution d'éthyl cyclohexa-1,4-dienecarboxylate 49 (2 g, 13.1 mmol) dans de l'éthanol (15 ml) est ajouté du $RuCl_3 \cdot xH_2O$ (860 mg, 3.3 mmol). Le mélange est chauffé à reflux pendant une nuit et précipité avec de l'éther diéthylique. Le précipité orange/rouge est filtré et purifié à l'aide d'un montage de Soxhlet avec de l'éthanol comme solvant et conduit au complexe arène- CO_2Et dimérique de chlorure de ruthénium 50. Une recristallisation par diffusion d'éther diéthylique dans de l'éthanol donne des cristaux rouge foncé correspondant au complexe attendu. (880 mg, 83 %). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) 6.46 (d, 2 x 2H, J = 5.9 Hz), 5.98 (t, 2 x 1H, J = 5.6 Hz), 5.77 (t, 2 x 2H, 5.9 Hz), 4.46 (q, 2 x 2H, J = 7.1 Hz), 1.42 (t, 2 x 3H, J = 7.1 Hz)

Préparation du complexe NHC-Ag 52



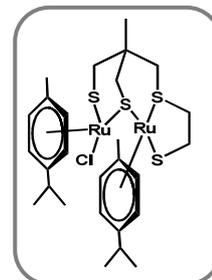
A une solution de bromure de 1-méthyl-3-(2-(tritylthio)éthyl)-1H-imidazol-3-ium 10 (R = H, 90 mg) ou 11 (R = Tr, 180 mg, 0.4 mmol) dans du dichlorométhane (20 ml), le tout dégazé et maintenu à l'abri de la lumière, est ajouté du Ag_2O (140 mg, 0.6 mmol). Le mélange est agité à température ambiante la nuit et le précipité blanc d' $AgBr$ filtré et lavé avec du dichlorométhane (10 ml) et de l'acétonitrile (20 ml). Le filtrat est évaporé à sec pour donner un solide marron correspondant au complexe d'argent 52 recherché. (R = H, 70 mg, 53 % ; R = Tr, 130 mg, 56 %). La RMN 1H montre la disparition du proton le plus acide (à 8.94 pour 10 et 9.23 pour 11).

Préparation du complexe dimère de ruthénium « wallaby à queue pyridine » 53



A une solution dégazée de 2-méthyl-2-((pyridin-2-ylméthylthio)méthyl)propane-1,3-dithiol (60 mg, 0.23 mmol) **20** dans de l'acétonitrile dégazé et distillé (20 ml) est ajouté du K_2CO_3 (100 mg, 0,7 mmol). Après avoir été agitée pendant 30 min., du $Ni(ACN)_6(BF_4)_2$ (110 mg, 0.23 mmol) est ajouté lentement. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h., filtré à l'aide d'une canule. Une solution de $[Ru-p-cym-(C_6H_5)Cl_2]_2$ (58 mg, 0.115 mmol) dans de l'acétonitrile (10 ml) est ajoutée lentement. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante la nuit. Après filtration, le filtrat est évaporé à sec pour donner un composé di-ruthénium **53** majoritaire non purifié sous forme d'un solide orange foncé, dont la présence est confirmée par spectroscopie de masse (*cf.* fig. 68, p105). UV (DMF, 332 nm, 465 nm)

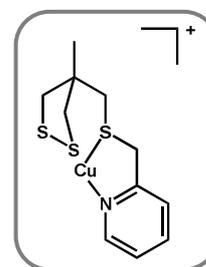
Préparation du complexe dimère de ruthénium « wallaby à queue thiol » **54**



Protocole « inhabituel » par effet template. A une solution de 4-méthyl-4-((2-(tritylthio)éthylthio)méthyl)-1,2-dithiolane **17** (120 mg, 0.26 mmol) dans mélange TFA/dichlorométhane (2 ml/2 ml) est ajouté du triéthylsilane (0,2 ml, 1,25 mmol). Après agitation sous argon à température ambiante la nuit, la solution est évaporée à sec. Le résidu brut est dissout dans de l'acétonitrile distillé et dégazé (20 ml) et du K_2CO_3 (180 mg, 1.4 mmol) est additionné. Après avoir été agitée pendant 30 min., du $Ni(ACN)_6(BF_4)_2$ (122 mg, 0.26 mmol) est ajouté lentement. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h. et filtré à l'aide d'une canule pour enlever les sels résiduels. Une solution de $[Ru-p-cym-(C_6H_5)Cl_2]_2$ (80 mg, 0.13 mmol) dans de l'acétonitrile (10 ml) est ajoutée lentement. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante la nuit. Après filtration, le filtrat est évaporé à sec et le résidu purifié par colonne chromatographique (éluant dichlorométhane/méthanol, 100:0 à 90:10) pour donner le composé diruthénium **54** sous forme d'un solide orange foncé, dont la présence est confirmée par spectroscopie de masse (*cf.* fig. 71, p107). (100 mg, 58 %).

Protocole « standard ». A une solution de 4-méthyl-4-((2-(tritylthio)éthylthio)méthyl)-1,2-dithiolane **17** (120 mg, 0.26 mmol) dans mélange TFA/dichlorométhane (2 ml/2 ml) est ajouté du triéthylsilane (0.2 ml, 1.25 mmol). Après agitation sous argon à température ambiante la nuit, la solution est évaporée à sec. Le résidu brut est dissout dans de l'acétonitrile distillé et dégazé (20 ml) et du K_2CO_3 (180 mg, 1.4 mmol) est additionné. Après avoir été agitée pendant 30 min., du $[Ru-p-cym-(C_6H_5)Cl_2]_2$ (160 mg, 0.26 mmol) est ajouté lentement. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante la nuit. Après filtration, le filtrat est évaporé à sec et le résidu purifié par colonne chromatographique (éluant dichlorométhane/méthanol, 100:0 à 90:10) pour donner le composé diruthénium **54** sous forme d'un solide orange foncé, dont la présence est confirmée par spectroscopie de masse (mélangé à de nombreux produits secondaires) (*cf.* fig. 73, p108). (80 mg, 45 %).

Préparation du complexe de cuivre « wallaby à queue pyridine » **55**

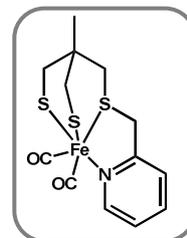


Par réaction avec un précurseur de Cu(II). A une solution de « wallaby à queue pyridine » **20** (45 mg, 0.17 mmol) dans de l'acétonitrile distillé et dégazé (20 ml) est ajouté du $Cu(ClO_4)_2(H_2O)_6$ (65 mg, 0.17 mmol). Après agitation pendant 1 h., du K_2CO_3 est ajouté (60 mg, 0,42 mmol) et la solution prend petit à petit une coloration jaune. Un précipité jaune apparaît et est éliminé par filtration. Le filtrat est récupéré et évaporé à sec donnant un solide jaune. Des analyses par spectrométrie de masse et par RMN 1H suggère la présence du composé représenté ci-dessus. Le précipité jaune a été analysé

et correspond au même composé que celui présent dans le filtrat. Les deux produits ont été rassemblés pour donner le complexe de cuivre(I) 55 (75 mg, 91 %).

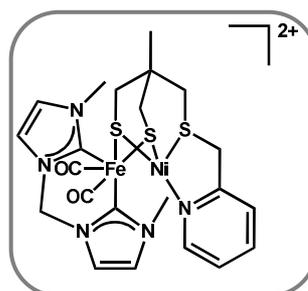
Par réaction avec un précurseur de Cu(II). A une solution de « wallaby à queue pyridine » sous forme oxydée 19 (40 mg, 0.155 mmol) dans de l'acétonitrile distillé et dégazé (10 ml) est ajouté du $\text{Cu}(\text{ACN})_4\text{PF}_6$ (58 mg, 0.155 mmol). Après agitation à température ambiante la nuit, un précipité blanc est éliminé et le filtrat évaporé à sec. Le solide jaune résultant, soluble dans l'acétonitrile et le dichlorométhane, est analysé par RMN ^1H qui conduit au même spectre qu'avec le produit isolé avec la méthode précédente. (60 mg, 83 %)

Tentative de préparation du complexe de fer « wallaby à queue pyridine » 56

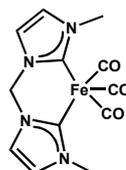


A une solution de 2-(((4-méthyl-1,2-dithiolan-4-yl)méthylthio)méthyl)pyridine 19 (100 mg, 0.4 mmol) dans de l'acétonitrile distillé et dégazé (10 ml) est ajouté du $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (58 μl , 0.43 mmol). La solution est chauffée à 50°C pendant 1 j. et précipitée avec de l'éther diéthylique dégazé. Le filtrat fut évaporé pour donner 70 mg de ligand de départ et le précipité séché pour donner un solide orange qui d'après le spectre IR pourrait correspondre au produit recherché 56 (20 mg, 14%, 46 % basé sur la récupération du ligand de départ).

Tentative de préparation du complexe Ni-Fe dicarbène « wallaby à queue pyridine » 60

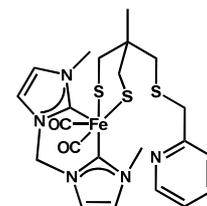


Tentative de synthèse du complexe de Fe(0)-dicarbène 58.



A une solution de diiodo 3,3'-méthylènebis(1-méthyl-1H-imidazol-3-ium) 57 (175 mg, 0.4 mmol) dans de l'acétonitrile distillé et dégazé (20 ml) est ajouté du *t*BuOK (160 mg, 1.4 mmol). La coloration devient immédiatement rouge intense et le milieu réactionnel est agité pendant 1 h. à température ambiante. Le précipité et le *t*-BuOK résiduel sont filtrés et le filtrat récupéré et mélangé avec du $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (45 μl , 0.4 mmol) à température ambiante la nuit. Après évaporation à sec, le solide résiduel pouvant correspondre au complexe de Fe(0) 58 recherché (analyse par IR) est utilisé sans purification pour l'étape suivante.

Tentative de synthèse du complexe de Fe(II) dicarbène « wallaby à queue pyridine » 59.



Le complexe de Fe(0) 58 est redissous dans de l'acétonitrile distillé et dégazé (20 ml) et du « wallaby à queue pyridine » sous forme oxydée 19 (100 mg, 0.39 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante la nuit, filtré et le filtrat évaporé à sec pour conduire à un solide noir, soluble dans les solvants organiques usuels dont le dichlorométhane et l'acétonitrile, utilisé sans

purification pour l'étape suivante. L'analyse par spectrométrie de masse conclut à la présence d'un fragment pouvant provenir du composé recherché (par perte d'un CO, certainement pendant l'analyse car des bandes CO sont visibles en IR, et d'un fragment 2-méthylpyridine).

Tentative de synthèse du complexe de Ni-Fe(II) dicarbène « wallaby à queue pyridine » 60. Le complexe de Fe(II) 59 (0.2 mmol) est redissous dans de l'acétonitrile distillé et dégazé (10 ml) et additionné sur une solution de Ni(ACN)₆(BF₄)₂ (62 mg, 0.2 mmol) dans de l'acétonitrile distillé et dégazé (5 ml). Le milieu réactionnel est évaporé à sec et conduit à un solide rouge foncé, dont aucune analyse n'a confirmé qu'il s'agit effectivement du complexe Ni-Fe 60 attendu.

Préparation du Ni(DMF)₆(ClO₄)₂.

A une solution de perchlorate de nickel hexahydraté (3 g, 8.2 mmol) dans du DMF anhydre (5 ml) est ajouté de l'orthoformiate de triéthyle (9.7 g, 65.6 mmol). Après agitation à température ambiante la nuit, de l'éther diéthylique est ajouté au milieu réactionnel et conduit à l'apparition d'un précipité vert correspondant au Ni(DMF)₆(ClO₄)₂ recherché (12 g, 85 %).

Préparation du Ni(ACN)₆(BF₄)₂.

Une solution de NOBF₄ (1.1 g, 9.4 mmol) et de Ni (1.5 g, excès) dans de l'acétonitrile distillée et dégazée (80 ml) est soumise à plusieurs cycles vide/argon. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante sous pression réduite pendant une nuit. Après évaporation jusqu'à un volume résiduel d'environ 15 ml, la solution est filtrée et de l'éther diéthylique distillé et dégazé (environ 100 ml) est ajouté au filtrat. Un solide violet qui correspond au composé recherché est filtré, lavé plusieurs fois avec de l'éther diéthylique et séché sous vide. (1.75 g, 78 %).

ANNEXES

Données cristallographiques

La résolution des structures cristallographiques présentées dans cette thèse ont été réalisées par M. Giorgi au spectropole de l'université AMU à Marseille et sont représentées à l'aide du logiciel Mercury avec des ellipsoïdes à 50 % de probabilité.

Le facteur R obtenu pour le complexe 45 est de 2,62 %, ce qui est assez éloigné de la zone des 0.2-0.6% généralement observée (avec des résolutions d'environ 2.5Å).

La maille est orthorombique avec : $a = 16.0517$, $b = 12.6900$, $c = 11.0788$. Le volume de la maille est de 2256.71 \AA^3 et contient 8 molécules (ou formules chimiques) : $Z = 8$.

Les données cristallographiques concernant le complexe trinuécléaire de nickel 45 sont répertoriées dans les tableaux ci-dessous.

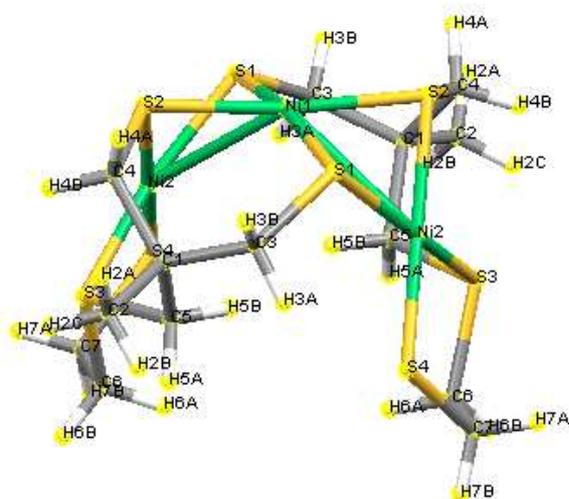


Fig 123. Numérotation des atomes du complexe 45

Tab 15. Longueurs de liaison pour le complexe 45

Numéro	Atome 1	Atome 2	Longueur (Å)
1	C1	C2	1.542
2	C1	C3	1.541
3	C1	C4	1.534
4	C1	C5	1.540
5	C2	H2A	0.961
6	C2	H2B	0.961
7	C2	H2C	0.960
8	C3	H3A	0.970
9	C3	H3B	0.970
10	C3	S1	1.823
11	C4	H4A	0.970
12	C4	H4B	0.971
13	C4	S2	1.806
14	C5	H5A	0.970
15	C5	H5B	0.970

16	C5	S3	1.826
17	C6	H6A	0.970
18	C6	H6B	0.970
19	C6	C7	1.506
20	C6	S3	1.823
21	C7	H7A	0.970
22	C7	H7B	0.970
23	C7	S4	1.823
24	S1	Ni1	2.1926
25	S1	Ni2	2.1930
26	S2	Ni1	2.1646
27	S2	Ni2	2.2001
28	S3	Ni2	2.1725
29	S4	Ni2	2.1675
30	Ni1	Ni2	2.7575
31	Ni1	S1	2.1926
32	Ni1	S2	2.1646
33	Ni1	Ni2	2.7575
34	Ni2	S1	2.1930
35	C1	C2	1.542(3)
36	C1	C3	1.541(3)
37	C1	C4	1.534
38	C1	C5	1.540
39	C2	H2A	0.961
40	C2	H2B	0.961
41	C2	H2C	0.960
42	C3	H3A	0.970
43	C3	H3B	0.970
44	C3	S1	1.823
45	C4	H4A	0.970
46	C4	H4B	0.971
47	C4	S2	1.806
48	C5	H5A	0.970
49	C5	H5B	0.970
50	C5	S3	1.826
51	C6	H6A	0.970
52	C6	H6B	0.970
53	C6	C7	1.506
54	C6	S3	1.823
55	C7	H7A	0.970
56	C7	H7B	0.970
57	C7	S4	1.823
58	S2	Ni2	2.2001
59	S3	Ni2	2.1725
60	S4	Ni2	2.1675

Tab 16. Angles mesurés pour le complexe 45

Number	Atome 1	Atome 2	Atome 3	Angle (°)
1	C2	C1	C3	106.7
2	C2	C1	C4	105.9
3	C2	C1	C5	109.5
4	C3	C1	C4	110.9
5	C3	C1	C5	110.0
6	C4	C1	C5	113.5
7	C1	C2	H2A	109.5
8	C1	C2	H2B	109.5
9	C1	C2	H2C	109.5
10	H2A	C2	H2B	109.4
11	H2A	C2	H2C	109.5
12	H2B	C2	H2C	109.4
13	C1	C3	H3A	107.2
14	C1	C3	H3B	107.2
15	C1	C3	S1	120.5
16	H3A	C3	H3B	106.9
17	H3A	C3	S1	107.2
18	H3B	C3	S1	107.2
19	C1	C4	H4A	107.5
20	C1	C4	H4B	107.5
21	C1	C4	S2	119.2
22	H4A	C4	H4B	107.0
23	H4A	C4	S2	107.5
24	H4B	C4	S2	107.5
25	C1	C5	H5A	109.0
26	C1	C5	H5B	109.0
27	C1	C5	S3	112.9
28	H5A	C5	H5B	107.8
29	H5A	C5	S3	109.0
30	H5B	C5	S3	109.0
31	H6A	C6	H6B	108.7
32	H6A	C6	C7	110.5
33	H6A	C6	S3	110.5
34	H6B	C6	C7	110.5
35	H6B	C6	S3	110.4
36	C7	C6	S3	106.3
37	C6	C7	H7A	109.7
38	C6	C7	H7B	109.7
39	C6	C7	S4	109.7
40	H7A	C7	H7B	108.2
41	H7A	C7	S4	109.7
42	H7B	C7	S4	109.8

43	C3	S1	Ni1	115.18
44	C3	S1	Ni2	114.95
45	Ni1	S1	Ni2	77.92
46	C4	S2	Ni1	112.90
47	C4	S2	Ni2	110.41
48	Ni1	S2	Ni2	78.36
49	C5	S3	C6	101.2
50	C5	S3	Ni2	97.87
51	C6	S3	Ni2	102.50
52	C7	S4	Ni2	101.61
53	S1	Ni1	S2	100.26
54	S1	Ni1	Ni2	120.31
55	S1	Ni1	S1	167.96
56	S1	Ni1	S2	80.47
57	S1	Ni1	Ni2	51.05
58	S2	Ni1	Ni2	51.39
59	S2	Ni1	S1	80.47
60	S2	Ni1	S2	173.12
61	S2	Ni1	Ni2	134.03
62	Ni2	Ni1	S1	51.05
63	Ni2	Ni1	S2	134.03
64	Ni2	Ni1	Ni2	107.49
65	S1	Ni1	S2	100.26
66	S1	Ni1	Ni2	120.31
67	S2	Ni1	Ni2	51.39
68	S2	Ni2	S3	91.54
69	S2	Ni2	S4	175.80
70	S2	Ni2	Ni1	50.25
71	S2	Ni2	S1	79.68
72	S3	Ni2	S4	92.13
73	S3	Ni2	Ni1	114.56
74	S3	Ni2	S1	165.51
75	S4	Ni2	Ni1	129.47
76	S4	Ni2	S1	97.13
77	Ni1	Ni2	S1	51.03
78	C2	C1	C3	106.7
79	C2	C1	C4	105.9
80	C2	C1	C5	109.5
81	C3	C1	C4	110.9
82	C3	C1	C5	110.0
83	C4	C1	C5	113.5
84	C1	C2	H2A	109.5
85	C1	C2	H2B	109.5
86	C1	C2	H2C	109.5
87	H2A	C2	H2B	109.4

88	H2A	C2	H2C	109.5
89	H2B	C2	H2C	109.4
90	C1	C3	H3A	107.2
91	C1	C3	H3B	107.2
92	C1	C3	S1	120.5
93	H3A	C3	H3B	106.9
94	H3A	C3	S1	107.2
95	H3B	C3	S1	107.2
96	C1	C4	H4A	107.5
97	C1	C4	H4B	107.5
98	C1	C4	S2	119.2
99	H4A	C4	H4B	107.0
100	H4A	C4	S2	107.5
101	H4B	C4	S2	107.5
102	C1	C5	H5A	109.0
103	C1	C5	H5B	109.0
104	C1	C5	S3	112.9
105	H5A	C5	H5B	107.8
106	H5A	C5	S3	109.0
107	H5B	C5	S3	109.0
108	H6A	C6	H6B	108.7
109	H6A	C6	C7	110.5
110	H6A	C6	S3	110.5
111	H6B	C6	C7	110.5
112	H6B	C6	S3	110.4
113	C7	C6	S3	106.3
114	C6	C7	H7A	109.7
115	C6	C7	H7B	109.7
116	C6	C7	S4	109.7
117	H7A	C7	H7B	108.2
118	H7A	C7	S4	109.7
119	H7B	C7	S4	109.8
120	Ni1	S1	Ni2	77.92
121	Ni1	S1	C3	115.18
122	Ni2	S1	C3	114.95
123	Ni1	S2	C4	112.90
124	Ni1	S2	Ni2	78.36
125	C4	S2	Ni2	110.41
126	C5	S3	C6	101.2
127	C5	S3	Ni2	97.87
128	C6	S3	Ni2	102.50
129	C7	S4	Ni2	101.61
130	S1	Ni2	Ni1	51.03
131	S1	Ni2	S2	79.68
132	S1	Ni2	S3	165.51

133	S1	Ni2	S4	97.13
134	Ni1	Ni2	S2	50.25
135	Ni1	Ni2	S3	114.56
136	Ni1	Ni2	S4	129.47
137	S2	Ni2	S3	91.54
138	S2	Ni2	S4	175.80
139	S3	Ni2	S4	92.13

Calculs DFT

Les paramètres calculés par DFT avec les deux bases BP86 et B3LYP (longueurs de liaison, angles, charges des atomes) sont répertoriés dans les tableaux ci-dessous).

Tab 17. Données structurales pour les espèces intermédiaires impliquées dans le cycle catalytique de production d'hydrogène à partir du complexe $[\text{Ni}'_3\text{S}'_4]^-$ (cf. fig.122), dans le DMF avec la base BP86.

Internal Coordinate	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}'_4]^-$ on nickel	$[\text{Ni}'_3\text{S}'_4]^-$	$[(\text{H}_2)\text{Ni}'_3\text{S}'_4]^-$	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}'_4]^-$ on nickel	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}'_4]^-$ on sulfur	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}'_4]^-$ on sulfur	$[\text{Ni}'_3\text{S}'_4]^-$	$[\text{Ni}'_3\text{S}'_4]^-$
Ni50-S42	2.386	2.179	3.500	3.715	2.307	2.309	2.295	2.199
Ni49-S47	2.197	2.198	2.197	2.202	2.285	2.201	2.300	2.229
Ni49-S46	2.178	2.179	2.178	2.179	2.280	2.179	2.295	2.200
Ni48-Ni49	2.768	2.767	2.785	2.780	2.727	2.764	2.760	2.728
Ni48-S45	2.201	2.194	2.196	2.200	2.231	2.207	2.238	2.230
Ni50-S43	2.202	2.198	2.196	2.175	2.281	2.299	2.300	2.228
Ni48-S41	2.200	2.194	2.201	2.222	2.242	2.213	2.238	2.230
H51-H52			0.894					
Ni48-S40	2.225	2.221	2.209	2.207	2.260	2.229	2.260	2.285
S43-H51	2.386		2.680	2.481	1.367	1.364		
Ni50-S44	2.373	2.220	2.219	2.257	2.305	2.297	2.306	2.248
Ni50-S41	2.244	2.227	2.225	2.167	2.295	2.278	2.287	2.245
Ni49-Ni50	4.745	4.494	4.839	4.736	4.557	4.552	4.598	4.466
Ni49-S40	2.222	2.220	2.216	2.218	2.296	2.222	2.306	2.249
Ni48-S44	2.217	2.221	2.213	2.244	2.265	2.240	2.260	2.285
Ni50-H51	1.472		1.622	1.463	2.988	2.956		
Ni49-S45	2.219	2.227	2.225	2.230	2.272	2.230	2.288	2.246
Ni49-S40-Ni48	77.0	77.1	78.0	77.9	73.5	76.8	74.4	74.0
S44-Ni50-S42	152.7	165.5	145.5	149.7	161.1	162.3	160.9	166.2
S46-Ni49-S45	91.6	91.4	91.5	91.6	91.3	91.5	91.1	90.8
Ni50-S41-Ni48	80.3	77.5	81.6	79.8	75.2	75.9	75.1	75.1
S47-Ni49-S45	173.7	174.2	173.2	172.3	170.4	173.4	170.0	171.9
Ni50-S44-Ni48	77.2	77.0	81.5	77.4	74.5	75.0	74.3	74.0
S46-Ni49-S40	164.9	165.5	164.8	163.8	162.8	164.4	160.9	166.2
S43-Ni50-S44	97.8	97.3	97.6	103.6	100.4	100.4	101.0	97.4
Ni49-S45-Ni48	77.5	77.5	78.1	77.8	74.6	77.1	75.1	75.1
S42-Ni50-S41	92.1	91.4	91.6	90.0	91.5	91.5	91.1	90.8
S43-Ni50-S41	176.5	174.2	167.8	168.0	171.1	171.8	170.0	172.0
S40-Ni49-S47	97.7	97.3	97.6	97.8	100.2	98.0	101.0	97.4
Ni49-Ni48-Ni50	114.7	108.6	116.9	115.7	112.1	111.0	112.8	109.9

Tab 18. Charges atomiques et populations de spin pour les espèces intermédiaires impliquées dans le cycle catalytique du complexe $[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$ (cf. fig.122), dans le DMF avec la base BP86.

Atom	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$ on nickel	$[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$	$[(\text{H}_2)\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^-$ on nickel	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^-$ on sulfur	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$ on sulfur	$[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^{2-}$	$[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^-$
S41	-0.19 0.04	-0.18 0.00	-0.18 0.00	-0.23 0.00	-0.38 0.07	-0.30 0.11	-0.39 0.06	-0.30 0.07
S40	-0.17 0.00	-0.17 0.00	-0.15 0.00	-0.19 0.00	-0.35 0.12	-0.19 0.01	-0.39 -0.11	-0.30 0.11
S46	0.31 0.00	0.31 0.00	0.31 0.00	0.29 0.00	0.20 0.08	0.30 0.00	0.17 -0.09	0.26 0.03
S47	-0.39 0.00	-0.34 0.00	-0.39 0.00	-0.41 0.00	-0.58 0.08	-0.40 0.00	-0.61 -0.08	-0.47 0.02
S45	-0.17 0.00	-0.18 0.00	-0.17 0.00	-0.21 0.00	-0.35 0.07	-0.21 0.01	-0.39 -0.06	-0.30 0.07
S44	-0.27 0.15	-0.17 0.00	-0.18 0.00	-0.33 0.00	-0.39 -0.09	-0.33 0.12	-0.39 0.11	-0.30 0.11
Ni48	0.47 0.02	0.46 0.00	0.47 0.00	0.46 0.00	0.45 0.09	0.46 0.01	0.45 0.00	0.45 0.30
S42	0.23 0.14	0.31 0.00	0.18 0.00	0.12 0.00	0.18 -0.09	0.19 0.09	0.17 0.09	0.26 0.03
Ni49	0.45 0.00	0.45 0.00	0.45 0.00	0.45 0.00	0.45 0.48	0.45 0.00	0.45 -0.58	0.44 0.11
S43	-0.29 0.02	-0.39 0.00	-0.35 0.00	-0.44 0.00	-0.10 -0.06	-0.09 0.06	-0.61 0.08	-0.47 0.02
H51	-0.09 0.01		0.00 0.00	-0.20 0.00	0.20 0.01	0.22 0.00		
Ni50	0.58 0.52	0.45 0.00	0.47 0.00	0.36 0.00	0.44 -0.61	0.46 0.60	0.45 0.58	0.44 0.11
H52			0.05 0.00					

Tab 19. Longueurs de liaison pour les espèces intermédiaires impliquées dans le cycle catalytique du complexe $[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$ (cf. fig.122), dans le DMF avec la base BP86.

Bond	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$ on nickel	$[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$	$[(\text{H}_2)\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^-$ on nickel	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^-$ on sulfur	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$ on sulfur	$[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^{2-}$	$[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^-$
Ni50-S42	0.53	0.73	0.00	0.00	0.56	0.57	0.55	0.67
Ni49-S47	0.85	0.84	0.84	0.82	0.69	0.83	0.67	0.76
Ni49-S46	0.73	0.73	0.72	0.71	0.57	0.72	0.55	0.67
Ni48-Ni49	0.18	0.18	0.17	0.18	0.26	0.18	0.21	0.24
Ni48-S45	0.73	0.73	0.73	0.71	0.69	0.70	0.67	0.66
Ni50-S43	0.88	0.84	0.87	0.82	0.65	0.62	0.67	0.76
Ni48-S41	0.74	0.73	0.74	0.71	0.66	0.73	0.67	0.66
H51-H52			0.47					
Ni48-S40	0.71	0.71	0.73	0.71	0.67	0.69	0.65	0.62
S43-H51	0.12		0.00	0.00	0.91	0.91		
Ni50-S44	0.58	0.72	0.75	0.61	0.61	0.63	0.59	0.68
Ni50-S41	0.69	0.69	0.72	0.74	0.63	0.65	0.62	0.68
Ni49-Ni50	0.00	0.00	0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Ni49-S40	0.72	0.72	0.72	0.72	0.61	0.72	0.59	0.68
Ni48-S44	0.74	0.71	0.72	0.70	0.64	0.70	0.65	0.62
Ni50-H51	0.81		0.32	0.74	0.00	0.00		
Ni49-S45	0.70	0.69	0.70	0.69	0.64	0.69	0.62	0.68

Tab 20. Charges atomiques et populations de spin pour les espèces intermédiaires impliquées dans le cycle catalytique du complexe $[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$ (cf. fig.122), dans le DMF avec la base B3LYP.

Atom	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$ on nickel	$[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$	$[(\text{H}_2)\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^-$ on nickel	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^-$ on sulfur	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^-$ on sulfur	$[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^{2-}$	$[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^-$
S41	-0.24 0.03	-0.23 0.00	-0.23 0.00	-0.27 0.00	-0.42 0.06	-0.37 0.07	-0.43 0.05	-0.38 0.06
S40	-0.22 0.00	-0.23 0.00	-0.21 0.00	-0.24 0.00	-0.41 -0.07	-0.24 0.01	-0.44 -0.07	-0.38 0.08
S46	0.29 0.00	0.29 0.00	0.29 0.00	0.28 0.00	0.16 -0.07	0.29 0.00	0.15 -0.06	0.26 0.02
S47	-0.43 0.00	-0.43 0.00	-0.43 0.00	-0.44 0.00	-0.65 -0.06	-0.43 0.00	-0.66 -0.06	-0.48 0.00
S45	-0.22 0.00	-0.23 0.00	-0.22 0.00	-0.25 0.00	-0.41 -0.05	-0.25 0.00	-0.43 -0.05	-0.38 0.06
S44	-0.34 0.11	-0.23 0.00	-0.23 0.00	-0.37 0.00	-0.44 0.07	-0.39 0.08	-0.44 0.07	-0.38 0.08
Ni48	0.55 -0.01	0.55 0.00	0.55 0.00	0.55 0.00	0.58 -0.01	0.55 -0.02	0.58 0.00	0.51 0.70
S42	0.21 0.12	0.29 0.00	0.17 0.00	0.11 0.00	0.16 0.06	0.17 0.06	0.15 0.06	0.26 0.01
Ni49	0.54 0.00	0.54 0.00	0.54 0.00	0.55 0.00	0.51 -0.74	0.54 0.00	0.52 -0.76	0.56 0.00
S43	-0.31 -0.04	-0.43 0.00	-0.38 0.00	-0.48 0.00	-0.10 0.05	-0.10 0.05	-0.66 0.06	-0.48 0.00
H51	-0.08 0.05		0.01 0.00	-0.24 0.00	0.20 0.00	0.21 0.00		
Ni50	0.71 0.73	0.54 0.00	0.55 0.00	0.41 0.00	0.53 0.76	0.53 0.76	0.52 0.76	0.56 0.00
H52			0.06 0.00					

Tab 21. Longueurs de liaisons pour les espèces intermédiaires impliquées dans le cycle catalytique du complexe $[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$ (cf. fig.122), dans le DMF avec la base B3LYP.

Bond	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$ on nickel	$[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$	$[(\text{H}_2)\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]$	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^-$ on nickel	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^-$ on sulfur	$[\text{H}\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^-$ on sulfur	$[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^{2-}$	$[\text{Ni}'_3\text{S}_4'_{2}]^-$
Ni50-S42	0.49	0.68	0.00	0.00	0.48	0.49	0.46	0.63
Ni49-S47	0.82	0.82	0.82	0.80	0.60	0.81	0.59	0.76
Ni49-S46	0.68	0.68	0.68	0.67	0.48	0.67	0.46	0.63
Ni48-Ni49	0.10	0.10	0.00	0.00	0.13	0.10	0.12	0.13
Ni48-S45	0.70	0.70	0.71	0.68	0.69	0.67	0.67	0.56
Ni50-S43	0.84	0.82	0.85	0.77	0.55	0.53	0.59	0.76
Ni48-S41	0.71	0.70	0.71	0.70	0.66	0.72	0.67	0.56
H51-H52			0.52					
Ni48-S40	0.69	0.69	0.70	0.68	0.68	0.66	0.66	0.51
S43-H51	0.13		0.00	0.00	0.93	0.93		
Ni50-S44	0.55	0.69	0.72	0.55	0.53	0.54	0.49	0.70
Ni50-S41	0.65	0.66	0.70	0.67	0.55	0.55	0.52	0.68
Ni49-Ni50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Ni49-S40	0.69	0.69	0.69	0.69	0.50	0.70	0.49	0.70
Ni48-S44	0.72	0.69	0.69	0.69	0.5	0.70	0.66	0.51
Ni50-H51	0.82		0.30	0.78	0.00	0.00		
Ni49-S45	0.67	0.66	0.67	0.67	0.53	0.67	0.52	0.68